

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ UNİVERSİTESİ
GÜLHANE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

TEKRARLAYAN İN-VİTRO FERTİLİZASYON (IVF) BAŞARISIZLIKLARINDA
ENDOMETRİYAL RESEPTİVİTENİN İYİLEŞTİRİLMESİNE YÖNELİK YAPILAN
ENDOMETRİYAL YARALAMA TEKNİĞİNİN IVF GEBELİK SONUÇLARI ÜZERİNE
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Reşad MAMMADOV

Tbp. Bnb.

Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanlık Dalı

Tıpta Uzmanlık Tezi

Ankara

2017

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

TEKRARLAYAN İN-VİTRO FERTİLİZASYON (IVF) BAŞARISIZLIKLARINDA
ENDOMETRİYAL RESEPTİVİTENİN İYİLEŞTİRİLMESİNE YÖNELİK YAPILAN
ENDOMETRİYAL YARALAMA TEKNİĞİNİN IVF GEBELİK SONUÇLARI ÜZERİNE
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Reşad MAMMADOV

Tbp. Bnb.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanlığı Programı

İçin Öngördüğü

TIPTA UZMANLIK TEZİ

olarak hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr. Cihangir Mutlu ERCAN

Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanlık Dalı

Tıpta Uzmanlık Tezi

Ankara

2017

Değerlendirme ve Sonuç;

Jüri üyelerinin kişisel raporları tartışıldı;

- () Savunuma sınavına alınmaya değer bulunmayan tezin **REDDEDİLMESİNE**
- () Başarıyla savunulan tezin **DÜZELTİLMESİNE**, (Not halinde belirtilen konularda)
- Başarıyla savunulan tezin **KABUL EDİLMESİNE**,
- () **OY BİRLİĞİ** **OY ÇOKLUĞU**** ile karar verilmiştir.

Jüri Üyeleri

Ünvanı, Adı ve Soyadı	Anabilim Dalı/Kurumu	Red/Kabul	İmza
1. Prof.Dr. Mesut ÖKTEM	Kadın Hst.ve Doğum AD.Bşk.lığı /Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	() <input checked="" type="checkbox"/>	
2. Doç.Dr. Kazım Emre KARASHAHİN	Kadın Hst.ve Doğum AD.Bşk.lığı /Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi	() <input checked="" type="checkbox"/>	
3. Doç.Dr. Cihangir Mutlu ERCAN	Kadın Hst.ve Doğum AD.Bşk.lığı /Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi	() <input checked="" type="checkbox"/>	

Ek:

1. Jüri üyelerinin Tez İnceleme ve Değerlendirme raporları

* Bu form Tıpta Uzmanlık Yönetmeliği'ne göre düzenlenmiştir.

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi (Gülhane EAH), Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 17.04.2014 2014/2 no'lu kürsü kurulu kararı gereğince yapılmıştır. Bu çalışma Üremeye Yardımcı Tedaviler (ÜYTE) merkezimizde, tekrarlayan IVF başarısızlığı olan infertil çiftlerde endometrial reseptivitenin iyileştirilmesine yönelik yapılan endometrial yaralama tekniğinin gebelik sonuçları üzerine etkisinin araştırılması hedeflenerek yapılmıştır.

Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D. uzmanlık öğrenciliğim döneminde, eğitim ve öğretimimde büyük emeği olan Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D. Başkanı Doç.Dr. Kazım Emre KARAŞAHİN'e şükran ve saygılarımı sunmayı bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışmamda engin bilgi ve deneyimini aktaran, her türlü konuda yol gösteren ve tez danışmanım değerli hocam, Doç.Dr. Cihangir Mutlu ERCAN' a şükran ve saygılarımı sunarım.

Ayrıca eğitim ve öğretim dönemim boyunca bilgi ve becerilerini benden esirgemeyen sayın hocalarım; Prof.Dr. Müfit Cemal YENEN, Prof.Dr. S. Temel CEYHAN, Prof.Dr. Murat DEDE, Doç.Dr. İbrahim ALANBAY, Doç.Dr. Uğur KESKİN, Yrd.Doç.Dr. Ulaş FİDAN ve Yrd.Doç.Dr. Mustafa ULUBAY'a her türlü yardımlarından dolayı teşekkürlerimi sunarım. Tezimin hazırlanması aşamasında; hasta verilerinin toplanması için bana sunduğu imkânlardan dolayı Gülhane EAH, ÜYTE merkezi sorumlu öğretim üyesi Prof.Dr. S.Temel Ceyhan'a, istatistiksel analizlerinde bana yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Türker TÜRKER'e ve tezimin birçok aşamasında bana destek olan Araş. Gör. Kübra TEL ADIGÜZEL'e yardımlarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışma fırsatı yakaladığım uzman, asistan doktor ve yardımcı sağlık personeli arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım boyunca maddi manevi destekleriyle beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan aileme de sonsuz teşekkürler ederim.

Tbp. Bnb. Reşad MAMMADOV

ÖZET

Amaç: Bu çalışma tekrarlayan in-vitro fertilizasyon (IVF) başarısızlıklarında, endometrial hasarlama işleminin gebelik oranlarını artırıp artırmadığını belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Materyal-Metod: Prospektif, randomize kontrollü olarak planlanan bu çalışmaya, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Yardımcı Üreme Teknikleri Ünitesi'ne, Ocak 2015– Haziran 2016 tarihleri arasında 2 ve ya daha fazla tekrarlayan IVF başarısızlığı tanısıyla başvuran hastalar dâhil edildi. 40 yaş üstü olan, FSH>10 IU/mL, vücut kütle indeksi >30 kg/m² olan, organik uterin patoloji bulgusu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma grubuna (n=34) alınan hastalara IVF öncesi siklusun 20-24. günlerinde histeroskopik makas veya pipelle endometrial hasarlama işlemi uygulandı. Kontrol grubuna (n=41) ise endometriumu uyarmaya yönelik hiçbir işlem yapılmadı. Her iki gruptaki hastalara 5. gün embriyoları transfer edildi. Her iki grup IVF tedavi sonuçları, gebelik ve canlı doğum oranları açısından değerlendirildi.

Bulgular: Çalışma grubundaki gebelik oranının %41.1 (14/34), kontrol grubundaki gebelik oranının %39.0 (16/41) olduğu belirlendi. Her iki grup arasında gebelik oranları açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p>0.05). Gruplar canlı doğum açısından değerlendirildiğinde, çalışma grubundaki canlı doğum oranının %29.4 (10/34), kontrol grubundaki canlı doğum oranının %26.8 (11/41) olduğu saptandı. Çalışma grubunda canlı doğum oranı (%29.4), kontrol grubuna göre (%26.8) yüksek olmasına rağmen, bu fark, istatistiksel olarak anlamlı seviyede değildi (p>0.05). Her iki grupta da hastaların yarıdan fazlasında uygulanan yöntemlerin fertilité yönünden başarısızlıkla sonuçlandığı görüldü.

Sonuç: Tekrarlayan IVF başarısızlığı olan hastalarda IVF tedavisi öncesi yapılan endometrial hasarlama işlemi gebelik oranlarını kısmen artırsa da, bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir.

Anahtar Kelimeler: Endometrial yaralama, Endometrial reseptivite. IVF/ICSI tedavisi, Ofis histeroskopi, Pipelle biopsi.

ABSTRACT (İngilizce Özet)

Aim: This study was conducted to determine whether endometrial scratching increases pregnancy rates in recurrent in vitro fertilization (IVF) failures.

Materials and methods: This prospective, randomized controlled study included patients who were referred to Gulhane Training and Research Hospital, Obstetrics and Gynecology Department, Assisted Reproductive Techniques Unit between January 2015 to June 2016 with the diagnosis of 2 or more recurrent IVF failures. Patients older than 40 years and/or with FSH > 10 IU / mL and/or body mass index > 30 kg / m² and/or organic uterine pathology findings were not included. The study group (n=34) underwent endometrial straching procedure with hysteroscopic scissors or pipel on days 20-24 of the pre-IVF cycle. No treatment to stimulate the endometrium was performed in the control group (n = 41). In both groups, the embryos were transferred on the 5th day. Results of IVF treatment in both groups were evaluated in terms of pregnancy and live birth rates.

Results: It was determined that the pregnancy rate in the study group was 41.1% (14/34) and the pregnancy rate in the control group was 39.0% (16/41). No statistically significant difference was found between the two groups in terms of pregnancy rates ($p > 0.05$). When the groups were evaluated in terms of live birth, it was found that live birth rate was 29.4% (10/34) in the study group and was 26.8% (11/41) in the control group. Although the live birth rate (29.4%) was higher in the study group than the control group (26.8%), this difference was not statistically significant ($p > 0.05$). In both groups, more than half of the patients were found to have failed in terms of fertility.

Conclusion: Although endometrial straching performed before IVF treatment improves pregnancy rates in patients with recurrent IVF failure, this difference is not statistically significant.

Key words: *Endometrial scratching, Endometrial receptivity, IVF / ICSI treatment, Office hysteroscopy, Pipelle biopsy.*

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
İNGİLİZCE ÖZET	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	viii
ŞEKİL ve TABLOLAR DİZİNİ	ix
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1.İnfertilite	4
2.2. Açıklanamayan infertilite	5
2.2.1.Açıklanamayan infertilite de tedavi yöntemleri	7
2.3. İmplantasyon	8
2.3.1.İmplantasyonda rol alan belirteçler	10
2.3.2 İmplantasyon aşamaları	15
2.4.Yardımcı üreme teknikleri	16
2.4.1.Tekrarlayan IVF başarısızlığı	17
2.4.2.Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı	17
2.4.3.İmplantasyon başarısızlığı ile ilgili sorunlar	19
2.5.Endometrial Yaralama Teorisi	20
3.MATERYAL- METOD	21
4.BULGULAR	28
5.TARTIŞMA	34
6.SONUÇ	40
7.KAYNAKLAR	41

KISALTMALAR

YÜT	: Yardımla üreme teknikleri
IVF	: In Vitro Fertilizasyon
IVF-ET	: In vitro fertilizasyon –embriyo transferi
ICSI	: Intrazitoplazmik sperm enjeksiyonu
TİB	: Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı
KS	: Klomifen sitrat
IUI	: İntrauterin inseminasyon
KOH	: Kontrollü ovaryan stimülasyon
ESR1	: Östrogen reseptörü 1
PR	: Progesteron reseptörü
HAM	: Hücre adezyon molekülü
MUC-1	: Musin-1
IL-6	: İnterlökin-6
LIF	: Lösemi inhibitör faktör
LH	: Lüteinize edici hormon
FSH	: Follikül stimüle edici hormon
VKİ	: Vücut kütle indeksi
AFC	: Antral follikül sayısı
AMH	: Anti-müllerian hormon
SİS	: Salin infüzyon sonografisi
HSG	: Histerosalpingografi
uHCG	: Üriner Human Koryonik Gonadotropin
rHCG	: Recombinant Human Koryonik Gonadotropin
H/S	: Histeroskopi
GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
ÜYTE	: Üremeye yardımcı teknikler
APOD	: Apolipoprotein D
PLA2	: Fosfolipaz 2
Gülhane EAH	: Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil: 2.2.1. Düzenli menstruel siklus hikayesi olan ve düzenli cinsel ilişkiye giren, fallop tüpleri açık, partneri normal sperm mobilitesine (%40) sahip iki yıldır primer veya sekonder infertilite nedeniyle takipli kadının tedavisiz canlı doğum yapma ihtimali

Şekil 2.3.1. Uterin reseptivite ve implantasyon için sinyalizasyon ağı

Şekil 3.1. Çalışmaya dahil edilen bireylerin uygulanan işleme göre gruplandırılması.

Şekil 4.1. Araştırmaya ait akış şeması (Flow-chart)

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 2.2.1. Araştırmalar ışığında açıklanamayan infertilite de ampirik tedavi yöntemlerinin etkinliği

Tablo 4.1: Araştırmaya dahil edilen hastaların demografik ve IVF klinik, laboratuvar verileri.

Tablo 4.2. Araştırmaya dahil edilen hastaların primer ve sekonder infertilite oranları.

Tablo 4.3: Her iki grup için gebelik başarısı (β hCG pozitifliğine göre) oranları.

Tablo 4.4. Her iki grup için kimyasal gebelik, klinik gebelik, canlı doğum ve başarısız olguların dağılımları.

1.Giriş

İnfertilite, temel üreme fonksiyonunu gerçekleştirecek vücut yeteneğini bozan üreme sistemi hastalıkları sonucu meydana gelir. Üreme çağındaki popülasyonun %10-15'i infertildir ve kadın ile erkek eşit olarak etkilenir. İnfertilite, 12 ay veya daha uzun süre düzenli olarak korunmasız ilişkide gebeliğin gerçekleşmemesi şeklinde tanımlanır (1). İnfertilite tedavisi, birçok faktörlerden etkilenen karmaşık bir süreçtir. İnfertilitenin süresi, çiftin yaşı (özellikle kadının) ve tanı koyulan neden infertilite tedavisinde önemli faktörlerdir.

İnfertilite tedavisinde ilk adım altta yatan nedenin ve bu nedene eşlik eden faktörlerin saptamasını kapsar ve tedavi ile bu nedenlerin düzeltilmesi hedeflenir. Nedenlerin çoğu, tıbbi veya cerrahi olarak geleneksel yöntemlerle tedavi edilir. Özellikle neden belli ise ayrıntılı değerlendirme yapılmaksızın tedaviye başlanabilir. Ancak, gebelik kısa bir sürede oluşmuyorsa, daha sonra ayrıntılı bir değerlendirme gerekecektir.

Yardımcı üreme teknikleri (YÜT), altta yatan nedenleri doğrudan düzeltmenin uygun olmadığı infertil çiftlerde, gebelik elde etmek için kullanılan klinik ve laboratuvar tekniklerini tanımlar. Bu teknikler in-vitro fertilizasyon (IVF), intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI), yumurta bağışlama, gebelik taşıyıcı annelik, gamet intra-fallopian transfer (GİFT) ve zigot intra-fallopian transferini (ZİFT) kapsar. Günümüzde YÜT, infertil çiftlerin tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Bu yöntemler arasında yer alan IVF yönteminde overlerden olgun oositler sonografi kılavuzluğunda transvaginal olarak toplanır. Sonra fertilizasyonu başlatmak için sperm ve oositler, in-vitro olarak birleştirilir. Başarılı olunursa, canlı embriyolar ultrasonografi kılavuzluğunda transservikal olarak endometrial kaviteye transfer edilir (1).

İlk olarak 1978 yılında IVF tekniği ile başarılı bir gebelik gerçekleşmiş ve bu tarihten itibaren YÜT'nin uygulama endikasyonları ve başarı oranları giderek artmıştır. IVF programına katılan çiftlerin %80-85'i oosit toplama takiben embriyo transferi aşamasına ulaşırken, implantasyon ve transfer başına gebelik oranları halen istenilen düzeyde değildir. Bugüne kadar yapılan çalışmalar sonucunda implantasyon ve gebelik oranlarını etkileyen başlıca faktörler olarak; oosit/embriyo kalitesi, uterin reseptivite ve embriyo transfer tekniği gösterilmiştir (2).

Günümüzde gelişmiş kontrollü ovaryan hiperstimülasyon (KOH) protokolleri ve laboratuvar bakımların olmasına rağmen, IVF tedavilerindeki başarı şansı hala düşük düzeylerde olup birçok kadın tekrarlayan IVF tedavisi görmektedir. Tekrarlayan IVF başarısızlıklarının etyolojisi halen aydınlatılabilmış değildir ve muhtemelen bu sorunun tek bir nedeni yoktur.

Artifisiyel sıkluslarda, doğal sıkluslardan farklı olarak transfer edilen embriyonun düşük implantasyon oranları IVF başarısını etkileyen önemli bir faktördür. Embriyo implantasyon oranı %25-30 aralığında olup (3), uygunsuz uterin reseptivite implantasyon başarısızlığının yaklaşık 2/3'ünden sorumlu tutulmaktadır. Bu başarısızlıkta embriyonun payı ise 1/3 ile sınırlıdır (4). Açıklanamayan implantasyon başarısızlıklarında; iyi hormonal induksiyon, kaliteli embriyolar, iyi endometrial gelişim olması ve herhangi bir endometrial patoloji saptanmamasına karşın endometrial reseptif dönemin kaçırılması veya suboptimal oluşu embriyo implantasyonunun oluşmamasında halen anahtar rol oynamaktadır (5).

Tekrarlayan implantasyon başarısızlığının kesin bir tanımlaması henüz yapılmamış olsa da genel kabul görmüş olan konsensus; 40 yaş altı kadınlarda, en az 3 taze veya donma-çözme IVF sıklusunda, en az 4 iyi kalite embriyo transferine

rağmen klinik gebelik elde edilememiş olmasıdır (6). Öte yandan tekrarlayan in-vitro fertilizasyon (IVF) başarısızlığı daha geniş bir kavram olup, sık rastladığımız sebepler arasında ovaryan hiperstimülasyona kötü cevap olmak üzere (7), suboptimal embriyo kalitesi, ileri maternal yaş ve uterin faktörler yer almaktadır.

Endometrial reseptiviteyi etkileyen faktörler tam olarak aydınlatılamamıştır. Son on yılda endometrial reseptiviteyi artırmaya yönelik olarak yapılan meta-analizlerde IVF siklusu öncesinde yapılan endometrial yaralama işleminin faydalı olduğu bildirilmiştir (8,9). Barash ve ark. 2003 yılında 130 hastanın katıldığı çalışmada IVF tedavisinden bir önceki menstrual dönemde endometriuma uygulanacak lokal hasarın tedavinin başarısını arttıracak sonucuna ulaşmışlardır (10). Günümüze kadar endometrial yaralama işleminin tekrarlayan implantasyon başarısızlıklarında sonuçları iyileştirdiğine veya anlamlı bir fark oluşturmadığına dair birçok randomize çalışma (11-14) bulunmaktadır. Endometrial yaralama işlemi halen araştırmaya açık bir konu olup, mevcut bilgilerimiz bazı potansiyel biyomarkere işaret etmekte ancak bunların rutin kullanıma girmesi için halen daha fazla çalışmalara ve uluslararası konsensus kararlarına ihtiyaç duyulmaktadır.

Araştırmamızdaki hipotezimiz; tekrarlayan IVF başarısızlığı olan infertil kadınlarda endometrial reseptivitenin iyileştirilmesine yönelik bir önceki menstrual siklus luteal fazında yapılacak endometrial uyarının (scratching / yaralama işlemi), embriyo transfer aşamasında reseptif endometrium oluşmasına fayda sağlayarak IVF gebelik sonuçlarımızı iyileştirebileceğidir. Bu maksatla, araştırmaya dahil edilen IVF sikluslarında endometrial uyarma işleminin kimyasal gebelik, klinik gebelik ve canlı doğum oranlarını, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olup olmadığını araştırdık.

2. Genel Bilgiler

2.1. İnfertilite

Birleşmiş Milletler üreme sağlığını 'üreme sistemi, işlevleri ve süreçleri ile ilgili tüm konularda yalnızca hastalığın olmaması değil aynı zamanda fiziksel, zihinsel ve sosyal açıdan tam bir iyilik hali olarak tanımlar (15). Bu nedenle infertilite, araştırmaya ve tedaviye değer bir hastalık süreci olarak düşünülmelidir. İnfertilite, 1 yıl ya da daha uzun süreyle korunmasız sık cinsel ilişkiye rağmen üremenin olmaması olarak tanımlanmıştır (16-21). İlk 1 yıl içerisinde gebe kalamayan kadınların %50 kadarı ikinci yılında gebe kalabildiğinden, infertilite tanımlamasında 1 yıllık sürenin kullanılıyor olması tartışma konusu olmuştur (22,23). Avrupa ülkelerinde infertilitenin yaygınlığı yaklaşık % 14'tür ve infertilite yedi çiftten birini etkilemektedir (24). Elde edilen veriler, infertilitenin ortalama prevalansının 25-29 yaşlar arasında %5,5, 30-34 yaşlar arasında %9,4 ve 35-39 yaşlar arasında %19,7 olduğunu göstermektedir (24). Türkiye'de ise infertil çift sayısının 1,5-2 milyon olduğu düşünülmektedir (25). Bu çiftlerin %55-75'i primer infertil; %25-40'ı ise sekonder infertildir (26).

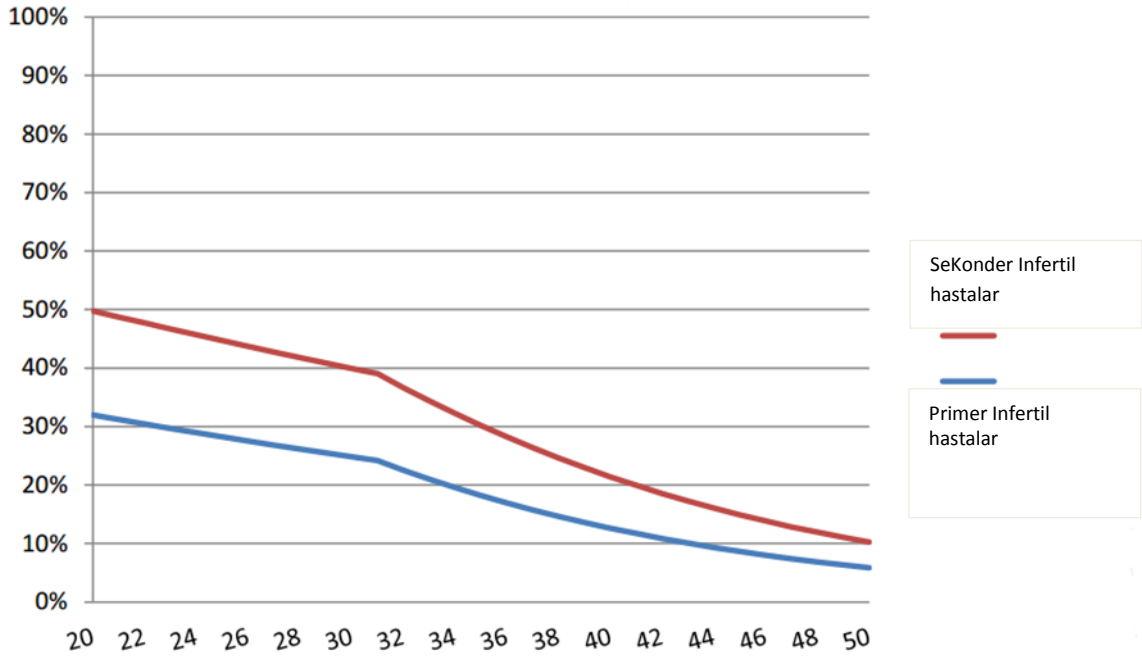
Araoye ve ark.'nın araştırmasının sonuçlarına göre infertilite nedenleri %40 kadına ait nedenler; %40 erkeğe ait nedenler olarak ifade edilmekte ve %20'sinde ise infertilitenin nedeni açıklanamamaktadır (27). Diğer bir ifadeyle ise infertilitenin ana nedenleri ovulatuvar işlev bozuklukları (%20-40), tubal ve peritoneal patolojiler(%30-40), ve erkek faktörüdür (%30-40). Uterin patolojiler göreceli olarak nadirdir ve geriye kalanların nedeni de büyük ölçüde açıklanamamaktadır. İnfertilitenin nedenlerinin yaygınlığı bir dereceye kadar yaşla birlikte değişmektedir. Ovulasyonla ilgili işlev bozuklukları daha genç yaştaki çiftlerde daha sık görülürken, tubal ve peritoneal

faktörler benzer yaygınlığa sahiptir ve erkek faktörü ile açıklanamayan infertilite yaşlı çiftlerde biraz daha sık izlenmektedir (28).

2.2. Açıklanamayan İnfertilite

İnfertilitede, semen analizi, tubal açıklık testleri ve ovulasyonun değerlendirilmesi dahil olmak üzere standart araştırmalar ile herhangi bir anormallik saptanamıyor veya spesifik bir teşhis bulunamıyor ise "açıklanamayan infertilite" tanımı kullanılır. Bu tanımdan da anlaşılacağı üzere, açıklanamayan infertilite bir dışlama tanısıdır. Açıklanamayan infertilite tıbbi danışmanlık isteyen çiftlerin yaklaşık %15'ini etkilerken, bazı çalışmalarda insanların %37'si açıklanamayan infertil olarak sınıflandırılmaktadır. Bildirilen insidans, farklı çalışmalarda yaş ve seçim kriterlerine göre değişmektedir. Açıklanamayan infertilite bir dışlama tanısı olduğundan, bu tanının konulması, öncesinde yapılan incelemelere bağımlıdır (29,30). Bu çiftlerin birçoğu gebe kalabilecek ve tedavi gerekmeksizin canlı doğum gerçekleştireceklerdir. Açıklanamayan infertiliteye sahip çiftlerdeki spontan gebelik oranı menstrüel siklus başına %2 ila %4 olarak bildirilmiştir (31,32). Başka bir ifadeyle, açıklanamayan infertilite tanısı konan çiftlerin yaklaşık %15'i 1 yıl içinde, %35'i ise 2 yıl içinde gebe kalacaktır (33). Bununla birlikte, tedavisiz 3 yıllık kümülatif gebelik oranının bazı gruplarda %80'e kadar çıktığı bildirilmiştir (32,16). Kadının yaşı, tedavisiz başarılı konsepsiyonun en önemli belirleyicisidir ve bu oran 30 yaşından sonra giderek düşmektedir (33,34) (Şekil 2.2.1). Bazı araştırmacılar, 3 yıldan daha uzun süreli açıklanamayan infertilitenin, gelecekteki gebelik şansı için kötü prognostik faktör olduğunu bildirirken, bazı araştırmacılar böyle bir bulguya rastlamadıklarını bildirmişlerdir (35,36,33). Sonuç olarak, açıklanamayan infertilitesi olan çiftlere sıklıkla yaşam tarzı ve başarılı konsepsiyon konusunda tavsiyelerde bulunulur ve hala gebe kalınamadıysa birkaç ay içinde yeniden başvurmaları söylenir. Buna

"bekleme yönetimi" denilir ve bu çiftlere aktif tedavi önerilmemektedir. Ancak bu çiftler, gebe kalmayı zaten bir süredir bekledikleri için ve ayrıca aktif tedavi yöntemlerinden haberdar oldukları için, çiftler (veya klinisyenler) için bu yöntem pek de cazip değildir. Açıklanamayan infertiliteyi aktif şekilde tedavi etmek için bir takım terapötik yaklaşımlar kullanılmaktadır. Bunlar ovaryan stimülasyon eşliğinde intrauterin inseminasyon, IVF yöntemleridir (24).



Şekil 2.2.1. Düzenli menstruel siklus hikayesi olan ve düzenli cinsel ilişkiye giren, fallop tüpleri açık, partneri normal sperm mobilitesine (%40) sahip iki yıldır primer veya sekonder infertilite nedeniyle takipli kadının tedavisiz canlı doğum yapma ihtimali (34).

2.2.1. Açıklanamayan İnfertilitede Tedavi Yöntemleri

Açıklanamayan infertilitesi olan çiftler değerlendirilirken tedavi seçeneklerinin etkinliği, maliyeti, güvenilirliği ve riskleri bir arada göz önüne alınmalıdır. Genel yaklaşımda, öncelikle hasta temelli (yaşam tarzı değişiklikleri, planlı cinsel ilişki) ve daha düşük maliyetli bir yaklaşımla başlanmalı, daha büyük bütçeler gerektiren tedavi seçeneklerine (klomifen sitrat ve intrauterin inseminasyon) daha sonra geçilmeli ve son olarak da en yüksek maliyetli yöntemlere geçilmelidir (gonadotropin enjeksiyonu ve intrauterin inseminasyon, in-vitro fertilizasyon) (37). Tedavi yaklaşımı her çift için bireyselleştirilmiş olmalıdır. Genel olarak spesifik bir tedavi yöntemi ile 3 siklus sonunda gebelik gerçekleşmiyorsa, başka bir tedavi alternatifi düşünülmelidir (38). Tablo 2.2.1 her ampirik tedavinin geçmiş yıllardaki kohort çalışmaları ve bu çalışmaların daha güncel randomize çalışmalara göre etkinlik oranlarını karşılaştırmalı olarak içermektedir. Eski ve yeni çalışmalar arasında iki fark göze çarpmaktadır: (32,39-41)

1. KOH/UII'nun güncel çalışmalarda geçmiş yıllardaki çalışmalara göre daha düşük başarı oranı: Bunun nedeni geçmiş yıllarda gonadotropin kullanımının daha agresif olması olabilir.

2. IVF sonrası gebelik oranlarının güncel çalışmalarda geçmiş yıllardaki çalışmalara göre yaklaşık iki kat artmış olması: Bunun nedeni IVF tedavisindeki gelişmeler olabilir.

Tablo 2.2.1. Araştırmalar ışığında açıklanamayan infertilitede ampirik tedavi yöntemlerinin etkinliği.

Tedavi yöntemi	Siklus Başına	
	Klinik Gebelik Oranı (%)	
	1998	2011
Tedavi uygulanmadan	%1,3-4,1	%1,3-4,1
Klomifen sitrat (KS)	%5,6	%5,2
İntrauterin inseminasyon(IUI)	%3,8	%4,76
KS/IUI	%8,3	%9,5
Kontrollü ovaryan stimulasyon(KOH)	%7,7	%4,1
KOH/IUI	%17,1	%8,7-11,4
In-vitro fertilizasyon (IVF)	%20,7	%39,5

2.3. İmplantasyon

İmplantasyon embriyonun endometriuma tutunması ve epiteli geçip maternal dolaşım sistemine plasentayı oluşturmak için ulaşmasını kapsayan bir süreçtir. (42). İnsanlarda uterus menstrüel siklusun mid-sekretuar fazında (19-24. günler arası) reseptif hale gelir ve bu dönem implantasyon penceresi olarak tanımlanmaktadır (43). İmplantasyonun gerçekleşmesi için, genetiği normal olan bir blastokist, östrojen ve progesteronun etkisi ile iyi senkronize edilmiş bir endometriumda hatching işlemini

tamamlayabilmeli, apozisyon ve adezyonu gerçekleştirerek invazyon yapabilmelidir (12)

Hormona duyarlı bir organ olan uterus, birçok memelide büyüyen ve gelişen embriyo için beslenme kaynağı olarak görev yapmaktadır. Endometrium olarak da adlandırılan uterusun en içteki katmanı, her menstruasyon döngüsünde büyüyen, farklılaşan ve dejenere olan çok dinamik bir dokudur (44).

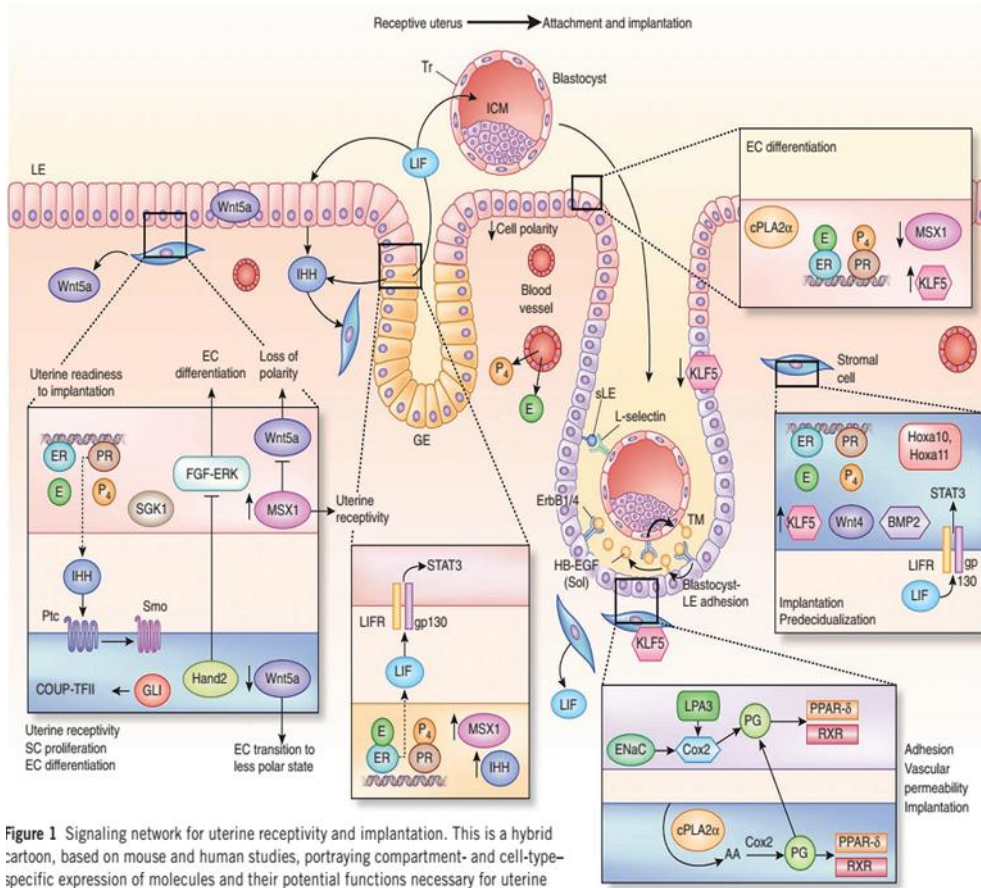
Proliferatif fazda endometrium, menstrüasyon sonrası kalan bazal tabakadan östrojene yanıt olarak yeniden gelişir. Proliferasiyondan sekretuar morfolojiye doğru dinamik geçiş, ovulasyondan sonra gerçekleşir (45), ve bu dönüşüm doğrudan ve dolaylı olarak seks steroidleri östrojen ve progesteron (44) tarafından düzenlenir. Ayrıca bu dönüşüm sitokinler, kemokinler, bunların reseptörleri ve ikincil mesajcıları da dahil olmak üzere karmaşık bir dizi ikincil otokrin ve parakrin faktörlerin aracılık ettiği kompleks bir mekanizma ile de kontrol edilir (46,47). Ovulasyondan sonra normal endometrial gelişim, belirli bir endometrial reseptivite periyoduyla sonuçlanır.

Ovulasyon oluştuktan sonra endometrium üç evreye ayrılan sekretuar faza dahil olur. Postovulatuar 1. günden 5. güne kadar olan **erken evre sekretuar faz**, histolojik olarak sekretuar ürünlerin ortaya çıkması ile ve postovulatuar 6. gün subnükleer vakuollerin varlığı ile karakterizedir (48). **Mid-sekretuar fazda**, implantasyon penceresi ve maksimal endometrial reseptivite söz konusudur ve bu faz post-ovulatuar 6. günden 10. güne kadar sürer. Bu süre zarfında, stromal hücreler psödo-desidualizasyon reaksiyonlarına girerler ve epitel hücreleri, pinopodlar (49) ve hücre adezyon molekülleri (50,51) olarak bilinen özel yapıları geliştirir. Non-konsepsiyonel siklusların üçüncü fazını, **geç sekretuar faz** (post-ovulatuar 11-14 gün) oluşturur ve bu dönemde menstrüasyona hazırlık meydana gelir.

Endometrium, implantasyona hazırlık aşamasında iyi tanımlanmış ve regüle edilmiş gen ekspresyonu geçirir (50). Endometrial reseptivitenin zamanlaması, implantasyon sırasında incelenen diğer memelilerde olduğu gibi, normal mid-sekretuar endometriumda (52) östrojen reseptörlerinin (ESR1) down-regülasyonu ile aynı döneme denk gelmektedir (7). Başarılı embriyo implantasyonu için progesteron ve progesteron reseptörü (PR) şarttır (52). Glandüler epitelde ESR1 ve PR'nin sürekliliği infertilite ve şüpheli implantasyon defekti ile ilişkilidir (53,54). İmplantasyon sırasında ESR1 ve PR'nin aşırı ekspresyonu progesteron direncinin bir işaretidir, çünkü progesteron normalde hem endometrial ESR1'i hem de kendi reseptörünü (PR) down-regüle eder (55). Progesteron direnci luteal faz yetmezliği, gebelik kaybı veya endometriozise bağlı infertilite ile ilişkilidir.

2.3.1. İmplantasyonda Rol Alan Belirteçler

Endometrium, birçok biyokimyasal faktörün üretildiği ve vasküler yapısı nedeniyle değişen derecelerde kanlanan karmaşık bir dokudur (56). Başarılı bir implantasyon, blastokist ve reseptif endometrium arasındaki karşılıklı etkileşimlerin bir sonucudur. Embriyo transferi ve implantasyon başarısında, endometrial reseptivite önemli bir basamaktır. Blastokist, sadece endometriumun bu benzersiz moleküler ve morfolojik değişimleriyle karakterize olan reseptif fazında implante olabilir. Endometriumda reseptivite oluşana kadar çeşitli moleküler ve morfolojik değişimler oluşur (57). Şekil 2.3.1. de bu şematik çizim, fare ve insan çalışmalarına istinaden, moleküllerin kompartman-spesifik ve hücre tipine spesifik ekspresyonunu ve bunların uterin reseptivite, implantasyon ve desidualizasyon için gerekli potansiyel fonksiyonlarını göstermektedir.



Şekil 2.3.1. Uterin reseptivite ve implantasyon için sinyalizasyon ağı (58).

Pinopodlar, ilk olarak farelerde 1958'de tanımlanmış, endometrial epitelin çıkıntılarıdır (59) ve daha sonra insan endometriumunda elektron mikroskobu ile tanımlanmıştır (60). Pinopodlar, insan endometrium epitelinde implantasyon penceresini gösteren klasik biyo-belirteçler olarak bilinmektedirler (61). Pinopodların sayısı, implantasyonun başarısı ile doğrusal korelasyon gösterir ve çok sayıda başarısız implantasyon geçmişi olan hastalarda pinopod üretiminin de başarısız olduğu bulunmuştur (62). Bazı araştırmacılar, pinopodların implantasyon penceresi boyunca endometriumun yüzeyinde bulunduğunu ancak bu sürenin 48 saatten fazla sürmediğini ve bu sürecin maksimum reseptivite için en kritik dönem olduğunu ifade etmektedir. Ancak bazı araştırmacılar ise, insan endometriumundaki pinopodların

sekretuar fazın yedinci gününe denk bulunabileceğini iddia etmiştir. Bu nedenle, pinopodlar ile endometrial reseptivite arasındaki ilişki halen araştırılmaktadır (63,64).

İntegrinler, hücre dışı matriks ligandları, diğer hücre adezyon molekülleri (HAM) ve matriks metalloproteinazlar ile etkileşime giren bir HAM sınıfıdır. Çalışmalar endometriozis, hidrosalpink, polikistik over sendromu (65-67) ve endometrit (yayınlanmamış sonuçlar) dahil olmak üzere implantasyon başarısızlığı ile ilişkili inflamatuvar durumların çoğunda integrin ekspresyonunun anormal olduğunu göstermiştir. Azalmış alfa(5) beta3 ($\alpha5\beta3$) integrin ekspresyonu, açıklanamayan IVF başarısızlığı ile ilişkili iken (68,69), pozitif integrin ekspresyonunun gelecek IVF başarısını öngördüğü saptanmıştır (70). CD44 (71), troponin (72) ve kaderin-11 (73) de dahil olmak üzere endometrial reseptivitede rol oynayabilecek diğer HAM'ler araştırılmıştır. Östrojen, embriyonun yapışmasında ve invazyonunda yer alan başlıca bir HAM olan endometrial $\alpha5\beta3$ integrinin (74) güçlü bir inhibitörüdür (75).

Progesteron indirekt ve direkt yollarla endometrium epitelinden beta-3 integrin ve osteopontin ekspresyonunu artırır. İndirekt olarak stromal hücrelerde büyüme faktörlerinin düzeyini artırır ve büyüme faktörleri de parakrin yolla beta-3 integrin ekspresyonunu sağlar. Diğer taraftan progesteron direkt olarak da endometrium epitelinden beta-3 integrin ve osteopontin ekspresyonunu sağlayabilir (76).

Yapılan bir çalışmada $\alpha4\beta1$ integrinlerin fertil kadınlarda saptandığı, açıklanamayan infertilitesi bulunan kadınlarda ise saptanmadığı bildirilmiştir. Feinberg ve ark.'ları, endometrial $\alpha4\beta1$ integrinlerin trofoblastik dokuyu tanıma sürecine katılabileceği ve onkofetal fibronektin için reseptör rolü gösterebileceğini bildirmişlerdir (76). İntegrinlerin $\alpha4$ ve $\beta3$ subünitlerinin uterin reseptivitenin maksimum olduğu dönemde birlikte eksprese oldukları görülmüştür (77,78).

Lösemi inhibitör faktör (LIF), interlökin-6 (IL-6) familyasına ait bir pro-inflamatuar sitokindir. LIF çok fonksiyonlu ve yüksek derecede glikozile edilmiş bir proteindir (Mw 38-67 KDa) ve membran-ilişkili, diffüze olabilen ve kırılmış formları bulunur (79). Farelerde embriyo implantasyonunun temel bir düzenleyicisidir ve birçok memeli türde implantasyon açısından gerekli olduğu düşünülmektedir. Düzenlenmemiş LIF ekspresyonu, defektif implantasyon ile ilişkili bazı kadın infertil vakalarıyla ilişkilidir (80,81). LIF geni çıkarılmış olan farelerin embriyoları gelişim aşamasındaki apozisyon evresinde duraksar ve bu nedenle bu fareler komplet implantasyon başarısızlığından ötürü infertildirler. İnsanlarda ve muhtemelen diğer çoğu memelide endometrial reseptivite için LIF gereklidir, LIF kaynaklı gen yolakları hakkındaki bilgiler implantasyon ile ilişkili infertilite ve yeni kontrasepsiyon yollarının geliştirilmesi için etkili tedavi stratejileri üretmek için yararlı olacaktır (82).

Glikodelin, lipokalin süper ailesine ait bir glikoproteindir. Glikozilasyona bağlı olarak, çeşitli izoformlarda glikodelin ortaya çıkar. Uterusta glikodelin-A, sekretuar/desidualize endometrial bezler tarafından uterin lümen boşluğuna salgılanan, salınımı progesteron ile düzenlenen ana glikoproteindir (83). Glikodelin-A potent olarak ve doza bağımlı olarak insan sperm-yumurta bağlanmasını engellerken, seminal plazmadan glikozile edilen glikodelin-S'nin böyle bir etkisi yoktur. Periovulatuvar midsiklus sırasında rahimde kontraseptif glikodelin-A'nın bulunmaması, "**fertil pencere**"nin açık olmasını sağlar. Progestojenlerin lokal veya sistemik olarak uygulanması ile indüklenen glikodelin, menstrüel siklusun herhangi bir evresindeki spermlerin dölleme kapasitesini potansiyel olarak azaltabilir.

Uterus reseptivitesinin düzenli bir menstruel siklusun 18. gününden 24. gününe yani lüteinize edici hormon (LH) pikinden sonraki 5 ila 11. günler arası sınırlı olduğu tahmin edilmektedir (84,85). Çoğu araştırmaya göre, endometrial glikodelin

sekresyonu follikül aspirasyonu ya da ovülasyondan 4-5 gün sonra, LH + 5-6'da, yani implantasyon penceresinin açılmasında başlar (86). Glikodelin-A, endometrial doku ve uterus sıvısındaki natural killer (NK) hücresi aktivitesini (87), monositik hücre kemotaksisini, T hücre çoğalmasını (88) inhibe ettiği ve T hücre apoptozunu (89) indüklediğinden, muhtemelen uterin Glikodelin sekresyonu fetomaternal savunma mekanizmalarında önemli bir rol oynamaktadır (90). Bir yandan gametlerle ve diğer taraftan bağışık hücrelerle olan etkileşimler, bağışıklık hücreleri ile gametler arasındaki tanıma süreçlerinin bir noktada birleşmiş olabileceğini, buna karşın glikozilasyonun etkileri bakımından farklılıklar bulunduğunu göstermektedir. Normal doğurgan kadınlar ile karşılaştırıldığında, açıklanamayan infertiliteye sahip hastaların uterus yıkamalarında glikodelin konsantrasyonlarında azalma görülmekle birlikte plazma örneklerinde azalma görülmemektedir (91), bu da uterin reseptivitede lokal glikodelin düzeylerinin rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Selektinler hücre adezyon molekülleri grubunun üyeleri olarak P-selektin, L-selektin ve E-selektinden oluşurlar. Bütün selektinler en az %30 karbonhidrat içeren glikoproteindirler (55). Embriyonun endometriuma bağlanması için trofoblastlardan salgılanan L-selektin ile endometriumdan salgılanan oligosakkarid yapılı L-selektin ligandı köprü oluştururlar. L-selektinin ligandına bağlanmasıyla bir sinyal kaskadı aktif konuma geçerek diğer hücre adezyon moleküllerinin (integrinler, troponin, HB-EGF) kendi ligandlarına bağlanması gerçekleşir. Böylece embriyonun endometriuma adezyonu pekişmiş olur (9). Bu nedenle L-selektinler endometrial reseptiviteyi göstermede önemli biyokimyasal belirteçler olabilir. L-selektinler endometriumun değişik fazlarında farklı seviyelerde salınırlar. Luteal fazda upregüle olurlarken proliferatif fazda downregüle olurlar. L-selektin, sekretuar fazın başlangıcından post-

ovulatuar 5 ile 7. günlerde pik seviyesine ulaşırken, postovulatuar 9–11. günlerde seviyesinde düşmeler başlar.

Matriks metalloproteinazları özellikle menstruasyonda rol oynamak ile beraber trofoblast invazyonu süresince matriks yıkımında da anahtar rol oynar. Metalloproteinaz grubunda kollagenazlar, jelatinazlar ve stromelizinler yer alır. İntegrin aracılı adezyon bu proteolitik enzim ailesini aktive eder , daha sonra matriks proteinlerinin yıkımı trofoblast göçünün yer almasına eşlik eder. Metalloproteinazların üretimi plazminojen aktivatörleri, sitokinler ve doku inhibitörlerinin (TIMPs) birlikte etkileri ile düzenlenir (28).

2.3.2. İmplantasyon aşamaları

İmplantasyon; **apozisyon**, **adhezyon** ve **invazyon** olmak üzere üç evreden oluşmaktadır (92).

Apozisyon, trofoblastların endometrium ile teması sonrası oluşan stabil olmayan adezyon halidir (93). Blastokist apozisyon aşamasında trofoblastik hücreler aracılığıyla reseptif endometrial epitele tutunur. Bu evrede ilk olarak blastokist ile endometrium arasında iletişim sağlanır ve buna bağlı hücrelerde polarite kaybı gelişir. Pinopodlar denilen spesifik hücre yüzey molekülleri oluşur ve musin-1 (MUC-1) üretimi ile blastokistin endometriumun uygun yüzey alanı ile buluşması gerçekleşir (93-95). Endometrium lüminal yüzeyi glikoprotein bir yapı ile kaplıdır ve majör proteini progesteron etkisi altında salınan MUC-1'dir. MUC-1 embriyonun uygun tutunma alanına taşınma ve yönlendirilmesinden sorumludur.

Adezyon basamağı apozisyonu takip eder ve kısaca invazif blastokistin lüminal epitele penetrasyonu olarak tariflenebilir (96). Embriyo ve endometriumun

adezyon molekülleri birbirlerine ulaştığında, embriyo trofoblast hücre membranındaki girintiler ile endometriumun yüzeyindeki epitelyal hücrelerin pinopod çıkıntıları birbiri içine geçer ve apikal tutunma gerçekleşir. Böylece trofoblastlar ile endometrial bazal lamina ve stromal ekstrasellüler matriks arasındaki bağlantı kompleksi şekillenir ve stabil adezyon oluşur (97).

Adezyonu takiben başlayan **invazyon** evresi trofoblastların, luminal epitelden ve bazal laminadan geçerek stroma içine doğru penetrasyonu ile karakterize esas olarak trofoblastik hücrelerin kontrolünde olan bir süreçtir (93).

Bu süreçte, trofoblastlar implantasyon yerinde sitotrofoblast ve sinsityotrofoblast kitlesini oluşturur ve maternal kan damarlarının invazyonu başlar. Plasenta ovulasyondan sonraki 2. haftada oluşur. Plasental invazyonun amacı anne ile fetüs arasındaki yüksek kan-akımı değişikliğine izin verecek, uterin damarları yeniden şekillendirip, küçük ve yüksek-basınçlı damarları, büyük ve düşük basınçlı damarlarla yer değiştirmektir (28).

2.4. Yardımcı Üreme Teknikleri

Yardımcı üreme teknikleri, oositlerin vücut dışında direkt manipülasyonlarını içeren tüm teknikleri kapsar. İlk ve en yaygın yöntem IVF'tir. Ancak gün geçtikçe teknolojik yöntemler de sayıca artmaktadır. IVF işlemi, ekzojen gonadotropin ile yapılan kontrollü ovarian stimülasyonu, transvajinal ultrasonografi altında oosit toplanma işlemini, laboratuvarında fertilizasyonu ve embriyoların uterusu trans-servikal olarak transferini içerir. IVF tekniği ile ilk sağlıklı doğum 1978 yılında gerçekleşmiştir. YÜT alanı günümüze dek genişlemiş ve yaygınlaşmıştır (28). Özellikle son 30 yılda üreme sisteminin yapısal ve fonksiyonel özelliklerinin tanımlanması ile YÜT'e yeni

yöntem ve uygulamalar dahil olmuş ve bunun doğrultusunda da implantasyon oranlarında artış izlenmiştir (98) .

2.4.1. Tekrarlayan IVF Başarısızlığı

İnsan üreme süreci kendi doğasında rölatif olarak inefektif bir süreçtir ve fertilite araştırması normal olan çiftlerde bile aylık fekundite oranları %20-25'i geçmemektedir. YÜT, günümüz infertilite tedavisinde başarıyla uygulanan tedavi seçeneklerindedir. YÜT'de doğal fekundite oranlarından çok daha belirgin yüksek başarılar sağlayamamaktadırlar. Tek embriyo transferinin kanuni zorunluluk olduğu ülkemizde ortalama canlı doğum oranları %20-30 civarındadır. Ortalama üç IVF denemesinde %40-55 arasında bir başarı söz konusu iken, altı ardışık IVF denemesinde bu oran % 50-75 arasında kalmaktadır. Görüldüğü gibi tekrarlayan IVF denemeleri, gebelik oranlarını %100' lere ulaştırmaktan uzaktır ve kayda değer oranda çiftler, tekrarlayan IVF denemeleri ile de çocuk sahibi olamamaktadır. IVF tedavisinde gebelik oranları üçüncü başarısız siklustan itibaren anlamlı olarak azalmaktadır. IVF ile ilişkili başarı oranları, çoğu bilinmeyen birçok faktöre bağlıdır. Bir kısmı tedavi öncesi (stimulasyona cevap gibi) faktörlere, bir kısmı ise tedavi sırasındaki ve tedavinin bitimine kadar olan faktörlere (embriyo sayı ve kalitesi, reseptif endometrium, sağlıklı embriyo implantasyonu) bağlıdır. IVF siklusu başlangıcındaki prognostik faktörler maternal yaş, over rezervi, tanı ve geçmiş üreme performansı olarak tanımlanmıştır (28).

2.4.2. Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı

Bir menstrual siklusta konsepsiyon ihtimali yaklaşık %20-25'tir ve sadece tüm konsepsiyonların %50 ile 60'ı 20. gebelik haftasına ulaşır. Kaybedilen

konsepsiyonların %75 gibi büyük bir oranı ise implantasyon aşamasında gerçekleşmekte ve dolayısıyla klinik olarak fark edilememektedir. Başarısız implantasyon YÜT'de kısıtlayıcı bir faktördür (99).

Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı (TİB) tekrarlayan IVF başarısızlıkları içerisinde, iyi kalite embriyo transferine rağmen, gebelik oluşturulamamış bir alt grubu ifade etmektedir. Burada sözü geçen implantasyon oranı önemli bir klinik gebelik verisidir ve ultrasonografik değerlendirmede uterin kavitedeki gestasyonel kese sayısının, transfer edilen toplam embriyo sayısına oranı olarak ifade edilmektedir.

TİB tanımı net olmayan bir durumu ifade eder ve tanı kriterleri açısından bir fikir birliği bulunmamaktadır ki, tanımlamasında transfer edilen embriyo sayısı, taze ya da dondurulmuş siklus varlığı ve embriyo kalitesini ve transfer edilen embriyoların aşamasını (klivaj veya blastokist) değerlendirmeye alan farklı kriterlere dayanan tanımlamalar öne sürülmüştür (100). Bu tanımlar arasında en sık kullanılanları transfer edilen embriyo sayısını ve toplam denenen siklus sayısını dikkate alan tanımlamalardır. Ancak YÜT'de yaşanan gelişmeler ve blastokist aşamasında (5. gün embriyolar) embriyo transferi gibi uygulamalarla implantasyon başarısı, gebelik ve canlı doğum oranları yükselmektedir ki, bu durum TİB tanımlamasını da etkilemektedir. Araştırmamızda da kullandığımız ve bugün için en çok kabul görmüş olan TİB tanımı; 40 yaş altı hastalarda taze veya dondurulmuş en az üç siklusta ve toplamda en az 4 adet iyi kalite embriyo verilmesine rağmen gebelik elde edilememesidir (101,102). Ancak bilinmelidir ki, bu tanımlamada diğer tüm TİB tanımlamaları gibi hipotez kaynaklıdır ve test edilip klinik kullanımı denenmiş değildir. Üreme fonksiyonları hakkındaki bilgilerin artması ve yeni teknolojilerin ve uygulamaların uygulanması sonucunda IVF sonrası implantasyon oranları son 30

yılda anlamlı şekilde artmıştır. Bununla birlikte, IVF sonuçlarını iyileştirmeyi amaçlayan araştırmaların ana odak noktası iki alana yoğunlaşmıştır: 1. Embriyonik yeterliliğin değerlendirilmesi ve 2. Endometrial reseptivitenin optimizasyonu.

2.4.3. İmplantasyon başarısızlığı ile ilgili sorunlar

İmplantasyon başarısızlığı ile ilgili sorunlar mekanik, inflamatuvar ve sistemik faktörleri içerir (103-105).

Mekanik faktörler hem konjenital uterin anomalileri hem de edinilmiş intrakaviter hastalıkları kapsar. Uterus septus da dâhil olmak üzere doğumsal uterin anomaliler, erken düşüklükler ile ilişkilendirilmiştir. Histeroskopik metroplasti yapılan kadınlara kıyasla, tedavi edilmemiş septa uteri olan kadınlar arasındaki IVF sonuçlarını karşılaştıran bir çalışmada, tedavi edilmemiş kadınların daha düşük IVF sonuçlarına sahip olduğu bulunmuştur (106). Submukozal fibroidler, endometrial polipler, boyutu ve lokalizasyonuna bağlı olarak intrauterin adezyonlar gibi edinilen intrakaviter hastalıklar da kötü obstetrik sonuçlarla ilişkilidir ve tekrarlayan implantasyon başarısızlığına neden olabilir (107,37). Eldeki kanıtlar, bu intrauterin patolojilerin cerrahi olarak düzeltilmesinin gebelik sonuçlarını iyileştirebileceğini göstermektedir (108,109).

İmplantasyon başarısızlığı ile ilişkili inflamatuvar faktörler endometriozis, adenomyozis, hidrosalpinks ve endometriti içerir (110). 2002'de endometriozis'li hastalarda IVF başarı oranları hakkındaki bir meta-analiz, sadece kontrol grubuna kıyasla gebelik oranlarının düşük olduğunu değil, aynı zamanda fertilizasyon, implantasyon oranlarının ve alınan oosit sayısının önemli ölçüde azaldığını göstermiştir (111). Hidrosalpinks vakaları yarattığı inflamasyon ve toksik sübstans akımı ile endometriumu olumsuz etkileyebilmekte ve implantasyon başarısızlığına

neden olmaktadır (112). Salpenjektomi sonrasında bu vakaların gebelik oranlarında anlamlı artış bildirilmiştir (113,114). Endometriumun bir inflamasyonu olan endometrit de infertilite ve obstetrik komplikasyonlarla ilişkilidir (115). Endometrit, anormal inflamatuvar sitokin ekspresyonu ve endometrioz ile ilişkilendirilmiştir (116).

İnfertilitenin yaygın bir nedeni olan polikistik over sendromu (PCOS), üreme-çağındaki kadınları etkileyen en yaygın endokrinopati olarak bilinir ve endometrial reseptivitede azalmayla ilişkilidir (117,118). Endometriumda inflamatuvar değişikliklerle ilişkili progesteron direnci (119), DNA mikro-array analiziyle hem endometriozis hem de PCOS'da gözlemlenmiştir (120,121) ve her iki koşulda da sekretuar fazda östrojen reseptörü baskınlığı artmıştır (122,123). Toplu olarak, bu koşulların tümü, bozulmuş implantasyonun ana nedeni olarak bir inflamatuvar bileşenin varlığını göstermektedir (111,124).

2.5. Endometrial Yaralama Teorisi

Endometrial scratching (yaralama) işleminin günümüzde endometrial reseptiviteyi iyileştirmek ve bunun neticesinde IVF sikluslarında konsepsiyon olasılığını arttırmak amacıyla önerilen bir tekniktir. 2000 yılında ilk olarak retrospektif bir çalışmada, tetkik amacıyla birkaç kez endometrium biyopsisi geçirmiş olan 12 kadından 11'inin, sonraki IVF sikluslarında gebe kaldığı bildirilmiştir (125). Aynı araştırma grubunun prospektif non-randomize bir çalışması, IVF siklusundan önceki siklusta endometrium biyopsisi yapılan kadınların gebe kalma oranlarının, yapılmayan kadınlara oranla iki kat daha fazla olduğunu bildirmiştir (10).

Endometrial yaralama işleminin gebelik sonuçlarını nasıl olumlu yönde etkileyebileceğine dair çeşitli teoriler öne sürülmüştür. (10,126). En sık vurgulanan teori, inflamasyon teorisi. Endometrial hasarlanmanın, endometriumda inflamatuvar

yanıtı indüklediği, endometrium ve blastokist arasındaki ilişkiye katkıda bulunduğu ve implantasyon sürecini kolaylaştırdığına inanılmaktadır (127).

Ayrıca, endometriumdaki hasarın yara iyileşmesi sürecinde büyüme faktörleri ve sitokinlerin salınmasını sağlayabileceği, bunun da implantasyona yardımcı olabileceği düşünölmektedir. Endometriumu uyarmanın veya çizmenin, uterus reseptivitesini artırabileceği ve YÜT uygulamalarında klinik gebelik oranını artırabileceği konusunda üç olası mekanizma vardır. Birincisi; endometriuma lokal hasar, endometriumun desidualizasyonuna neden olur, bu da verilen embriyonun implante olma ihtimalini artırır (128). İkincisi; hasarı takiben endometriumun iyileşmesi, sitokinlerin, interlökinlerin, büyüme faktörlerinin, makrofajların ve dendritik hücrelerin salgılanmasında belirgin bir artış ile ilişkilidir ve bunların tümü embriyo implantasyonu için yararlıdır (129,130). Üçüncü olarak ise; YÜT sırasında KOH yapıldığında, suprafizyolojik düzeylerdeki steroid hormonlar nedeniyle endometrium olgunlaşması anormal bir şekilde gelişir (131,132). Önceki döngüde gerçekleştirilen endometrial hasar, endometrium olgunlaşmasını geciktirebilir ve endometrium ile aktarılan embriyo arasında daha iyi bir senkronizasyon sağlayabilir (128).

3. MATERYAL – METOD

Prospektif, randomize, olarak planlanan bu çalışmaya, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi (EAH), Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinin Yardımcı Üreme Teknikleri Ünitesine, Ocak 2015 – Haziran 2016 tarihleri arasında “Tekrarlayan IVF başarısızlığı” tanısı almış olan (n=75) hastalar dâhil edildi. Araştırma etik kurul onayı Gülhane EAH Yerel Etik Kurulundan GATA; KAEK-2015-81 numarası ile alınmıştır. Çalışmaya dahil edilme kriterleri aşağıdaki gibi belirlenmiştir;

1. Tekrarlayan IVF başarısızlığı (en az 2 kez, taze veya donmuş-çözünmüş IVF/ICSI siklus başarısızlığı) hikâyesi olan 25–40 yaş arası primer veya sekonder infertil kadın hastalar,

2. Anovulatuvar siklusları dışlamak amacıyla düzenli menstruel siklus hikayesi olan olgular,

3. Normal ovaryan rezerve sahip olgular; Anti-müllerian hormon (AMH) >1.1 ng/mL, 3. gün FSH (Folikül Stimüle Edici Hormon) < 10 IU/mL ve/veya AFC (Antral Follikül Sayısı) > 7,

4. Vücut kütle indeksi (VKİ) <30 kg/m² olan ve gebeliğe engel teşkil edebilecek herhangi bir dahili hastalığı olmayan kadınlar,

5. Transvaginal ultrasonografi, Salin infüzyon sonografisi (SIS) ve/veya Histerosalpingografi(HSG) ile uterin veya endometrial patolojilerin ve hidrosalpenksin ekarte edildiği olgular,

6. Implantasyonu değerlendirmede embriyo faktörünü standardize edebilmek amacıyla transfer edilecek embriyoların 5. gün (120 saat) blastokist aşamasına ulaşmış olmaları ve taze transfer yapılacak hastalar,

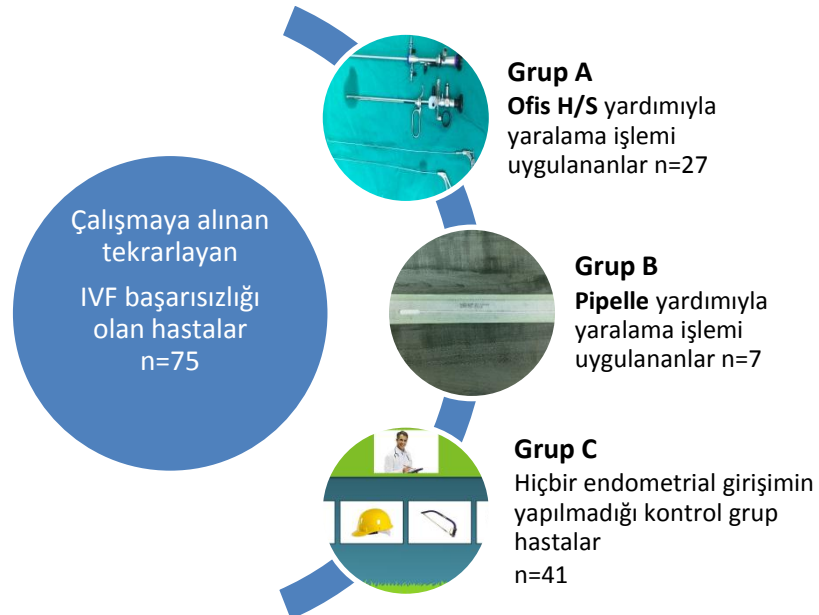
7. 3 günlük cinsel perhiz sonrası yapılan spermiogram analizinde; WHO 2010 kriterlerine göre normozoospermi kriterlerine uyan ve total motil sperm sayısı (TMC) > 10 saptanılan erkek faktör infertilitenin dışlandığı olgular (133),

8. GnRH antagonist protokolle KOH yapılan ve üriner veya recombinant Human Koryonik Gonadotropin (uHCG veya rHCG) ile ovulasyonun tetiklendiği hastalar,

9. Araştırma protokolünü kabul etmiş olan hastalar.

Çalışma protokolü tüm detayları ile hastalarımıza anlatıldı ve kabul eden tüm çiftlerden araştırmaya gönüllü olarak katıldıklarına dair yazılı onam belgeleri alındı. Başlangıçta çalışmada üç grup oluşturuldu. Bunlar; Grup A (n=27) ofis histeroskopi (Ofis H/S) ile bir önceki menstruel siklus luteal dönemi 20-24. günleri arasında endometrial yaralama işlemi uygulananlar, Grup B (n=7), menstruel siklusun yine aynı döneminde körlemesine pipelle endometrial uyarma işlemi yapılanlar ve Grup C (n=41); hiçbir endometrial girişim yapılmayan kontrol grubu hastalarıdır. Çalışma hastaları olan A ve B gruplarına IVF'te endometrial reseptiviteyi olumsuz etkilemediği ve gebelik sonuçlarına olumlu katkıda bulunduğu literatürde bildirilmiş olan, bir önceki menstruel siklusun luteal döneminde endometrial yaralama işlemi uygulanmıştır (8).

Çalışma ve kontrol grupları Şekil 3.1'de şematize edilmiştir.



Şekil 3.1. Tekrarlayan IVF başarısızlığı tanısı ile çalışmaya dahil edilen infertil kadınların araştırma protokolüne göre gruplandırılmaları.

Histeroskopik Endometrial Yaralama İşlemi:

Tüm ofis histeroskopi işlemleri ameliyathanede genel anestezi altında gerçekleştirildi. Hastalara sedasyon için midazolam (dormicum ampul 5mg/5ml,Roche) 0,02mg/kg, fentanil (fentanyl citrate ampul, Abbott) 1 mcg/kg ve propofol (propofol flakon, 500mg/ml, Abbott) 1mg/kg dozlarında kullanıldı.

Histeroskopi işlemi sert, atravmatik uçlu, 30° açılı, 5 mm çaplı ofis histeroskop (Bettocchi® Hysteroscopes, Karl Storz, Tuttlingen, Germany) salin solüsyonu (Polifleks® %0.9 izotonik sodyum klorür 3000ml) kullanılarak yapıldı. Öncelikle histeroskopi aleti vajene uygulanarak vajen duvarları ve serviks net görüntülendi. Eksternal servikal os'tan servikal kanala ve endometrial kaviteye ulaşıldı. Uterin kavite ve tubal ostiumlar değerlendirildi. Uterin bir anomali bulunmadığından emin olduktan sonra uterin kavite anterior ve posterior yüzeylerinde endometriuma en az 4 en fazla 6 kez histeroskopik makas yardımıyla çizikler atıldı.

Pipelle Kullanılarak Yapılan Endometrial Yaralama İşlemi:

Pipelle endometrial yaralama işlemi grup B hastalara (n:7) histeroskopi grubuna benzer şekilde bir önceki siklus 20-24. günleri arasında poliklinik şartlarında anestezi uygulanmadan yapılmıştır. İşleme vajene spekulum applike edilmesini müteakip vajen duvarları ve serviksin görüntülenmesi ile başlanıldı. Vajen (Batikon® polivinilprolidon iyot %10 Adeka, Türkiye) antiseptik çözelti ile silindikten sonra endometrial biyopsi kateteri (Pipella® Medbar, Türkiye) ile servikal kanaldan girilerek körlemesine endometrial kaviteye ulaşıldı. Uterus fundusuna dokunduğumuzdan emin olduktan sonra kompresör pistonu çekilerek vakum etkisi yaratıldı. Pipelle uterus kavitesi içerisinde saat yönünde 180° döndürerek ileri ve geriye en fazla 2 kez hareket ettirilerek endometrial yaralama veya çizik atma etkisi yaratıldı.

Her 3 gruptaki IVF hastalarına GnRH antagonist ile KOH protokolü uygulandı. Bu KOH protokolünde; hastalara siklusun ikinci gününden itibaren günlük olarak hastanın ovaryan rezervine göre (yaş, AFC ve/veya AMH değerleri) 150 - 300 IU arasındaki başlangıç dozlarında subkutanöz rFSH (Gonal-F®.Follitropin alfa 450 IU 1Flakon Portekiz,veya Puregon® follitropin beta 300IU 0,36ml enjektör, Yunanistan) ve/veya intramusküler (IM) / Subkutanöz (SC) ürünler human menopausal gonadotropin (uhMG) (Menogon®,Menotropin 75 IU 1 Ampul Almanya, Merional® 150 IU IM/SC İnsan Menopozal Gonadotropin) uygulanmıştır.

Gonadotropin tedavisi başlandıktan sonraki 6. gün ve önde giden follikül 14 mm çapa ulaştınca GnRH antagonist (Orgalutran®;0,25mg/0,5ml Ganirelix, Yunanistan / Cetrotide® 0,25mg 1 flakon; Setrorelix, Yunanistan) rejimi prematür ovulasyonu önlemeye yönelik 0.25 mg/gün dozda tedaviye eklenmiştir. Folliküler büyüme düzenli olarak ultrason ölçümleri ile takip edilmiş ve en az iki follikül çapı 18 mm olunca 5000 - 10.000 IU uhCG (Pregnyl® Human Korionik Gonadotropin, Hollanda, Ghoragon® Human Korionik Gonadotropin) ile ovulasyon tetiklenmiştir. Oosit toplama işlemi HCG yapıldıktan ortalama 36 saat sonrasında genel anestezi altında transvaginal ultrasonografi (7MHz, LOGIC 200, Japonya) eşliğinde yapıldı. Intravenöz sedasyon için Midazolam® (Dormicum ampul 5mg/5ml,Roche) 0,02mg/kg, Fentanil® (Fentanyl citrate ampul, Abbott) 1mcg/kg ve Pofol® (Propofol flakon 10mg/ml, Sandoz, Türkiye) 1mg/kg dozlarında kullanıldı.

Oositlerin toplanması öncesinde vajen steril salin solüsyonuyla yıkandı. Steril bir kılıf içerisindeki transvaginal prob ve beraberinde tutturulmuş aspirasyon iğnesi (Gynetics®, Hamont-Archel, Belgium) overleri görmek ve follikülleri en büyük çapından aspire etmek için kullanıldı. Özel 16 Gauge çift lümenli iğneler ile 10mm'den büyük foliküllere keskin olarak girilerek folliküler sıvı ve oositler aspire

edildi. Aspire edilen follikül sıvısı, aspirasyon iğnesi çıkarılmadan laboratuvarında hemen incelendi. Eğer oosit bulunamadıysa follikül içerisine tekrar sıvı (G-MOPS, Vitrolife®) verilerek follikül içi yıkama ve aspirasyon işlemleri tekrarlandı.

Oosit toplama işlemi sonrası hasta eşlerinden mastürbasyon yöntemiyle elde edilen semen örnekleri androloji laboratuvarında ICSI için yoğunluk gradienti santrifugasyon yöntemi ile hazırlandı. Her oosit ICSI işlemi için enzimatik (HYASE-10X, hiyaluronidase, Vitrolife®) ve mekanik olarak dekorone edildi. Tüm hastalara ICSI işlemi aynı embriyologlar (Doç.Dr.C.KORKMAZ, Doç.Dr.B.BAYKAL.) tarafından yapılmıştır. ICSI işleminden sonra oositler 37 °C'de, %5'lik karbondioksitli ve %10'luk oksijenli inkübatörde (ESCO, Singapur), time lapse embriyo monitörizasyon sisteminde (Primovision Time-Lapse System, Vitrolife®) fertilizasyon için takip edildi. Fertilizasyon iki ayrı pronukleusun görülmesi ile teyit edildi. Embriyolar 5. güne (120 saat) kadar takip edilerek transfer işlemleri blastokist aşamasında yapıldı. Tüm embriyo transferleri USG eşliğinde aynı IVF ekibi tarafından uygulanmıştır. Spekulum aplike edildikten sonra servikal mukus G-Rinse®, bikarbonat tamponlu tuz çözeltisi, Vitrolife ile temizlendi. Transabdominal ultrasonografi (5MHz, LOGIC 200, Japonya) rehberliğinde yumuşak transfer kateterinin (Gynetics®, Soft Embryo Transfer Catheter, Lommel, Belgium) ucu fundusa dokunmadan, yaklaşık 0,5–1 cm altında iken mid-kaviteye embriyo transfer işlemi yapıldı. Transfer kateterinde embriyo kalıp kalmadığı kontrol edildikten sonra işleme son verildi. YÜT, Sağlık uygulama yönetmeliğine uygun olarak 35 yaş altı hastalara tek, 35 yaş üstüne ise çift embriyo transferi yapılmıştır.

Tüm IVF hastalarımıza luteal faz desteği için östrojen ve progesteron takviyesi yapılmıştır. Luteal destek için progesteron vajinal yolla (600 mg/gün, Progestan kp 200 mg X 3 doz/gün, Koçak Farma) OPU'dan bir gün sonrasında 10-12. gebelik

haftasına dek (luteo-plasental shift), östrojen desteği ise embriyo transferi sonrasında (100 µgr/gün, Climara forte 7.8mg/25cm², Bayer, haftalık dozlarda,) fetal kalp atımları sonografik olarak görülene dek (6-7. gebelik haftaları) devam ettirilmiştir.

Araştırmada gebelik sonuçlarını değerlendirme de kullandığımız terminolojiler olan; infertilite, kimyasal gebelik, klinik gebelik ve canlı doğum oranları tanımlamaları şu şekildedir. Hastanın daha öncesinde hiç gebeliği olmamış ise **primer infertilite**; en az bir gebelik sonrası gebe kalamama durumu **sekonder infertilite** olarak tanımlanmıştır. **Kimyasal gebelik**; embriyo transferinden 14 gün sonra serum β-hCG düzeyi > 50 IU / L olması fakat gün aşırı takiplerde orantılı yükselmenin gözlenmeyip β-hCG değerlerinin sıfırlandığı ve menses ile sonuçlanan olgular, **Klinik gebelik**; pozitif β-hCG'den 5-6 hafta sonrasında sağlıklı bir gebelik kesesinde transvajinal/transabdominal ultrasonografi ile pozitif fetal kalp atımlarının gösterilmesi ve **Canlı doğum oranı** ise 28. gebelik haftasından sonra elde edilen canlı, sağlıklı doğum sayısıdır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için IBM SPSS Statistics 22.0 for Windows programı kullanıldı. Verilerin tanımlanmasında sayı, yüzde, ortalama, minimum, maksimum ve standart sapma değerleri kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorow-Smirnov testi ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda kesikli değişkenler için ise Chi-kare testi kullanıldı. *P-değeri* <0.05 olduğu durumlar istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

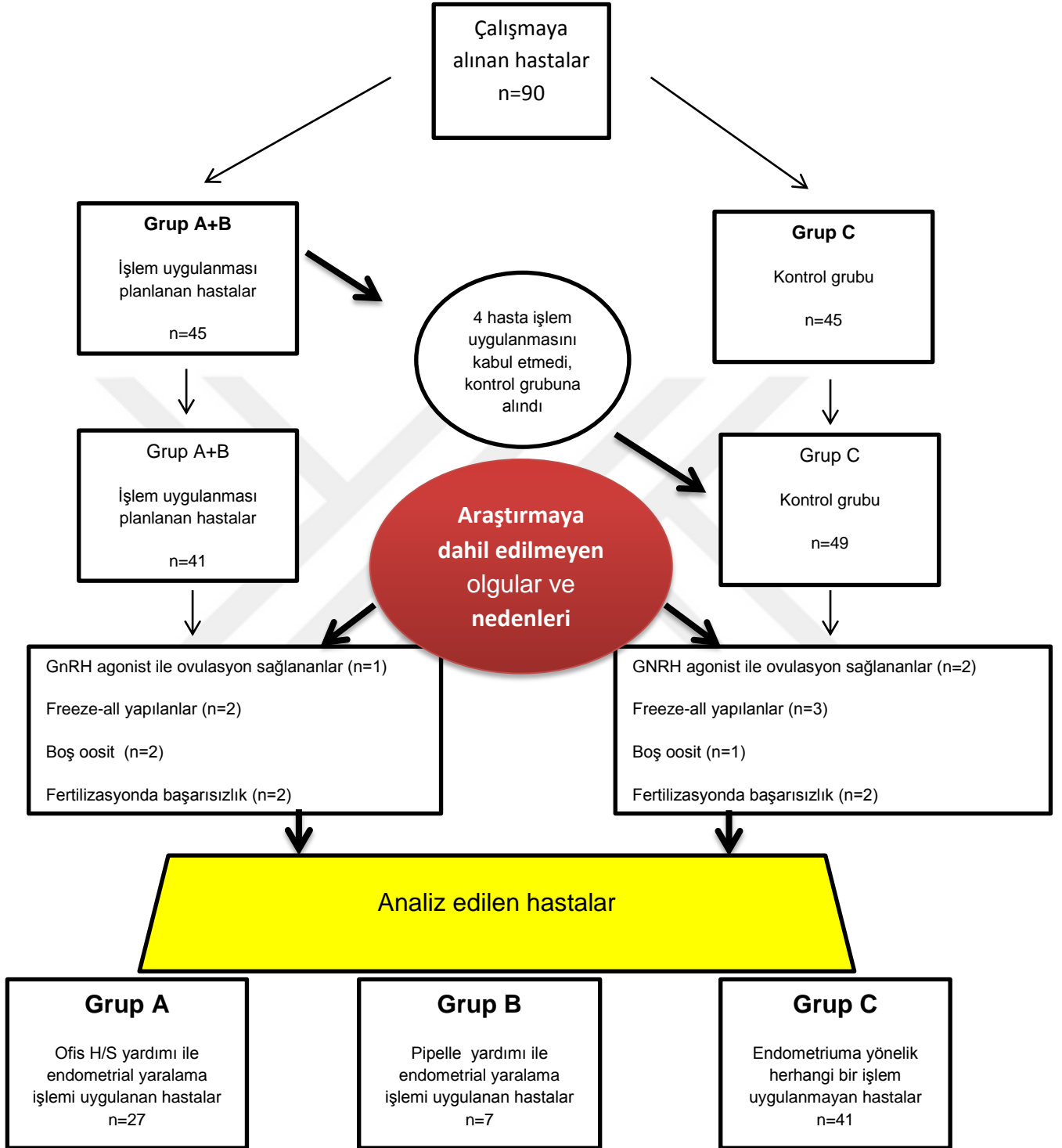
4. BULGULAR

Araştırmaya Ocak 2015 – Haziran 2016 (18 ay), ÜYTE merkezimize başvuran ve “Tekrarlayan IVF başarısızlığı” kriterlerine uyan toplam 90 infertil kadın hasta dahil edilmiştir. Araştırmaya dahil edilen olgular çift randomizasyon ile iki gruba ayrılmışlardır. Çalışma grubuna planlanan 4 hasta, ofis histeroskopi veya pipelle endometrial yaralama işlemini kabul etmediklerinden kontrol grubuna geçirilmişlerdir.

Araştırmaya başlangıçta dahil edilen hastalardan 15'i (işlem yapılacak hasta grubunda 7, kontrol grubunda 8 hasta), aşağıdaki nedenlerden ötürü son analizde çalışma dışında tutulmuşlardır. Bunlardan;

- 3 hastada ovaryan hiperstimulasyon oluşabileceği endişesiyle ovulasyon GnRH agonisti ile tetiklenmiştir.
- 5 hastada HCG tetikleme sonrası tüm embriyolar (freeze-all prosedürü) donduruldu.
- 3 hastada yapılan follikül aspirasyonunda oosit bulunamadı
- 4 hastada fertilizasyon başarısızlığı oldu.

Pipelle ile endometrial hasarlama işlemi uygulanan hasta grubunun sayısı (n=7) istatistiksel olarak anlamlı sonuca ulaşmak için yetersiz olduğundan çalışma hastaları tek grup altında birleştirildi ve verileri hiçbir endometrial müdahale yapılmayan kontrol grubu hastaları ile karşılaştırıldı [Çalışma grubu (Grup A+B=34) ve kontrol grubu(Grup C=41)]. Çalışmanın akış şeması şekil 4.1'de özetlenmiştir.



Şekil 4.1. Araştırmaya ait akış şeması (Flow-chart)

Tablo 4.1'den de anlaşılacağı üzere çalışma ve kontrol grupları arasında yaş, VKİ, Bazal FSH değerleri, antral follikül sayıları, stimülasyon gün süresi, kullanılan toplam recFSH, Metafaz II oosit sayısı ve embriyo açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.1: Araştırmaya dahil edilen hastaların demografik ve IVF klinik, laboratuvar verileri.

	Gruplar	n	Ortalama	Standart sapma	Alt-Üst	P-Değeri*
Yaş (yıl)	Çalışma	34	33,7	±3,94	27-39	0,068
	Kontrol	41	32,2	±2,70	28-37	
VKİ (kg/m^2)	Çalışma	34	26,8	±0,9	25-29	0,057*
	Kontrol	41	27,4	±1,24	25-29	
Bazal FSH değerleri IU/ml	Çalışma	34	6,6	±1,54	4-9	0,222*
	Kontrol	41	6,9	±1,27	5-9	
Antral Follikül Sayıları, Ort ± SD	Çalışma	34	11.1	±1,89	8-17	0.12*
	Kontrol	41	11.6	±2,01	9-18	
Stimülasyon gün süresi (gün ± SD)	Çalışma	34	8.90	±2,90	7-13	0.38*
	Kontrol	41	9.1	±2.1	8-12	
Kullanılan Toplam recFSH (IU)	Çalışma	34	1950	-	1000 – 2850	0.10*
	Kontrol	41	2100	-	1050-3000	
Metafaz II oosit (n)	Çalışma	34	7.5		2-16	0.66*
	Kontrol	41	8		2-17	
Embriyo (120. saat) (n)	Çalışma	34	4		1-6	0.086*
	Kontrol	41	5		1-9	

*Mann-Whitney U testi

Tablo 4.2’de çalışma ve kontrol gruplarına göre primer ve sekonder infertilite oranları verilmiştir. Çalışma grubunda hastaların tama yakını %94.1 (n: 32/34) primer infertil iken, kontrol grubundaki hastaların %75,6’sı (n: 31/41) primer infertil idi. Infertilite tanımlamalarına göre karşılaştırıldıklarında, iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.03$, Pearson Chi-square).

Tablo 4.2. Araştırmaya dahil edilen hastaların primer ve sekonder infertilite oranları.

	Primer infertilite		Sekonder infertilite		P-Değeri*
	Sayı	Yüzde (%)	Sayı	Yüzde (%)	
Çalışma grubu (n:34)	32	%94,1	2	%5,9	0,03
Kontrol grubu (n:41)	31	%75,6	10	%24,4	
Toplam	63	%84,0	12	%16,0	

* Pearson χ^2 - kare testi

Araştırmamızda çalışma grubunda (Grup A+B) gebelik başarı oranları (transfer sonrası 14. Günde β -hCG değerlerinin pozitif olması) %41.1 (14/34) iken, kontrol grubu (Grup C) gebelik başarı oranları %39.0(16/41) olmuştur (Tablo 4.3). Her iki grup arasında gebelik başarısı oranları açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$, Pearson χ^2 - kare testi). (Tablo 4.4)

Tablo 4.3: Her iki grup için gebelik başarısı (β hCG pozitifliğine göre) oranları

	Çalışma Grubu (n=34)			Kontrol Grubu (n=41)			Toplam	P-değeri
	Sayı	S%	K%	Sayı	S%	K%		
Gebelik Başarısı Oranları	14	46.7	41.1	16	53.3	39.0	30	0,870
Gebelik Başarısızlığı Oranları	20	44.4	58.9	25	65.6	61.0	45	
Toplam	34	45.3	100	41	54.7	100	75	

* Pearson χ^2 - kare testi, $p<0.05$; K%: Kolon Yüzde, S%: Satır Yüzde

Çalışma grubundaki(Grup A+B) kimyasal gebelik oranları %5.9 (2/34), kontrol grubundaki (Grup C) kimyasal gebelik oranları ise %7.3(3/41) olarak saptanılmıştır. Klinik gebelik oranları açısından gruplar karşılaştırıldığında ise çalışma grubunda oran %5.9 (2/34), kontrol grubunda ise %4.9 (2/41) olarak belirlenmiştir.

İki grup karşılaştırmasında kimyasal gebelik, klinik gebelik ve canlı doğum oranları açısından her ne kadar istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamış olsa da, endometrial yaralama yapılan çalışma protokolü hastalarında canlı doğum oranları, kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olarak saptanmıştır. [sırasıyla; %29.4 (10/34) vs %26.8(11/41)]

Sonuç olarak, araştırma konusu olan endometrial yaralama işleminin tekrarlayan IVF başarısızlığı vakalarında gebelik sonuçlarımıza pozitif etkisi oransal olarak çalışma grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek görünse de, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (%29.4 vs %26.8; $p>0.05$).

Tablo 4.4. Her iki grup için kimyasal gebelik, klinik gebelik, canlı doğum ve başarısız olguların dağılımları.

	Çalışma Grubu (n=34)			Kontrol Grubu (n=41)			Toplam	P-değeri
	Sayı	S%	K%	Sayı	S%	K%		
Gebelik Başarısızlığı	20	44.4	58.8	25	55.6	61.0	45	0,985
Başarılı Gebelikler								
Kimyasal Gebelik	2	40.0	5.9	3	60.0	7.3	5	
Klinik Gebelik	2	50.0	5.9	2	50.0	4.9	4	
Canlı Doğum	10	47.6	29.4	11	52.4	26.8	21	
Toplam	34	45.3	100	41	54.7	100	75	

*Pearson χ^2 - kare testi, $p<0.05$; K%: Kolon Yüzde, S%: Satır Yüzde

5.TARTIŞMA

Bugüne kadar yapılan çalışmalar sonucunda implantasyon ve gebelik oranlarını etkileyen başlıca faktörler arasında oosit, sperm, embriyo kalitesi ve endometrium yer almaktadır (3). Üremeye yardımcı tekniklerle ilgilenen uzmanların IVF başarısızlıklarında altta yatan nedenini, kötü embriyo kalitesine bağlama eğilimleri oldukça fazladır. Oysa embriyolojik faktörler yanında, implantasyon problemine yol açan kötü endometrial reseptivite gibi birçok faktör IVF başarısını etkileyebilir (134,135). Yetersiz endometrial reseptivite, implantasyon başarısızlığının yaklaşık üçte ikisinden sorumludur (136). IVF'de tekrarlayan implantasyon başarısızlığı kompleks bir konudur ve henüz tamamen anlaşılammıştır (137). İmplantasyon; blastokist ve endometrial tabakalar arasında kendiliğinden gelişen dinamik bir süreç olmasına rağmen, bugünkü bilgilerimiz implantasyon penceresi boyunca endometriumun hazırlanması bugünkü bilgilerimiz dahilinde tamamen maternal kaynaklıdır. Sağlıklı kadın infertilitesinin en büyük sebebi, üreme tıbbında henüz çözümlenememiş olan implantasyon başarısızlığıdır.

İmplantasyon başarısızlıklarının iyileştirilmesine yönelik birçok yöntem denenmektedir ki, endometrial yaralama işlemi de bunlardan birisidir. İlk olarak Barash ve ark.'ları IVF tedavisinde bir önceki menstruel siklusta uygulanan endometrial yaralama işleminin canlı doğum oranlarını artırdığını yayınlamışlardır. Çalışma grubuna alınan hastalara siklusun 8. 12. 21. 26. günlerinde endometrial biyopsi işlemi uygulanmış, klinik gebelik (66.7%--30.3%) ve canlı doğum (48.8%-22.5%) oranlarında iki kat artış olduğu bildirilmiştir(10).

Karımzadeh ve ark.'ları 2009 yılında IVF/ICSI sikluslarına alınan tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan hastalarda endometrial hasarlamanın gebelik oranı

üzerine olan etkilerini araştırmışlardır. Randomize kontrollü bu çalışmada, en az iki implantasyon başarısızlığı olan 115 kadın randomize edilerek iki gruba ayrılmıştır. Çalışma grubunda, IVF tedavisi önceki siklusun lüteal fazında hastalara endometrial yaralama işlemi uygulanmış, kontrol grubuna ise her hangi bir işlem yapılmamıştır. Gruplar arasında implantasyon ve klinik gebelik oranları karşılaştırılmıştır. İmplantasyon oranı biyopsi grubunda %10.9, kontrol grubunda ise %3.38 olarak bulunmuştur. Klinik gebelik oranları da çalışma grubunda kontrol grubuna göre (sırasıyla %27.1 ve %8.9) daha yüksek bulunmuştur (11).

Nervaker ve ark.'ları 2010 yılında yaptıkları prospektif randomize kontrollü çalışmada, en az 1 defa IVF/ICSI siklus başarısızlığı olan 37 yaş altı önceki ovaryan hiperstimulasyon denemelerinde iyi ovaryan yanıt alınan hastalar seçilmiştir (n=100). Tüm hastalara işlem öncesi histeroskopi yapılmıştır. Çalışma grubuna (n=49) siklusun 7-10. günleri ve 24-25. günleri arasında 2 defa endometrial biyopsi işlemi uygulanmıştır. En fazla 3 adet olmak üzere iyi kaliteli 3. gün embriyoları transfer edilmiştir. Çalışma grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında müdahale grubunda kimyasal gebelik oranları yüksek olarak bulunmuştur (%32.7'ye karşı %13.7). Canlı doğum oranları da yine müdahale grubunda anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (12).

Gibreel ve ark.'ları yaptıkları randomize kontrollü bir çalışmada, IVF tedavisi için başvuran ve daha önce IVF başarısızlığı olan 387 hasta iki gruba ayrılmıştır. Çalışma grubuna (n=193) iki kez endometrial biyopsi işlemi uygulanırken, kontrol grubuna (n=194) plasebo prosedürü uygulanmıştır. Çalışmanın sonuçları iki grup arasında canlı doğum oranları açısından fark olmadığını göstermiştir (%47.2'ye vs %38.1). Endometrial yaralamanın, daha önce IVF başarısızlığı olan IVF tedavisi gören kadınlarda canlı doğum oranını iyileştirmediği ancak yine de, iki veya daha

fazla IVF başarısızlığı olan hasta alt grubunda canlı doğum oranını arttırabileceği sonucuna varılmıştır (13).

Safdarian ve ark.'ları 2011'de doğal siklularda endometrial hasarlanmanın IVF başarısını arttırmadığını bulmuştur. Hastalar 2 gruba ayrılmıştır. IVF tedavisi öncesi siklusun 21. gününde pipelle endometrial hasarlama işlemi uygulanan çalışma grubu (n = 50) ve kontrol grubu (n = 50). Çalışma grubundaki implantasyon oranları, kimyasal gebelik ve klinik gebelik oranları sırasıyla %4.9, %18.2, %12.1 iken, kontrol grubunda %6.7, %19.5, %17.1 olarak bulunmuş ve gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (138).

Baum ve ark.'ları 2 ve daha fazla tekrarlayan IVF başarısızlığı olan hastalarda endometrial yaralama işleminin hiçbir fayda sağlamadığını bir randomize kontrollü çalışmada bildirmişlerdir. 36 hasta randomize olarak çalışma (n=18) ve kontrol gruplarına (n=18) ayrılmış ve çalışma grubunda endometrial biyopsi, IVF tedavisi öncesi siklusun 9-12. ve 21-24. günlerinde yapılmıştır. İmplantasyon başarısı biyopsi grubunda %2.08, kontrol grubunda ise %11.11 olarak bulunmuştur. Canlı doğum oranı biyopsi grubunda %0.0 iken kontrol grubunda %25.0 olarak bildirilmiştir. İmplantasyon oranlarında her iki grup arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Klinik gebelik oranı ise çalışma grubunda anlamlı olarak düşüktür (14). Bizim çalışmamızda da tekrarlayan IVF başarısızlığı olan hastalarda endometrial yaralama işleminin gebelik oranlarına etkisi belirlenmeye çalışılmıştır. Çalışmamızın sonuçlarına göre kimyasal gebelik, klinik gebelik veya canlı doğum oranı açısından karşılaştırılan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Endometriumun iyatrojenik uyarılması sonrasındaki iyileşme sürecinde ortaya çıkan sitokinler, interlökinler, büyüme faktörleri, makrofajlar ve dendritik hücrelerin artmış salınımı, işlem sonrasında endometriumda gözlenen olumlu etki için mantıklı bir açıklama olabilir (134,57,4). Lokal hasarın patofizyolojisi ve implantasyon başarısızlığı ile ilgili temel bilimsel araştırmalar halen yetersizdir. Mevcut literatürde lokal hasarın gen ekspresyon profili üzerine olan etkileri incelenmiştir. Endometrial hasarı takiben endometrial gen modülasyonunu araştıran tek çalışma, 2009 yılında Kalma ve ark.'ları (139) tarafından yapılmıştır. Çalışma grubuna aynı menstrual siklusun 11-13. ve 21-24. günlerinde iki defa endometrial yaralama işlemi uygulanmış, kontrol grubuna ise herhangi bir işlem yapılmamıştır. Takip eden siklуста, her iki gruba, siklusun 21. gününde endometrial örnekleme yapılmış ve bir sonraki siklуста IVF-ET tedavisi yapılmıştır. Çalışma grubunda gebe kalan dört hastadan alınan endometrial örnekler ile kontrol grubundaki gebe kalmayan diğer dört hastanın örnekleri karşılaştırılmıştır. Biyopsi işlemi uygulanan hastaların endometrial örneklerinde 183 genin ekspresyonunda 2-10 kat artış olduğunu, 39 genin ekspresyonunda ise iki kat azalma olduğu bulunmuştur. Endometrial hasarlama uygulanan hastaların biyopsi örneklerinde implantasyon başarısını arttırdığı düşünülen musin 1 (MUC1), kristalin alfa B, apolipoprotein D (APOD) ve fosfolipaz A2 (PLA2) gen değerlerinin yükseldiği görülmüştür. Yazarlar, endometrial yaralamanın, çeşitli genlerin ekspresyonunu modifiye ederek endometrial reseptiviteyi arttırdığı hipotezini ileri sürmüşlerdir ki aynı hipotez bizim araştırma konumuzun da esasını teşkil eder.

YÜT sırasında kontrollü ovaryan hiperstimulasyon yapıldığında, yüksek steroid hormonların etkisinde endometrium, anormal bir şekilde olgunlaşarak doğal döngünün 2-4 gün önüne geçer (131,132). Zhou L ve ark.'ları 2008 yılında

endometrial hasarın IVF gebeliklerinde implantasyon başarısını arttırdığını bildirmişlerdir. İmplantasyon başarısının artmasında, bir önceki siklusta gerçekleştirilen endometrial hasarın, endometrium olgunlaşmasını geciktirmesi ve endometrium ile aktarılan embriyo arasında daha iyi bir senkronizasyon sağlamanın etkili olabileceğini öne sürmüşlerdir (140).

Son yıllarda endometrial reseptivitenin belirlenebilmesi, blastokistin implantasyonuna hazır olup olmadığının anlaşılması özetle “bireyselleştirilmiş implantasyon penceresinin” tanımlanması için endometrial reseptivity array (ERA) testi kullanım alanı bulmuştur. Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı saptanılan ve endometrial reseptivitenin ERA testi ile değerlendirildiği prospektif multisentrik bir çalışmada, bu testin klinik uygulaması araştırılmıştır (141).“Bireyselleştirilmiş embriyo transferi” terminolojisi ilk bu makalede gündeme getirilmiş ve ET'inin endometriumun implantasyon penceresi dönemine denk getirilmesi hedeflenmiştir. Araştırmada 3'ten fazla IVF başarısızlığı olan olgularda çalışılmış ve kontrol grubunu ise hiç IVF kaybı olmayan olgular oluşturmuştur. Her iki gruba LH yükselmesi +7. gün veya progesteron yükselmesi +5. günde ERA testi uygulanmış ve TIB olgularında %25.9 implantasyon penceresinde değişiklik saptanmıştır. Kontrol grubunda ise bu oran %12 olarak bildirilmiştir. Bu sonuçlar implantasyon başarısızlığının dörtte birinden endometrial reseptivitenin sorumlu tutulabileceğini destekler. Sonuç olarak yazarlar bireyselleştirilmiş ET ve ERA uygulaması ile implantasyon penceresinde doğru zamanlamanın sağlanarak gebelik sonuçlarının iyileştirilebileceğini ispat etmişlerdir. Aynı araştırmacılar güncel bir vaka sunumlarında da; 4 kez kendi oositleri ile ve 3 kez oosit donasyon IVF siklus başarısızlığı görülen bir hastada, implantasyon penceresinin progesteron yükselmesi +7. gün olduğunu ERA ile belirleyerek kendi

oositleri ile yapılan ilk IVF-ET siklusundan doğumla sonuçlanan ikiz gebelik geliştiğini bildirmişlerdir (142).

Bizim çalışmamızın güçlü olduğu yönler; tüm endometrial hasarlama işlemleri ve ET'lerinin aynı operatörler tarafından yapılmış olması ve işlem zamanlamasının bir önceki menstruel siklus luteal dönem 20-24. günleri arasına denk getirilmesine maksimum özen gösterilmiş olmasıdır. Implantasyondan sorumlu gen ekspresyonu lüteal fazda gerçekleştiği bilgisinden hareketle bu dönem araştırmamızda tercih edilmiştir (8). Mevcut literatür verileri de, proliferatif dönem veya oosit toplama gününde yapılan endometrial hasarlama işlemlerinin kötü gebelik sonuçları ilişkili olduğunu desteklemektedir (143).

Araştırmamızın sınırlayıcı unsurlarına değinmek, gelecekte aynı konuda yapılacak proje ve araştırmalar için yol gösterici olacaktır. Çalışmamızdaki kısıtlayıcı hususlar; birinci olarak kontrol grubundaki 3/41 (% 7.3) hastaya IVF'den bir önceki ay menses sonrası histerosalpingografi (HSG) çekilmiş olduğudur. HSG işlemi gerek mekanik gerekse kimyasal olarak endometriumu uyarabileceğinden ve çalışmamız sonuçlarına etkilemiş olabilir (13,144). İkinci olarak ise çalışma grubundaki sekonder infertil hastaların sayıları ile kontrol grubundaki hasta sayıları arasında anlamlı bir fark olduğudur (%.5.9 vs %.24.4; p=0.03). Üçüncü olarak da; araştırmamızda az sayıda vaka ile çalışıldığı söylenebilir. Özellikle Pipelle ile işlem yapılan hasta grubumuzda olgu sayısının az olması nedeniyle bu gruptaki hastalar ofis histeroskopi yapılan çalışma grubuna dahil edilmişlerdir. Araştırmamızda Pipelle grubunda yeterli sayıya ulaşamadığından, ofis histeroskopi ile endometrial uyarma işlemi yapılan çalışma grubu ile uygulama teknik ve sonuçları açısından bir farklılık olup olmadığına dair analiz yapılamamıştır.

6.SONUÇ

Günümüzde infertil çiftlerin tedavisinde IVF önde gelen tedavi yöntemidir. Bununla birlikte, başarı oranı, siklus başına yaklaşık olarak %30'lar oranında kalmaktadır (145,146). Endometrial yaralama işlemi şu anda IVF tedavisi uygulanan kadınlarda embriyonun implantasyon olasılığını ve dolayısıyla gebelik oranını artırmak için bir teknik olarak önerilmektedir. Bununla birlikte, hasta seçimi, zamanlaması, tekniği ve gerekli biyopsi sayısı ile ilgili halen birçok cevaplanmamış soru bulunmaktadır.

Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre tekrarlayan IVF başarısızlığı olan hastalarda IVF tedavisi öncesi yapılan endometrial hasarlama işlemi gebelik oranlarını kısmen artırsa da, bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir.

Bu müdahalenin endometrial reseptivitenin iyileştirilmesine yönelik faydaları, yapılacak hücresel araştırmalardan elde edilecek verilerle de desteklenir ise, endometrial yaralama tekniği gelecekte tekrarlayan implantasyon başarısızlığı tedavisinde daha liberal kullanım alanı bulabilecek maliyet-etkin bir yöntem olarak ön plana çıkabilir. Ancak halen tekniğin prensiplerinin optimize edilmesine yönelik geniş çaplı, multisentrik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7.KAYNAKLAR

1. Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, Bradshaw KD, Cunningham FG. *İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi. Williams Jinekoloji.2011; s 506-546 .*
2. İtemir Duvan C, Şatıroğlu H, Berker B, Çetinkaya E. *Yardıma Üreme Tekniklerinde İmplantasyon Ve Gebelik Oranlarını Etkileyen Faktörler.Türkiye Klinikleri J. Gynecol Obst 2003;13(6):466-75.*
3. De Los Santos MJ, Mersader A, Galan A, Albert C,Romero JL.,Pelliser A. *İmlantation rates after tow,three, or five days of embrye culture. Plasenta. 2003 Oct;24 suppl B: S13-9.*
4. *Concentration of leukaemia inhibitory factor (LIF) in uterine flushing fluid is highly predictive of embryo implantation. Hum Reprod. 2002 Jan;17(1):213-8. Lédée-Bataille N, Laprée-Delage G, Taupin JL, Dubanchet S, Frydman R, Chaouat.*
5. *Fatemi HM, Popovic-Todorovic B. Implantation in assisted reproduction: a look at endometrial receptivity. Reprod Biomed Online. 2013 Nov;27(5):530-8.*
6. *Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2004 Jan;81(1):19-25. PubMed.*
7. *A.P. Ferraretti, A. La Marca, B.C.J.M. Fauser, B. Tarlatzis,G. NargundL. Gianaroli. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. Hum Reprod 2011; 26 (7): 1616-1624.*
8. *Potdar N, Gelbaya T, Nardo LG. Endometrial injury to overcome recurrent embryo implantation failure: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biomed Online. 2012 Dec;25(6):561-71.*
9. *Nastri CO, Gibreel A, Raine-Fenning N, Maheshwari A, Ferriani RA, Bhattacharya S, Martins WP: Endometrial injury in women undergoing assisted reproductive techniques. Cochrane Database Syst Rev 2012; 7:CD009517.*
10. *Barash A, Dekel N, Fieldust S, Segal I, Schechtman E, Granot I. Local injury to the endometrium doubles the incidence of successful pregnancies in patients undergoing in vitro fertilization. Fertil Steril. 2003;79(6):1317–22.*
11. *Karimzadeh MA, Ayazi Rozbahani M, Tabibnejad N. Endometrial local injury improves the pregnancy rate among recurrent implantation failure patients undergoing in vitro fertilisation/intra cytoplasmic sperm injection: a randomised clinical trial. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2009;49:677–80.*

12. Narvekar SA, Gupta N, Shetty N, Kottur A, Srinivas M, Rao KA. Does local endometrial injury in the nontransfer cycle improve the IVF-ET outcome in the subsequent cycle in patients with previous unsuccessful IVF?. A randomized controlled pilot study. . J Hum Reprod Sci. 2010;3:15–9.
13. Gibreel A, Badawy A, El-Refai W, El-Adawi N. Endometrial scratching to improve pregnancy rate in couples with unexplained subfertility: a randomized controlled trial. J Obstet Gynaecol Res. 2013;39(3):680–4.
14. Baum M, Yerushalmi GM, Maman E, Kedem A, Machtinger R, Hourvitz A, et al. Does local injury to the endometrium before IVF cycle really affect treatment outcome?. Results of a randomized placebo controlled trial. Gynecol Endocrinol. 2012 ve 28:933–6.
15. Akın A, Özvarış Ş.B, Özgülnar N, Dilbaz B, Gülersoy Özaydın N. Üreme Sağlığına Giriş. Katılımcı Rehberi. T.C. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü Ankara, 2009.
16. Hull,M.G., Glazener,C.M., Kelly,N.J., Conway, D.I., Foster, P.A., Hinton, R.A., et al. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. BMJ 1985;291:1693–7.
17. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac J, et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988–1989). Hum Reprod 1991;6:811–6.
18. Schmidt L, Munster K. Infertility, involuntary infecundity, and the seeking of medical advice in industrialised countries 1970–1992: a review of concepts, measurements and results. Hum Reprod 1995;10:1407–18.
19. The ESHRE Capri Workshop. Guidelines to the prevalence, diagnosis, treatment and management of infertility, 1996. Hum Reprod 1996;11:1775–807.
20. Buckett W, Bentick B. The epidemiology of infertility in a rural population. Acta Obstet Gynecol Scand 1997;76:233–7.
21. Stephen EH, Chandra A. Use of infertility services in the United States: 1995. Fam Plann Perspect 2000;32:132–7.
22. Egnatz DG, Ott MG, Townsend JC, Olson RD, Johns DB. DBCP and testicular effects in chemical workers: an epidemiological survey in Midland, Michigan. J Occup Med 1980;22:727–32.
23. Slutsky M, Levin JL, Levy BS. Azoospermia and oligospermia among a large cohort of DBCP applicators in 12 countries. Int J Occup Environ Health 1999;5:116–22.

24. *Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems* . 2013 . NICE Clinical Guidelines, S 76- 191
25. Ozkan M, Baysal B. Emotional distress of infertile women in Turkey. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2006;33:44-6.
26. Aboulghar MA. The importance of fertility treatment in the developing world. *BJOG*. 2005;112:1174-6.
27. Araoye MO. Epidemiology of infertility: social problems of the infertile couples. *West Afr J Med*. 2003;22:190-6.
28. Leon Speroff ve Mark A. Fritz *Jinekolojik Endokrinoloji ve infertilite* 8. baskı S 1156-1331.
29. Aboulghar, M.A., Mansour, R.T., Serour, G.I., Al-Inany, H.G., *Diagnosis and management of unexplained infertility: an update*, *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 267(4), 177-188, 2003.
30. Isaksson, R., Tiitinen, A., *Present concept of unexplained infertility*. *Gynecol Endocrinol* 2004 May;18(5):278-90. Review. PubMed.
31. Polyzos, N.P., Tzioras, S., Mauri, D., Tsappi, M., Cortinovis, I., Tsali, L., Casazza, G., *Treatment of unexplained infertility with aromatase inhibitors or clomiphene citrate: a systematic review and metaanalysis*. *Obstet Gynecol Surv* 2008; b 63(7):472-479.
32. Guzick, D.S., Sullivan, M.W., Adamson, G.D., Cedars, M.I., Falk, R.J., Peterson, E.P., Steinkampf, M.P., *Efficacy of treatment for unexplained infertility*, *Fertility Sterility*, 70(2), 207-13, 1998.
33. Isaksson, R., Tiitinen, A., (1998) *Obstetric outcome in patients with unexplained infertility: comparison of treatment-related and spontaneous pregnancies*. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 77, 849–853.
34. C.C. Hunault, J.D.F. Habbema, M.J.C. Eijkemans, J.A. Collins, J.L.H. Evers, E.R. te Velde. *Two new prediction rules for spontaneous pregnancy leading to live birth among subfertile couples, based on the synthesis of three previous models* *Hum. Reprod.* (2004) 19(9): 2019-2026.
35. Crosignani, P.C., Collins, J., Cooke, I.D., Diczfalussy, E., Rubin, B., *Unexplained infertility (recommendations of ESHRE workshop)*. *Hum Reprod* 1993;8:977–980.
36. Sundstrom, I., Ildgruben, A., Hogberg, U., (1997) *Treatment related and treatment independent deliveries among infertile couples, a long term follow up*. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 76, 238–243.
37. Hull MG. *Effectiveness of infertility treatments: choice and comparative analysis*. *Int J Gynaecol Obstet* 1994; 47:99.

38. Smith JF, Eisenberg ML, Millstein SG, et al. Fertility treatments and outcomes among couples seeking fertility care: data from a prospective fertility cohort in the United States. *Fertil Steril* 2011; 95:79.
39. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Effectiveness and treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril* 2006;86 111–4.
40. Reindollar RH, Regan MM, Neumann PJ, Levine BS, Thornton KL, Alper MM, Goldman MB. A randomized clinical trial to evaluate optimal treatment for unexplained infertility: the fast track and standard treatment (FASTT) trial. *Fertil Steril* 2010;94:888–99.
41. Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Steinkampf MP, et al. Efficacy of superovulation and in- trauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. *N Engl J Med* 1999;34.
42. Navot D, Scott RT, Droesch K, Veeck LL et al. The window of embryo transfer and the efficiency of human conception in vitro. *Fertil Steril*. 1991;55:114-8.
43. Dekel N, Gnainsky Y, Granot I, Racicot K, Mor G. The role of inflammation for a successful implantation. *Am J Reprod Immunol*. 2014;72:141–7.
44. Lessey BA, Young SL. The structure, function, and evaluation of the female reproductive tract. In: Strauss JF III, Barbieri RL, editors. *Reproductive endocrinology: physiology, pathophysiology, and clinical management*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012:192–235.
45. Allen WM, Corner GW. Physiology of the corpus luteum. III. Normal growth and implantation of embryos after very early ablation of the ovaries, under the influence of extracts of the corpus luteum. *Am J Physiol* 1929; 88:340.
46. Large MJ, Demayo FJ. The regulation of embryo implantation and endometrial decidualization by progesterone receptor signaling. *Mol Cell Endocrinol* 2012;358:155–65.
47. Singh M, Chaudhry P, Asselin E. Bridging endometrial receptivity and implantation: network of hormones, cytokines, and growth factors. *J Endocrinol* 2011;210:5–14.
48. Noyes RW, Hertig AI, Rock J. Dating the endometrial biopsy. *Fertil Steril* 1950;1:3–25.
49. Nikas G, Drakakis P, Loutradis D, Mara-Skoufari C, Koumantakis E, Michalas S, et al. Uterine pinopodes as markers of the 'nidation window' in cycling women receiving exogenous oestradiol and progesterone. *Hum Reprod* 1995;10:1208–13.

50. Lessey BA, Castelbaum AJ, Buck CA, Lei Y, Yowell CW, Sun J. Further characterization of endometrial integrins during the menstrual cycle and in pregnancy. *Fertil Steril* 1994;62:497–506.
51. Apparao KB, Murray MJ, Fritz MA, Meyer WR, Chambers AF, Truong PR, et al. Osteopontin and its receptor α v β 3 integrin are coexpressed in the human endometrium during the menstrual cycle but regulated differentially. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 4991–5000.
52. Lessey BA, Killam AP, Metzger DA, Haney AF, Greene GL, McCarty KS Jr. Immunohistochemical analysis of human uterine estrogen and progesterone receptors throughout the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:334–40.
53. Lessey BA, Yeh I, Castelbaum AJ, Fritz MA, Ilesanmi AO, Korzeniowski P, et al. Endometrial progesterone receptors and markers of uterine receptivity in the window of implantation. *Fertil Steril* 1996; 65:477–83.
54. Lessey BA, Palomino WA, Apparao KB, Young SL, Llinger RA. Estrogen receptor- α (ER- α) and defects in uterine receptivity in women. *Reprod Biol Endocrinol* 2006;4(Suppl 1):S9.
55. Young SL, Lessey BA. Progesterone function in human endometrium: clinical perspectives. *Semin Reprod Med* 2010;28:5–16.
56. Maugey-Laulom B, Commenges-Ducos M, Jullien V, et al. Endometrial vascularity and on going pregnancy after IVF. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio* 2002;104:137-143.
57. Bahar L, Baykal T. Endometriyal reseptivitenin implantasyondaki rolü. *Mersin Univ Saglık Bilim Derg* 2008;1:1-6.
58. Cha J, Sun X, Dey SK. Mechanisms of implantation: strategies for successful pregnancy. *Nat Med.* 2012 Dec;18(12):1754-67.
59. Nilsson O. Ultrastructure of mouse uterine surface epithelium under different estrogenic influences. 5. Continuous administration of estrogen. *J Ultrastruct Res* 1959;2:342–51.
60. Psychoyos A, Mandon P. [Study of the surface of the uterine epithelium by scanning electron microscope. Observations in the rat at the 4th and 5th day of pregnancy. *C R Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D* 1971;272:2723–5.
61. Carson DD, Bagchi I, Dey SK, Enders AC, Fazleabas AT, Lessey BA, et al. Embryo implantation. *Dev Biol* 2000;223:217–37.
62. Nikas G, Markrigiannakis A. Endometrial pinopodes and uterine receptivity. *Ann NY Acad Sci* 2003;997:120–3.

63. Oborn a I, Novotn y R, Brezinov a J, Petrov a P, Lichnovsk y V, Fingerov a H. Changes in the development of uterine pinopodes in steroid hormone supplemented cycles. *Physiol Res* 2004;53:423–9.
64. Horne AW, White JO, Lalani el-N, Mobberley MA, Margara RA, Trew GH, et al. Analysis of epitopes on endometrial epithelium by scanning immunoelectron microscopy. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;22:102–8.
65. Adams SM, Gayer N, Hosie MJ, Murphy CR. Human uterodomes (pinopods) do not display pinocytotic function. *Hum Reprod* 2002;17:1980–6.
66. Meyer WR, Castelbaum AJ, Somkuti S, Sagoskin AW, Doyle M, Harris JE, et al. Hydrosalpinges adversely affect markers of endometrial receptivity. *Hum Reprod* 1997;12:1393–8.
67. Apparao KBC, Lovely LP, Gui YT, Lining RA, Lessey BA. Elevated endometrial androgen receptor expression in women with polycystic ovarian syndrome. *Biol Reprod* 2002;66:297–304. VOL. 105 NO. 4 / APRIL 2016 881 Fertility and Sterility® Downloaded from ClinicalKey.com at ClinicalKey Global Guest Users December 07, 2016.
68. Tei C, Maruyama T, Kuji N, Miyazaki T, Mikami M, Yoshimura Y. Reduced expression of alphavbeta3 integrin in the endometrium of unexplained infertility patients with recurrent IVF-ET failures: improvement by danazol treatment. *J Assist Reprod Genet* 2003;20.
69. Miller PB, Parnell BA, Bushnell G, Tallman N, Forstein DA, Higdon HL 3rd, et al. Endometrial receptivity defects during IVF cycles with and without letrozole. *Hum Reprod* 2012;27:881–8.
70. Thomas K, Thomson AJ, Wood SJ, Kingsland CR, Vince G, Lewis-Jones DI. Endometrial integrin expression in women undergoing IVF and ICSI: a comparison of the two groups and fertile controls. *Hum Reprod* 2003; 18:364–9.
71. Yaegashi N, Fujita N, Yajima A, Nakamura M. Menstrual cycle dependent expression of CD44 in normal human endometrium. *Hum Pathol* 1995;26: 862–5.
72. Fukuda MN, Sato T, Nakayama J, Klier G, Mikami M, Aoki D, et al. Trophinin and tastin, a novel cell adhesion molecule complex with potential involvement in embryo implantation. *Genes Dev* 1995;9: 1199–210.
73. MacCalman CD, Furth EE, Omigbodun A, Bronner M, Coutifaris C, Strauss JF 3rd. Regulated expression of cadherin-11 in human epithelial cells: a role for cadherin-11 in trophoblast-endometrium interactions? *Dev Dyn* 1996;206:201–11.
74. Somkuti SG, Yuan L, Fritz MA, Lessey BA. Epidermal growth factor and sex steroids dynamically regulate a marker of endometrial receptivity in Ishikawa cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2192–7.

75. Illera MJ, Lorenzo PL, Gui YT, Beyler SA, Apparao KB, Lessey BA. A role for *alphavbeta3* integrin during implantation in the rabbit model. *Biol Reprod* 2003;68:766–71.
76. Feinberg RF, Kliman HJ, Lockwood CJ. Is oncofetal fibronectin a trophoblast glue for human implantation? *Am J Pathol* 1991;138:537-43.
77. Tabibzadeh S. Human endometrium: an active site of cytokine production and action. *Endocr Rev* 1991;12:272-90.
78. Klentzeris LD, Bulmer JN, Trejdosiewicz LK, Morrison L, Cooke ID. Beta1 integrin cell adhesion molecules in the endometrium of fertile and infertile woman. *Hum Reprod* 1993;8:1223-30.
79. Tawfeek MA, Eid MA, Hasan AM, Mostafa M, El-Serogy HA: Assessment of leukemia inhibitory factor and glycoprotein 130 expression in endometrium and uterine flushing: a possible diagnostic tool for impaired fertility. *BMC Womens Health* 2012; 12:10.
80. Hambartsoumian E: Endometrial leukemia inhibitory factor (LIF) as a possible cause of unexplained infertility and multiple failures of implantation. *Am J Reprod Immunol* 1998; 39:137–143.
81. Franasiak JM, Holoch KJ, Yuan L, Schammel DP, Young SL, Lessey BA: Prospective assessment of midsecretory endometrial leukemia inhibitor factor expression versus *amb3* testing in women with unexplained infertility. *Fertil Steril* 2014; 101:1724–1731.
82. Cheng JG, Chen JR, Hernandez L, Alvord WG, Stewart CL: Dual control of LIF expression and LIF receptor function regulate *Stat3* activation at the onset of uterine receptivity and embryo implantation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:8680–8685.
83. Mueller MD, Vigne JL, Vaisse C, Taylor RN 2000 Glycodelin: a pane in the implantation window. *Semin Reprod Med* 18:289–298 .
84. Rudick BJ, Ingles SA, Chung K, Stanczyk FZ, Paulson RJ, Bendikson KA. Influence of vitamin D levels on *in vitro* fertilization outcomes in donorrecipient cycles. *Fertil Steril* 2014;101:447–52.
85. Fabris A, Pacheco A, Cruz M, Puente JM, Fatemi H, Garcia-Velasco JA. Impact of circulating levels of total and bioavailable serum vitamin D on pregnancy rate in egg donation recipients. *Fertil Steril* 2014;102: 1608–12.
86. Franasiak JM, Molinaro TA, Dubell EK, Scott KL, Ruiz AR, Forman EJ, et al. Vitamin D levels do not affect IVF outcomes following the transfer of euploid blastocysts. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:315.e1–6.

87. Diaz-Gimeno P, Ruiz-Alonso M, Blesa D, Simon C. Transcriptomics of the human endometrium. *Int J Dev Biol* 2014;58:127–37.
88. Ruiz-Alonso M, Blesa D, Simon C. The genomics of the human endometrium. *Biochim Biophys Acta* 2012;1822:1931–42.
89. Garcia-Velasco JA, Fassbender A, Ruiz-Alonso M, Blesa D, D'Hooghe T, Simon C. Is endometrial receptivity transcriptomics affected in women with endometriosis? A pilot study. *Reprod Biomed Online* 2015;31:647–54.
90. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Meta*.
91. Mendes MC, Ferriani RA, Sala MM, Moura MD, Carrara HH, de Sa MF. Effect of transitory hyperprolactinemia on in vitro fertilization of human oocytes. *J Reprod Med* 2001;46:444–50.
92. Attar E. Spermatogenezis, Fertilizasyon, Erken embriyo gelişimi ve İmplantasyon. Umur Çolgar. *Reproduktif Endokrinoloji ve İnfertilite*, 1. baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 2006:34-45.
93. ÇİÇEK MN. *Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite el kitabı* 2013.S 54-100.
94. Nikas G, Aghajanova L. Endometrial pinopodes: some more understanding on human implantation? *Reprod Biomed Online*. 2002;4 Suppl 3:18-23.
95. Kabir-Salmani M, Nikzad H, Shiokawa S, Akimoto Y, Iwashita M. Secretory role for human uterodomes (pinopods): secretion of LIF. *Mol Hum Reprod*. 2005 Aug;11(8):553-9.
96. Enders, A.C., Nelson, D.M., 1973. Pinocytotic activity of the uterus of the rat. *Am. J. Anat.* 138,277–299.
97. Potts DM. The ultrastructure of implantation in the mause. *J Anat.* 1968;103:77-90.
98. Chelsea Fox et al. Local and systemic factors and implantation: what is the evidence? 2016 American Society for Reproductive Medicine.
99. Norwitz, E R, Schust, D J, and Fisher, S J, Implantation and the survival of early pregnancy. *N Engl J Med* 2001; 345: 1400- 8.
100. Polanski, L.T., et al., What exactly do we mean by 'recurrent implantation failure'? A systematic review and opinion. *Reprod Biomed Online*, 2014. 28(4): p. 409-23. 2014.

101. Zeyneloglu, H.B. and G. Onalan, Remedies for recurrent implantation failure. *Semin Reprod Med*, 2014.32(4):p.297-305.
102. Coughlan, C., et al., Recurrent implantation failure: definition and management. *Reprod Biomed Online*, 2014. 28(1): p. 14-38.
103. Ilesanmi AO, Hawkins DA, Lessey BA. Immunohistochemical markers of uterine receptivity in the human endometrium. *Microsc Res Tech* 1993; 25:208–22.
104. Achache H, Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Hum Reprod Update* 2006;12:731–46.
105. Lessey BA, Lebovic DI, Taylor RN. Eutopic endometrium in women with endometriosis: ground zero for the study of implantation defects. *Semin Reprod Med* 2013;31:109–24.
106. 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;68:29–34.
107. Coughlan C, Ledger W, Wang Q, Liu F, Demiroglu A, Gurgan T, et al. Recurrent implantation failure: definition and management. *Reprod Biomed Online* 2014;28:14–38.
108. Bosteels J, Weyers S, Puttemans P, Panayotidis C, Van Herendael B, Gomel V, et al. The effectiveness of hysteroscopy in improving pregnancy rates in subfertile women without other gynaecological symptoms: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2010;16:1–1.
109. Dawood A, Al-Talib A, Tulandi T. Predisposing factors and treatment outcome of different stages of intrauterine adhesions. *J Obstet Gynaecol Can* 2010;32:767–70.
110. Lessey BA, Young SL. The structure, function, and evaluation of the female reproductive tract. In: Strauss JF III, Barbieri RL, editors. *Reproductive endocrinology: physiology, pathophysiology, and clinical management*. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2012:192–235.
111. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002;77:1148–55.
112. Strandell A, Lindhard A, Waldenström U, Thorburn J, Janson PO, Hamberger L. Hydrosalpinx and IVF outcome: a prospective, randomized multicentre trial in Scandinavia on salpingectomy prior to IVF. *Hum Reprod* 1999;14:2762–9.
113. Strandell A, Lindhard A, Waldenström U, Thorburn J. Hydrosalpinx and IVF outcome: cumulative results after salpingectomy in a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2001;16:2403–10.

114. Vandromme J, Chasse E, Lejeune B, Van Rysselberge M, Delvigne A, Leroy F. Hydrosalpinges in in-vitro fertilization: an unfavourable prognostic feature. *Hum Reprod* 1995;10:576–9.
115. Kitaya K, Matsubayashi H, Yamaguchi K, Nishiyama R, Takaya Y, Ishikawa T, et al. Chronic endometritis: potential cause of infertility and obstetric and neonatal complications. *Am J Reprod Immunol* 2016;75:13–22.
116. Takebayashi A, Kimura F, Kishi Y, Ishida M, Takahashi A, Yamanaka A, et al. The association between endometriosis and chronic endometritis. *PLoS One* 2014;9:e88354.
117. Dor J, Itzkowic DJ, Mashiach S, Lunenfeld B, Serr DM. Cumulative conception rates following gonadotropin therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136:102–5.
118. Cermik D, Selam B, Taylor HS. Regulation of HOXA-10 expression by testosterone in vitro and in the endometrium of patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:238–43.
119. Li X, Large MJ, Creighton CJ, Lanz RB, Jeong JW, Young SL, et al. COUP-TFII regulates human endometrial stromal genes involved in inflammation. *Mol Endocrinol* 2013;27:2041–54.
120. Savaris RF, Groll JM, Young SL, DeMayo FJ, Jeong JW, Hamilton AE, et al. Progesterone resistance in PCOS endometrium: a microarray analysis in clomiphene citrate-treated and artificial menstrual cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1737–46.
121. Burney RO, Talbi S, Hamilton AE, Vo KC, Nyegaard M, Nezhat CR, et al. Gene expression analysis of endometrium reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women with endometriosis. *Endocrinology* 2007;148:3814–26.
122. Lessey BA, Palomino WA, Apparao KB, Young SL, Llinger RA. Estrogen receptor-alpha (ER-alpha) and defects in uterine receptivity in women. *Reprod Biol Endocrinol* 2006;4(Suppl 1):S9.
123. Gregory CW, Wilson EM, Apparao KB, Llinger RA, Meyer WR, Kowalik A, et al. Steroid receptor coactivator expression throughout the menstrual cycle in normal and abnormal endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:2960–6.
124. Bruner-Tran KL, Herington JL, Duleba AJ, Taylor HS, Osteen KG. Medical management of endometriosis: emerging evidence linking inflammation to disease pathophysiology. *Minerva Ginecol* 2013;65:199–213.
125. Granot I, Dekel N, Bechor E, Segal I, Fieldust S, Barash A. Temporal analysis of connexin43 protein and gene expression throughout the menstrual cycle in human endometrium. *Fertil Steril.* 2000;73(2):381–6.

126. Almog B, Shalom-Paz E, Dufort D, Tulandi T. Promoting implantation by local injury to the endometrium. *Fertil Steril*. 2010;94(6):2026–9.
127. Siristatidis C, Vrachnis N, Vogiatzi P, Chrelias C, Retamar AQ, Bettocchi S, et al. Potential pathophysiological mechanisms of the beneficial role of endometrial injury in in vitro fertilization outcome. *Reprod Sci*. 2014;21(8):955–65.
128. Gnainsky Y, Granot I, Aldo PB, Barash A, Or Y, Mor G, et al. Biopsy-induced inflammatory conditions improve endometrial receptivity: the mechanism of action. *Reproduction*. 2014;149(1):75–85.
129. Li R, Hao G. Local injury to the endometrium: Its effect on implantation. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2009;21:236–9.
130. Gnainsky Y, Granot I, Aldo PB, Barash A, Or Y, Schechtman E, et al. Local injury of the endometrium induces an inflammatory response that promotes successful implantation. *Fertil Steril*. 2010;94:2030–6.
131. Lass A, Peat D, Avery S, Brinsden P. Histological evaluation of endometrium on the day of oocyte retrieval after gonadotrophin-releasing hormone agonist-follicle stimulating hormone ovulation induction for in-vitro fertilization. *Hum Reprod*. 1998. 13:3203–5.
132. Ubaldi F, Bourgain C, Tournaye H, Smits J, Van Steirteghem A, Devroey P. Endometrial evaluation by aspiration biopsy on the day of oocyte retrieval in the ertyo transfer cycles in patients with serum progesterone rise during the follicular phase. *Fertil* .
133. World Health organization: Laboratory manual for the examination and processing of human semen, 5th ed. Geneva: WHO Press, 2010 .
134. Akar M, Kurşun S, Taşkın Ö. Tekrarlayan İn vitro Fertilizasyon Başarısızlıklarında Yaklaşım. *Türk Fertil Der* 2004 ve 12(3):217-24.
135. Bahar L, Baykal T. İmplantasyon Sürecinde Endometriyum. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2008 ve 1(2):1-7.
136. Ledee-Bataille N, Lapree-Delage G, Taupin JL. Concentration of leukaemia inhibitory factor (LIF) in uterine flushing fluid is highly predictive of embryo implantation. *Hum Reprod* 2002 ve 17(1):213-8.
137. Bee K, Tan BK, Vandekerckhove P, Kennedy R, Keay SD. Investigation and current management of recurrent IVF treatment failure in the UK. *Int J O & G* 2005 ve 112(6):77380.
138. Safdarian L, Movahedi S, Aleyasine A, Aghahosaini M, Fallah P, Rezaiian Z. Local injury to the endometrium does not improve the implantation rate in good

responder patients undergoing in-vitro fertilization. *Iran J Reprod Med.* 2011 ve 9:285–8.

139. Kalma Y, Granot I, Gnainsky Y, Or Y, Czernobilsky B, Dekel N, et al. *Endometrial biopsy-induced gene modulation: first evidence for the expression of bladder-transmembranal uroplakin Ib in human endometrium.* *Fertil Steril.* 2009;91(4):1042–9. e9.

140. Zhou L, Li R, Wang R, Huang H, Zhong K. Local injury to the endometrium in controlled ovarian hyperstimulation cycles improves implantation rates. *Fertil Steril* 2008 ve 89:1166–9.

141. Ruiz-Alonso M, Blesa D, Díaz-Gimeno P, Gómez E, Fernández-Sánchez M, Carranza F, Carrera J, Vilella F, Pellicer A, Simón C. *The endometrial receptivity array for diagnosis and personalized embryo transfer as a treatment for patients with repeated implantation failure.* *Fertil Steril.* 2013 Sep;100(3):818-24.

142. Ruiz-Alonso M, Galindo N, Pellicer A, Simón C. *What a difference two days make: "personalized" embryo transfer (pET) paradigm: a case report and pilot study.* *Hum Reprod.* 2014 Jun;29(6):1244-7.

143. Karimzade MA, Oskouian H, Ahmadi S, Oskouian L. Local injury to the endometrium on the day of oocyte retrieval has a negative impact on implantation in assisted reproductive cycles: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2010 ve 281(3):499–503.

144. Parsanezhad M, Dadras N, Maharlouei N, Neghaban L, Keramati P, Amini M. *Pregnancy rate after endometrial injury in couples with unexplained infertility: a randomized clinical trial.* *Iran J Reprod Med.* 2013;11(11):869–74.

145. Gunby J, Bissonnette F, Librach C, Cowan L. Assisted reproductive technologies (ART) in Canada: 2006 results from the Canadian ART Register. *Fertil Steril.* 2010 ve 93(7):2189–201.

146. Macaldowie A, Wang Y, Chambers G, Sullivan E. Assisted reproductive technology in Australia and New Zealand 2011. UNSW 2013. <https://npsu>.