



T.C.
BİRÜNİ ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI
KLİNİK EMBRİYOLOJİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

İMPANTASYON BAŞARISIZLIĞI OLAN İNFERTİL HASTALARDA
ENDOMETRİAL RESEPTİVİTENİN İNCELENMESİ

Yağmur TÜLÜ

DANIŞMAN
Doç. Dr. NAZLI ECE ORDUERİ

Ocak, 2021



T.C.
BİRÜNİ ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI
KLİNİK EMBRİYOLOJİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

İMPANTASYON BAŞARISIZLIĞI OLAN İNFERTİL HASTALARDA
ENDOMETRİAL RESEPTİVİTENİN İNCELENMESİ

Yağmur TÜLÜ

DANIŞMAN
Doç. Dr. NAZLI ECE ORDUERİ

Ocak, 2021

T.C.
BİRÜNİ ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
YÜKSEKLİSANS TEZ ONAY SAYFASI

Anabilim Dalı : HİSTOLOJİ ve EMBRİYOLOJİ

Program : KLİNİK EMBRİYOJİ

Öğrencinin;

Adı ve Soyadı : YAĞMUR TÜLÜ

Öğrenci No : 180805006

Danışman : DOÇ. DR. NAZLI ECE ORDUERİ

Biruni Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalında Yağmur TÜLÜ tarafından hazırlanan "İmplantasyon Başarısızlığı Olan İnfertil Hastalarda Endometrial Reseptivitenin İncelenmesi" adlı tez çalışması jüri tarafından YÜKSEK LİSANS tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 07 /01 /2021

Jüri Üyesinin Unvanı, Adı, Soyadı

DOÇ. DR. NAZLI ECE ORDUERİ

Çalıştığı Kurum

BİRÜNİ ÜNİVERSİTESİ

İmza

DOÇ. DR. ERKAN ERDEM

BİLGİ ÜNİVERSİTESİ

DR. ÖĞR. ÜYESİ SİBEL DEMİRCİ

DELİPİNAR

BİRÜNİ ÜNİVERSİTESİ

Biruni Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca bu tez jüri tarafından onaylanmış ve Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Leman ŞENTURAN
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı herhangi bir davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, çalışma ile elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kaynaklar listesi şeklinde eklediğimi, patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Yağmur TL

TEŞEKKÜR

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim dalındaki yüksek lisans tez çalışmam sırasında destek ve yardımlarını gördüğüm danışman hocam;

Doç. Dr. Nazlı Ece Ordueri

Yüksek lisans öğrenimime başlamamda katkısı olan, bilimsel yardımları ve desteği ile yanımda olan hocam;

Prof. Dr. Tülay İrez'e

Bu çalışmanın fikri oluşumu ve ortaya konulması esnasında sahip olduğu tecrübesi ve bilgi birikimiyle bana her zaman yol gösteren, desteğiyle her zaman yanımda olan ve ayrıca birlikte çalışma şansına sahip olduğum;

Op. Dr. Erbil Yağmur'a

Tez çalışmam süresince beni yönlendiren, bilimsel yardımları ve destekleri için ve bilgiye ulaşmamda bana rehber olan ve her anımda hep yanımda olan;

Op. Dr. Melike Batukan'a

Yüksek lisans tez çalışmamda bilgilere ulaşmam konusunda büyük desteği olan ve çalışmamda doğru yolu gösteren;

Dr. Özgüç Takmaz'a

Mesleğime ilk adımı atmamda katkısı olan ve birlikte çalışma şansı bulduğum, disiplinli çalışmalarıyla ve bilgileriyle örnek aldığım;

Op. Dr. Halit Fırat Erden' e

Hemş. İlkay Çavuşoğlu'na

Hayatımın her anında en büyük destekçim, annem;

Ayten Sönmez'e

TEŞEKKÜR EDİYORUM.

İÇİNDEKİLER

BEYAN	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar LİSTESİ	xi
ÖZET	xiii
ABSTRACT	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Dişi Üreme Sistemi ve Embriyolojisi	4
2.2. Uterusun Anatomisi	5
2.2.1. Perimetrium (Tunika seroza)	6
2.2.2. Miyometrium (Tunika muskularis)	6
2.2.3. Endometrium (Tunika mukoza)	7
2.3. Menstrual Siklus ve Hormonal Değişiklikler	10
2.3.1. Proliferatif faz	12
2.3.2. İnterval fazı	13
2.3.3. Sekresyon Evresi	14
2.3.4. Menstrüel faz	17
2.4. İmplantasyon -Embriyo ve Endometrium Etkileşimi (Cross-Talk)	18

2.4.1. İmplantasyonun Ardışık Evreleri.....	19
2.4.2. Adhezyon Mekanizması	21
2.4.3. İnvazyon Mekanizması	22
2.5. Embriyo Gelişimi	23
2.6. Endometriumun İmplantasyona Hazırlanması	26
2.7. Endometrial Reseptivite Penceresi	30
2.8. Endometrium Reseptivitesinde Rol Alan Belirteçler	32
2.9. Hücre Adezyon Molekülleri	35
2.9.1. İntegrinler	36
2.9.2. Selektinler.....	38
2.9.3. Kadherinler.....	39
2.9.4. İmmünoglobulin Süper Ailesi	40
2.10. Endometriyumdan Salınan Sinyaller	41
2.10.1.Sitokinler	41
2.10.2.MUC-1 (Müsin-1).....	48
2.10.3.Glikodelin	48
2.10.4.Embriyodan Salınan Sinyaller	49
2.11. HLA-G ve İmplantasyon.....	51
2.12. Homeoboks (HOX) Genleri ve İmplantasyon	51
2.13. Endometriyumdaki Morfoljik Değişiklikler: Pinopodlar	52
2.14. İnfertilite ve Yardımcı Üreme Tekniklerinde Tekrarlayan İmplantasyon Başarısızlığı	54
2.15. İmplantasyon Başarısızlığını Etkileyen Faktörler	56
2.15.1.Oosit Kalitesi	56
2.15.2.Sperm kalitesi.....	56

2.15.3. Transfer Edilen Embriyo Kalitesi, Sayısı, Embriyo Kùltür Ortamı ve Transfer Tekniği.....	57
2.15.4. Kromozomal Problemler	59
2.15.5. Trombofilik Faktörler.....	60
2.15.6. İmmunolojik Faktörler	61
2.15.7. Adenomyozis.....	61
2.15.8. Endometriyozis.....	62
2.15.9. Uterin faktörler.....	62
2.15.10. Konjenital Uterin Anomaliler	64
2.15.11. İnce endometriyum	64
2.15.12. Hidrosalpinks	65
2.15.13. Endometriyal Receptivite.....	65
2.16. Tekrarlayan İmplantasyon Başarısızlığına Klinik Yaklaşım: Endometrial Receptivity Array (ERA).....	66
2.17. ERA Test Sonucunun Yorumlanması	67
2.18. Endometrial Receptivitenin Transkriptomik İmzasını Tanımlanması	69
3. MATERYAL METOD	86
3.1. Era Testi İçin Hastanın Hazırlanma Protokolü ve Biyopsi Alınması İşlemi	87
3.2. İstatistiksel Analiz.....	90
3.3. Tanımlayıcı İstatistik	92
3.4. Ki Kare Testi	99
3.5. Kruskal Wallis Testi.....	104
4. TARTIŞMA	107
5. SONUÇ ve ÖNERİLER	113

6. KAYNAKLAR.....	115
7. EKLER.....	131
Ek 1 : ERA Test Rapor Örneği	131
Ek 2 : Kurum İzin Yazısı.....	132
Ek 3: Etik Kurul Onayı.....	133
8. ÖZGEÇMİŞ	135
9. İNTİHAL RAPORU	136



SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

ASRM	American Society for Reproductive Medicine
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
COX-2	Siklooksijenaz Enzimi-2
ET	Embriyo Transfer
FGF	Fibroblast Büyüme Faktörleri
GnRH	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
hCG	Human Koryonik Gonadotropin
HPL	Human Plasental Laktojen
HSG	Histerosalpingografi
IVF	In Vitro Fertilizasyon
ICSI	Intrastoplazmik Sperm Enjeksiyonu
KOH	Kontrollü Ovaryan Hiperstimülasyon
LIF	Lösemi İnhibe Edici Faktör
M-CSF	Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
MMP-9	Matriks Metalloproteinaz-9
NGS	Next Generation Sequencing
PKOS	Polikistik Over Sendromu
POG	Post Ovulatuvar Gün
PRB	Progesteron Reseptör B
PRA	Progesteron Reseptör A
RIF	Recurrent Implantation Failure
TİB	Tekrarlayan İmplantasyon Başarısızlığı
YÜT	Yardımcı Üreme Teknikleri

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Endometrium Tabakaları ve Vaskülarizasyonu	8
Şekil 2: Uterus Menstrual Siklus Sırasında Endometrium ve Overlerdeki Değişiklikler	12
Şekil 3: İmplantasyon Öncesi Embriyo ve Endometrium Arasındaki Sinyalleşme. ..	19
Şekil 4: Apozisyonu Etkileyen Faktörler	20
Şekil 5: İmplantasyon Aşamaları.....	22
Şekil 6 : İki Pronukleus Gözlenen Normal Döllenmiş Zigot	24
Şekil 7: İmplantasyon	25
Şekil 8: Desidua Kısımları	29
Şekil 9: İmplantasyon Penceresi (reseptif dönem)	31
Şekil 10: Reseptif Endometriumda İntegrin Profili	38
Şekil 11: Menstrüel Siklus İle Blastokist-Endometrium Arasındaki Sitokinler.....	42
Şekil 12: Blastosist Endometrium Etkileşimi.....	45
Şekil 13: Üçünü Gün Ve Blastokist Embriyoların Kişiselleştirilmiş Transferleri	68
Şekil 14 :Araştırmaya Ait Akış Şeması (Flow-chart).....	91
Şekil 15: ERA Testi implantasyon, gebelik ve devam eden gebelik oranlarını iyileştirmektedir.....	112

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: Sekretuvar Endometriumda Fonksiyonel Tabaka Özellikleri	9
Tablo 2: Menstrüel Siklusun Dönemleri	10
Tablo 3: Proliferatif ve İnterval Dönemin Temel Histolojik Özellikleri	14
Tablo 4: Erken Sekretuvar Fazın Özellikleri.....	16
Tablo 5: Endometrium ve Embriyodan Salınan Moleküler Belirteçler.	33
Tablo 6: İmplantasyonda Rol Alan Belirteçler.....	34
Tablo 7: Glikodelin isoformlarının biyo-aktiviteleri	49
Tablo 8: ERA testinde bakılan 238 genin listesi	71
Tablo 9:ERA Genleri İçin Kullanılan Prob Sekansları.....	76
Tablo 10: Tanımlayıcı İstatistik Analizi (Tüm Hastalarda)	92
Tablo 11: Blastokist Embriyo Transferi Yapılan Hastalarda ERA Sonuçlarına Göre Gebelik Oranları	93
Tablo 12: Blastokist Embriyo Transferi Yapılmış Tüm Hastaların Gebelik Durumu	93
Tablo 13:Blastokist Transferi Yapılmış ve Gebe Kalan Hastaların Gebelik Durumları	94
Tablo 14: Üçüncü Gün Embriyo Transferi Yapılan Hastalarda ERA Sonuçlarına Göre Gebelik Oranları	95
Tablo 15: Üçüncü Gün Embriyo Transferi Yapılmış Tüm Hastaların Gebelik Durumu	96
Tablo 16: Üçüncü Gün Embriyo Transferi Yapılmış ve Gebe Kalan Hastaların Gebelik Durumu	96
Tablo 17: NGS Yapılmış, Normal Embriyo Transferi Yapılan ve Gebe Kalan Hastaların Gebelik Durumu.....	97
Tablo 18: NGS Yapılmış Embriyo Transferi Yapılan Tüm Hastaların Gebelik Durumu	98
Tablo 19: NGS Yapılmış Normal Embriyo Transferi Yapılan ve Gebe Kalan Hastaların Gebelik Durumu.....	98
Tablo 20: Tüm Hastalarda ERA Sonucu ‘Pre-Receptive’ Olan ve Serum β hCG Pozitif Olan Hastaların Gebelik Durumu	98
Tablo 21: Tüm Hastalar Era Sonucu ‘Receptive’ Olan ve Serum β hCG Pozitif Olan Hastaların Gebelik Durumu.....	99

Tablo 22: Tüm gruplar arasında serum β hCG değerleri pozitif ve negatif olan tüm hastalar arasındaki ilişki (Ki-kare analizi)	100
Tablo 23: Tüm hasta grupları arasında Serum β hCG değerleri pozitif olanların gebelik durumu arasındaki ilişki (Ki-kare analizi)	101
Tablo 24: Tüm hastalarda ERA sonucu ‘pre-receptive’ olanların gebelik sonuçlarının (Serum β hCG pozitif/negatif) gruplar arasında karşılaştırılması (ki-kare analizi)...	102
Tablo 25: Tüm hastalarda ERA sonucu ‘reseptif’ olanların gebelik sonuçlarının (Serum β hCG pozitif-negatif olarak) gruplar arasındaki ilişkileri (ki-kare analizi).	103
Tablo 26: Tüm hastaların gruplara göre yaş analizi (Kruskal Wallis H Testi)	104
Tablo 27: Tüm hastaların gruplara göre toplam ICSI sayıları analizi (Kruskal Wallis H Testi)	104
Tablo 28: Tüm hastaların gruplara göre daha önce yapılan toplam embriyo transfer sayıları analizi (Kruskal Wallis H Testi).....	105
Tablo 29: ERA Testinde Endometium Kalınlığı (Kruskal Wallis H Testi)	105
Tablo 30: (Kruskal Wallis H Testi)	106
Tablo 31: ASRM'de Sunulan Prospektif Randomize Kontrollü Bir Çalışmanın Sonuçları	111

Tülü, Y. (2020). İmplantasyon başarısızlığı olan infertil hastalarda endometrial reseptivitenin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Biruni Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Klinik Embriyoloji Programı, İstanbul.

ÖZET

Amaç: Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan infertil hastalarda, endometrial reseptivitenin transkriptomik imzasının tanımlanmasında kullanılan ERA (Endometrial receptivity array) testi ile yapılan kişiselleştirilmiş embriyo transferinin sonuçlarının belgelenmesi ve gebelik oranları üzerine etkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

Metod: Bu çalışma retrospektif gözlemsel bir çalışmadır. Haziran-2017 ve Nisan-2020 tarihleri arasında özel bir IVF kliniğe başvuran 22-42 yaş arası, iki veya daha fazla taze veya dondurulmuş embriyo transferi yapılan, implantasyon başarısızlığı olan 60 kadın çalışmaya alınmıştır. Bu çalışma Biruni Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından onaylanmıştır.

Bulgular: NGS yapılmış ve sağlıklı embriyo transferi yapılan hastalardan ERA sonucu ‘pre-reseptif’ olan 23 kadından 17’sinde β -hCG değeri pozitif çıkmıştır. Blastokist embriyo transferi yapılmış ve ERA sonucu ‘pre-reseptif’ olan 12 kadından 11’inde β -hCG değeri pozitif çıkmıştır. Üçüncü gün embriyo transferi yapılmış ve ERA sonucu ‘pre-reseptif’ olan 4 kadından 2’sinin β -hCG değeri pozitif çıkmıştır. ERA sonucu ‘reseptif’ olan 21 kadından 12’sinde β -hCG değeri pozitif çıkmıştır.

Sonuç ve yorum: Tüm hastalara ERA testi yapılmış ve özellikle ERA sonucu ‘pre-reseptif’ olanlarda yapılan embriyo transferlerinin ‘kişiselleştirilmiş bir implantasyon penceresi’ zamanlamasına göre yapılması sonucunda daha önce yapılan embriyo transferlerinde implantasyon başarısızlığı olduğu bilinen hastaların gebelik oranlarında iyileşme görülmüştür. İmplantasyon başarısızlığı olan hastalarda ERA testinin rolünün daha iyi aydınlatılması için daha büyük prospektif ve randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Endometrial Receptivity Array (ERA), Endometrium, İmplantasyon Başarısızlığı, İmplantasyon Penceresi.

Tulu, Y. (2020). Investigation of endometrial receptivity in infertile patients with implantation failure. MA thesis. Biruni University, Department of Histology and Embryology, Clinical Embryology Program, Istanbul.

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to investigate the effects of individualized embryo transfer according to transcriptomic profiling of endometrium using endometrial receptivity array (ERA) on pregnancy rates in patients with recurrent implantation failure.

Method: The pregnancy rates of fresh or frozen embryo transfer cycles using two or more embryos were evaluated in this retrospective observational study of 60 patients, aged 22-42 years, with a history of recurrent implantation failure in whom ERA was performed.

Results: Pregnancy test was positive in 17 of 23 women with a pre-receptive ERA result and embryo transfer after preimplantation genetic screening with next generation sequencing. In another group of 12 women with a pre-receptive ERA result in whom blastocyst transfers were performed, 11 patients had a positive pregnancy test whereas 2 of the 4 patients who had a pre-receptive ERA result and day 3 embryo transfer had positive pregnancy tests. Pregnancy test was positive in 12 of 21 women with a receptive ERA result and embryo transfer.

Conclusion: Timing embryo transfer according to ‘individualised implantation window’ in view of ERA results helps improve pregnancy rates in patients with a history of recurrent implantation failure. Prospective and randomized studies are needed to further enlighten the role of ERA in patients with recurrent implantation failure.

Keywords: Endometrial receptivity array, endometrium, implantation failure, implantation window

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İmplantasyon tanım olarak embriyo ve endometrium arasında meydana gelen oldukça karmaşık bir yapıya sahip, içerisinde birçok faktörün rol aldığı dinamik bir süreçtir (Mahajan, 2015). İmplantasyon sürecinin başarıyla tamamlanabilmesi için reseptif bir endometrium, blastokist aşamasında bir embriyo ve endometrium ile embriyo arasında başarılı bir iletişim gerekmektedir (Kliman et al., 2019). Embriyo hücreleri kendi aralarında, endometrium glandüler ile stromal hücreleri kendi aralarında ve embriyo ile endometrium hücreleri de kendi aralarında endokrin, parakrin ve otokrin gibi ögeler aracılığıyla iletişim durumundadırlar.

Bahsi geçen elemanların bir kısmı; sitokinler, insan koryonik gonadotropini, adhezyon molekülleri, büyüme faktörleri, hormonlar, ekstraselüler matriks proteinleri ile immunolojik faktörleri içeren karmaşık bir sistemdir. Başarılı bir implantason için 3 temel evre varolmasına karşın bunların tamamı bir kısım moleküler olayların gerçekleştirdiği biyokimyasal değişikliklere bağlı bir şekilde meydana gelir (Madazlı, 2008). Blastokist aşamasındaki embriyo, fertilizasyon sonrasındaki 5. ila 7. günler arasında uterus kavitesine ulaşır. Zona pelusidasından ayrılan blastokist, embriyoblastların olduğu yerden endometriuma yaklaşır (apozisyon aşaması). Daha sonra ise, blastokist endometriyumun glandüler epiteli ile yapışır (adhezyon aşaması). Endometriyuma yapışmış olan blastokist sonrasında endometriyumun içerisine hareket eder (invazyon aşaması) (Madazlı, 2018).

Embriyonun desidua ile yapışması, bazal membrana inmesi ve stromaya invaze olması neticesinde implantasyon meydana gelir. Sağlıklı bir embriyo ile reseptif endometrium arasında senkronik bir şekilde meydana gelen, “implantasyon penceresi” olarak adlandırılan bir süreçtir (Tan et al., 2018). İmplantasyon penceresi, uterusun embriyoyu kabul etme yeteneği (reseptivitesi) elde ettiği, 28 günlük menstrual siklusun 20 ila 24. günlerinde karşılaşılan dönem (LH pikinden 5 ila 10 gün sonra) ya da ovulasyondan 6 ila 8 günden sonraki 4 günlük dönem şeklinde tanımlanır (Yılmaz et al., 2018). Bu süreç içerisinde gerçekleşen herhangi bir aksama durumu, implantasyonu engeller (Polanski et al., 2014). İmplantasyon mekanizmaları tam olarak aydınlatılmadıkça endometriyal reseptivitenin kesin bir tanımını yapmak zordur.

Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı (RIF), iyi kalitede ve yeterli sayıda embriyo naklinden sonra klinik bir hamilelik gerçekleştirebilmek amacıyla yinelenmiş bir başarısızlık şeklinde tanımlanır. (Coughlan et al., 2014). Araştırmacılar arasında RIF için fikir birliği bulunmamasına rağmen, Polanski ve ark. RIF'yi, iki ardışık in vitro fertilizasyon (IVF) döngüsü, intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) ya da dondurulmuş embriyo nakil döngülerinden sonra embriyonun rahim duvarına implante edilememesi şeklinde ifade etmeyi tavsiye etmiştir. Bununla birlikte, başarısız döngülerin miktarını ya da bu IVF çalışmalarında transfer edilen toplam embriyo miktarını tanımlayan resmi bir ölçüt yoktur. Anlaşılabileceği üzere, IVF yapan değişik yerler RIF için değişik tanımlamalardan faydalanabilir (Shufaro et al., 2011).

Normal dışı uterus anatomisi, non-reseptif endometrium ile annenin tıbbi hâli (trombofili ve anormal immünolojik yanıt vb.) vb. konak ortam kaynaklı oluşan sorunlar, embriyo ile endometrium çapraz-etkileşimi olumsuz şekilde etkilemektedir, bu da başarılı bir implantasyon için çok önemlidir (Hamutoglu ve ark., 2018; Achache and Revel 2004).

Günümüzde infertil partnerlerin tedavisi için ICSI en yaygın olan yöntemlerden birisidir. İyi kalitede embriyo transferine rağmen yaşanan implantasyon başarısızlığı; ICSI tedavilerinde oldukça önemli bir klinik problemdir. İmplantasyonun uterus kavitesinin dışında başka yerlerde olması ektopik plasantasyona sebebiyet vermektedir. Ayrıca uterus kavitesi içerisindeki tüm implantasyonların başarılı bir gebelik ile sonuçlanacağını herhangi bir garantisi yoktur. Bütün hamileliklerin 30%'u ila 50%'si, ayrı olarak klinik olarak tanımlanabilen 6 haftadan daha ileri hamileliklerin de yaklaşık olarak 15%'i ölü doğumla sonuçlanır. Öte yandan, IVF ve ICSI uygulamalarında implantasyon oranı yaklaşık olarak %25 ila %35 arasında duyurulmaktadır (Madazlı,2008). Sonuç itibarıyla, sağlıklı bir hamilelik için implantasyon fizyolojisinin iyi bilinmesi çok önem arz eden bir konudur.

Biyolojik örneklerin moleküler analizi üzerine yapılan çalışmalar implantasyon başarısızlığı olan hastalarda endometrium reseptivitesinin değerlendirmede önemlidir (Hashimoto et al., 2017).

IVF- ICSI-ET yapılan hastalarda embriyo kalitesi ve endometriyal reseptivitesi gebelik başarısı için iki temel belirleyici kriterdir. Gelişim sürecini tamamlayamamış embriyo veya embriyonun reseptif olmayan endometriyuma aktarılması implantasyon aşamasında başarısızlığa sebep olur ve IVF-ICSI -ET 'de düşük gebelik oranları elde

edilir. Endometrial reseptivite için moleküler ve hücrel mekanizmalara dair bilgilerimiz de artış olmasına rağmen, her bir bireyin reseptivitesinin ne zaman kazanıldığını doğru bir şekilde tanımlamaları mümkün değildir. Bu nedenle, endometrial reseptivite tayini yapabilmek için güvenilir biyobelirteçlerin belirlenmesi gerekir (Yılmaz ve Tekmen., 2018).

‘Microarray’ teknolojisinin gelişmesi sonucunda implantasyon sırasında endometriyumda gen ekspresyonlarını tespit etmek mümkün hale gelmiştir (Diaz-Gimeno et al., 2011). Son zamanlarda endometriyumun ne zaman reseptif olduğunu belirlemek için kullanılan gen ekspresyonuna dayanan moleküler bir belirteç olan Endometrial Receptivity Array (ERA) testi kullanılmaktadır (Diaz-Gimeno et al., 2017). Bu test, endometrial reseptivite durumuyla ilgili 238 genin ekspresyonunu analiz etmek için yeni nesil sıralama (NGS) teknolojisini kullanır. İlk endometrial biyopsi, progesteron uygulaması (P+5) ile 5 tam gün sonra alınmalıdır. Eğer 3. gün embriyolar transfer edilecekse, blastokist transferinden iki gün önce (P+3) transferi planlanır.

Ovaryan steroidlerin etkisi ile implantasyona olan uterin sensitivite değişimi 3 fazda incelenebilir: ‘Pre-reseptif’ dönem, ‘reseptif’ dönem (implantasyon dönemi) ve ‘post-reseptif’ dönem olarak bilinmektedir. ERA testi her bir hasta için kişiselleştirilmiş implantasyon penceresini belirlemek için 238 genin ekspresyonunu analiz eder. Endometriyumu ‘reseptif’ ve ‘reseptif olmayan’ endometriyum olarak sınıflandırır (Diaz-Gimeno et al., 2013).

ERA testi, implantasyon penceresi sırasında endometriyumun embriyo transferi için en verimli zaman dilimini belirler (Patel et al., 2019). ERA, implantasyon başarısızlığı olan hastalara klinik uygulanabilirliği Ruiz-Alonso ve ark. (2013) tarafından yayınlarda gösterilmiştir.

Dünya çapında IVF klinikleri bir dizi endometrial reseptivitesini değerlendirmek ve ERA test sonuçlarına göre transfer zamanlamasını ayarlamak için hastalarında ERA testini kullanarak klinik deneyimlerini yayınlamıştır.

Bu çalışmanın amacı, ERA testine göre reseptif olmayan endometriyuma sahip olduğu belirlenen infertilite hastalarının yüzdesini belirlemek ve ERA testine göre kişiselleştirilmiş embriyo transferi ile önerilen transfer gününün ayarlanmasının gebelik oranlarındaki değişimleri incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Dişi Üreme Sistemi ve Embriyolojisi

Dişi üreme organları; iç ve dış genital organlar olarak iki bölümde incelenir.

Dış genital organların tamamına vulva denir.

- mons pubis
- labia majör
- labia minör
- klitoris
- vestibul

İç genital organlar;

- overler
- tuba uterinalar
- uterus
- vajina (Ovalle ve Nahirney, 2009).

Erken dönem genital sistemler her iki cinsiyette de benzerlik göstermektedir. Cinsiyet farklanması hem otozomal genlerin hem de birçok genin katıldığı kompleks bir süreçtir. Y kromozomunun kısa olan kolu üzerinde SRY (sex-determining region of the Y chromosome) bölgesinden eksprese edilen testis belirleyici faktörün (TDF-testis determining factor) varlığı sonucu farklanma gerçekleşir. Bu faktörün hatalı olması veya yokluğunda ise dişi gonadı gelişir (Tekelioğlu,2002).

Genital sistem embriyolojik bakımdan mezoderm kökenlidir. Dişi ve erkek embriyonlarda iki çift mezonefrik ve paramezonefrik kanal bulunmaktadır. Bu kanallar gelişimin 5. ve 6. haftalarında genital sistemin henüz farklanmamış evresinde hem erkek hem de dişide izlenmektedir. Mezonefrik kanallar erkek üreme sisteminin gelişiminde, paramezonefrik kanallar ise dişi üreme sisteminin gelişiminde yer almaktadır.

Testesteron hormonu dişi embriyolarda olmadığı için mezonefrik kanallarda gerileme olur. Sertoli hücreleri tarafından salgılanan müller baskılayıcı madde yokluğunda ise paramezonefrik kanal gelişir. Dişilerde genital kanallar

paramezonefrik kanallardan meydana gelir. Paramezonefrik kanal ürogenital kabarıklığın ön-yan yüzeyinde, gonadların ve mezonefrik kanalların lateralinde, kolom epitelinin uzunlamasına bir girintisi halinde belirmiştir. Kanalin kranial uçları da huni şeklinde kolom boşluğuna açılır (Turhan, 2007).

Paramezonefrik kanalda başlangıçta üç kısım belirtilebilir:

- Kolom boşluğuna açılan kranial vertikal parça
- Mezonefrik kanalları çaprazlayan horizontal parça
- Karşı taraftan gelen eşiyle birleşen kaudal vertikal parça (Oruç, 2013).

Tuba uterinalar, paramezonefrik kanalların ilk iki bölümünden, ovaryumların inmesi ile gelişir. Aynı zamanda, uterusu oluşturmak amacıyla, kaudal bölümler de birleşirler. Başlangıçta dikey olarak bir araya gelen kanallardan oluşmuş dikey septum sonrasında dejenere olur. Paramezonefrik kanalın ikinci kısmı mediakaudal yönünde hareket ettiği sırada, ürogenital şişkinlikler zamanla daha transvers bir düzleme gelir. Kanalların orta hatta bir araya gelmelerinin ardından, büyük bir transvers pelvik katlantı meydana gelir. Bir araya gelmiş durumdaki paramezonefrik kanalların lateralinden pelvis duvarına dek uzanan bu katlantıya ligamentum latum uteri adı verilir. Bu ligamentin arka tarafında ovaryumlar, üst hududunda tuba uterinalar yerleşmeye başlar. Uterovaginalden uterusun fundus, korpus, isthmus ve endometriyum epiteli ve bezleri gelişir. Endometriyum stroması ve miyometriyum komşu splanknik mezoderminden köken almaktadır (Sozen, 2008).

Paramezonefrik kanalların orta hatta birleşip kaynaşmanın olmaması veya yetersiz olmasından kaynaklı birtakım anatomik uterus anomalileri oluşabilmektedir. Bu anomaliler infertilite, tekrarlayan düşükler, erken doğuma sebep olabilir (Sadler,2010).

2.2. Uterusun Anatomisi

Uterus pelvis boşluğunda, rektum ve mesane arasında yer alan, kalın duvara sahip içerisi boş bir organdır. Önden arkaya yassılaşma gösteren şekli itibariyle kesik bir koniyi andırır. Ortalama 7 cm uzunluğa, 4 cm genişliğe, 2,5 cm kalınlığa ve 4 kısma sahiptir:

-**Fundus:** Tuba uterinaların açılış yerinin üst kısmında kalan ve uterusun en üst bölümüdür.

-**Korpus:** Uterusun genişlemiş esas bölümüdür.

-**İsthmus:** Uterusun hafif daralmış, korpus ve serviks arasındaki bağlantı kısmıdır.

-**Serviks:** Uterusun silindirik biçimde olan en altındaki bölümüdür. Orta kısmında serviks kanalı bulunmaktadır. Vaginaya giren kısmına portio vaginalis denir. Serviks kanalının vaginaya açılan bir dış deliği (orifisyum uteri externum) ve uterus boşluğuna açılan bir iç deliği (orifisyum uteri internum) bulunmaktadır. Histolojik yapısı tubuler organlara benzerlik gösterir ve submukoza bulunmaz. Duvarı dıştan içe doğru şu üç ana katmandan oluşmuştur.

- a. Tunika seroza: Perimetrium adını alır.
- b. Tunika muskularis: Myometrium adını alır.
- c. Tunika mukoza: Endometrium adını alır.

2.2.1. Perimetrium (Tunika seroza)

En dıştaki katmandır ve gevşek bağ doku yapısından meydana gelir. Peritoneal mezotel tarafından örtülmüş (Kendirci,2017), fundus ile korpusun arka kısımlarını visseral periton ve bağ dokusundan meydana gelen seroza ile kaplanmış durumdadır. Mesane ile komşu olan ön tarafı ise adventisya ile örtülü durumdadır (Tekelioğlu,2002; Ross, 2011).

2.2.2. Miyometrium (Tunika muskularis)

12 mm kalınlığında olup en kalın ve ortadaki kısımdır. Longitudinal ve sirküler kas demetlerinden oluşmaktadır. Dışta ve içte longitudinal ve orta kısımda sirküler düzenlenmiş ve birbiri içine geçmiş kaslardan meydana gelmektedir. Orta kas tabakasında büyük kan ve lenf damarları bulunmaktadır. Ayrıca söz konusu bölgede arkuat arterlerin varlığından dolayı “stratum vaskulare” adı verilmektedir. Uterus

servikse doğru daralma gösterir ve kas dokusu incelererek yerini fibröz bağ dokusuna bırakır. Miyometriyum kalınlığı ovarumlardan salınan östrojen hormonunun etkisi değişkenlik göstermektedir (Kendirici,2017).

Gebelik durumu söz konusu olmadığında düz kas hücrelerinin uzunluğu ortalama olarak 50 µm'dir. Gebeliğin başlaması ile uterus da büyümeye başlar. Uterusun büyümesiyle primer olarak varlığını sürdüren düz kas hücrelerinin hipertofisi sağlanır ve bu hücrelerin uzunluğu 500 µm'e çıkar (Özcan Metin, 2016).

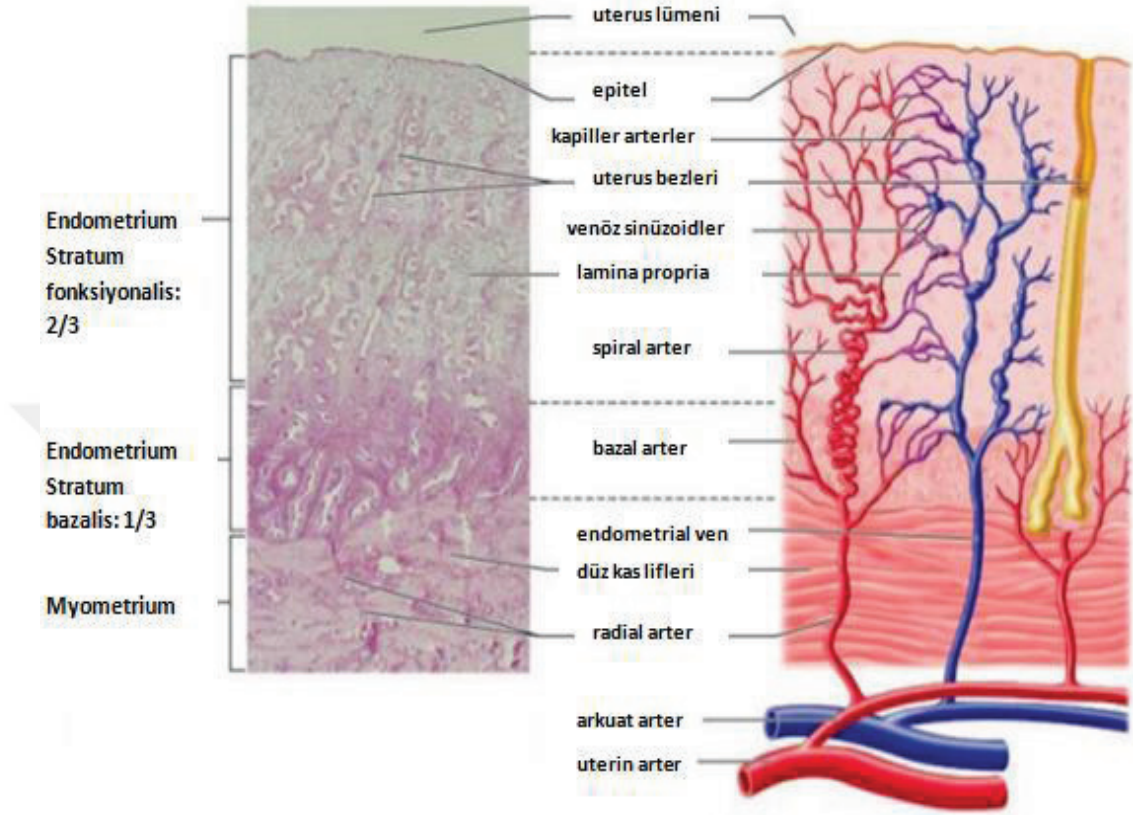
2.2.3. Endometrium (Tunika mukoza)

Endometrium 5 mm kalınlığa sahip uterusun en iç katmanıdır. Gevşek bağ dokusu yapısındaki lamina propiye ve tek katlı knosilyalı prizmatik epitel oluşan tabakadır. Epitelde, silyalı hücreler haricinde silya bulundurmeyen salgı hücreleri de bulunmaktadır. Basit tübüler yapıya sahip uterus bezleri ile hücreden zengin stromadan oluşmaktadır. Uterus bezleri, yüzey epitelinin lamina propiyaya ya da başka bir ifadeyle endometrial stroma invajine olmasıyla gelişim gösterir. Bundan dolayı basit tübüler bezler silyumlu hücreleri içerir.

Prizmatik epitel hücreleri, menstrual siklusun sekretuar fazı sırasında proliferasyon olarak lamina proprianın derinlerine doğru basit tüp benzeri çöküntüler yapar ve uterus bezlerinin oluşumunu sağlar. Oluşan basit tübüler bezler az miktarda silli hücre içermekte ve endometriyumun daha derin kısımlarına doğru dallanma gösterirler. Endometrial stroma yüksek seviyelerde selülerdir ve fazla miktarda hücreler arası madde bulundurur. Stromada makrofajlar, fibroblastlar, lenfositler ve granüler lökositler bulunur. Bu hücrelerin miktarı, fonksiyon, aktivitesi ve yapısı menstrual siklus ve gebelik boyunca değişiklik gösterir. Fibroblastlar epitel altında yoğunluğu yüksek bir katman oluşturarak yapısal destek sağlar. Endometriumla miyometriyumu ayıran bir submukoza bulunmamaktadır (Ross et al.,2015).

Endometrium yapısal ve fonksiyonel olarak değişiklikler gösteren 2 ayrı tabaka içerir. Bunlar; menstruasyonda atılan ve endometriumun kalın kısmı olan fonksiyonel tabaka (stratum fonksiyonalis) ile menstruasyon sürecinde dökülmeyen ve fonksiyonel

tabakanın yenilenmesine imkân tanıyan bazal tabakadır (stratum bazalis) (Simon, 2000).



Şekil 1: Endometrium Tabakaları ve Vaskülarizasyonu (Anamusluoğlu,2017)

Bazal tabaka miyometriyuma bitişiktir. Menstrual döngüsü esnasında dökülmez ve menstruasyondan sonra endometriyumun yenilenmesini sağlar. Basit ve psödostratifiye epitelle döşeli, nadiren dallanan tubuler glandlardan oluşur. Epitelde, siklusun fazı ne olursa olsun sekretuar ve mitotik aktivite yoktur. Fonksiyonel tabakaya göre gland yoğunluğu daha azdır. Stroma nispeten daha belirgin, daha bazofilik ve daha kompakt yapıdadır. Sitoplazma belirsiz, nükleuslar kocaman ve iğsi yapıdadır. Bazal katman (stratum bazale), miyometriyum ile yakın olan uterus bezlerinin son bölümlerini barındıran 1/3 bazal kısımdır. Bazal katman östrojen ve progesteron hormon kan miktarından etkilenmezler. Endometriyumun kan damarı ağı muazamdır. Uterin arterden, miyotriyumda anastomoz yapan 6-10 arkuat arter çıkmaktadır. Bahsedilen arterlerin dalları olan radial arterler endometriyumun bazal katmanına girer ve sonrasında buradaki endometriyumun bu bölümünü besleyen ufak düz arterleri meydana getirirler. Radial arterin ana kolu yukarı doğru ilerler ve yüksek

miktarda sarmal haline gelir. Bu sebeptendir ki, bu arter spiral arter olarak adlandırılır. Spiral arterden çok mikarda arteriyol çıkar ve bunlar kapiller ağı desteklerken genellikle anastomozlaşırlar. Menstrual siklus esnasında düz arterler ile spiral arterlerin proksimal kısımları değişim yaşamamaktadır. Östrojen ve progesteronun etkileri neticesinde spiral arterlerin distal kısımlar her menstrual siklusta dejenerasyona ve rejenerasyona uğrarlar (Jabbour et al.,2006; Speroff et al., 2005; Özcan Metin, 2016).

Endometrium fonksiyonel tabaka, yüzeysel kompakt tabaka ve daha derinde yer alan spongios tabaka olarak iki farklı bölüme ayrılır. Üst 2/3 kısmı sıkı yapıdadır ve bezlerin daralmış boyun bölgelerini içermektedir. Kompakt tabaka (stratum kompakta) adını alır. Alt 1/3 kısmı ise daha geniş ve salgıyla dolu bez gövdelerini kapsamaktadır. Süngerimsi yapıda olduğundan söz konusu katman süngerimsi tabaka (stratum spongiosum) olarak adlandırılmaktadır. Fonksiyonel tabakanın damarlanması spiral arterleri ile gerçekleşmiştir.

Endometriyumun fonksiyonel tabakası östrojen ile progesteron hormon düzeylerinin değişmesinden ve spiral arterlerin kanlanmasıyla fazla etkilenir. Menstrual döngünün sonunda bu katman kısmen veya tümüyle dökülür (Aker, 2017).

Tablo 1: Sekretuar Endometriumda Fonksiyonel Tabaka Özellikleri

Postovulatuvar fonksiyonel tabaka		
Özellik	Yüzeysel kompakt tabaka	Derin spongios tabaka
Sekresyon	Az belirgin	Çok belirgin
Predesidua	Belirgin	Belirsiz
Spiral arterioller	Belirgin	Belirsiz
Granülöz lenfosit	Çok	Var

Yeni doğanda endometrium çoğunlukla proliferasyon evresindeki görünümündedir ve doğumun ardından geçen iki haftada da endometriumda gerilemeler ve incelmeler olur. Aynı zamanda pasif bezler de içermektedir. Puberte de endometrium epiteli ilk olarak tek kat halinde, alçak kübiktir ve ince bir stromayla desteklenmektedir. Ayrıca stromaya doğru çökmüş bir miktar tübüler bez de içerir. Doğurganlık evresinde ise stomal hücre, epitel hücre ve damar sayısında artış olur.

Menopoz ve menarş arasındaki süreçte endometrium epiteli yine tek katlı ve prizmatik epitel ile lamina propriyadan meydana gelmekte olup, menopoz sürecinde endometrium ve miyometrium atrofiye uğrar, endometrium bezleri çok büyük oranda kaybolur (Turhan, 2007).

2.3. Menstrual Siklus ve Hormonal Değişiklikler

Uterus aktif bir yapıya sahip ve embriyonun gelişmesi ve büyümesi amacıyla özelleşmiş olan bir organdır. Fonksiyonları gerçekleştirebilmek amacıyla endometriumda bazı hazırlıklar yapmaktadır. Endometrium, embriyo implantasyonuna ve sonra da embriyonik ve fetal gelişime hazırlanabilmek amacı ile her ay siklik değişiklikler yaşar. Östrojen ve progesteronun siklik değişimleri kontrol etmesinin neticesinde endometriumun yapısını, büyümesini, dökülmesini ve değişmesini sağlar. Bahsi geçen değişimlerde steroid hormonların dışında lokal parakrin ve otokrin etmenler de yer alır. Lokal etmenlerin en mühim kaynakları olan lökositler; implantasyon, serviks açılması ve doğumda görevlidir (Kayışlı et al., 2002).

Menstrual siklus, reproduktif hayat boyu hamilelik gerçekleşmediğinde, ortalama 28 gün aralıklarla yinelenen ve yaklaşık olarak 5 gün boyunca süren morfolojik, fizyolojik ve hormonal değişikliklerin tamamı şeklinde tanımlanabilir.

Pitüer bezin pars distalisinden salgılanan ve ovaryum steroid salgıları organize eden gonadotropinler ile kontrol edilir. Hipofiz, ovaryum folikülleri ile korpus luteum hormonlarının karşılıklı olarak gerçekleşen etkileşimleri neticesinde endometrium ve ovaryum siklik değişimler yaşar (Ovalle ve Nahirney, 2009).

Tablo 2: Menstrüel Siklusun Dönemleri

Siklus Günü	14'ten Önce	15-16	17-18	19-25	26-27	28+
POG*	-	1-2	3-4	5-11	12-13	14+
Siklus Fazları	Proliferatif	İnterval	Erken	Orta Sekretuvar	Geç	Menstrüel

*POG: Post Ovulatuvar Gün

Hipofizden salınan hormonlar

- Folikül Uyarıcı Hormon (Follicle Stimulating Hormone-FSH),
 - Luteinizan Hormon (LH),
 - Prolaktin
- Ovaryumdan salınan;
- Östrojen
 - Progesterondur.

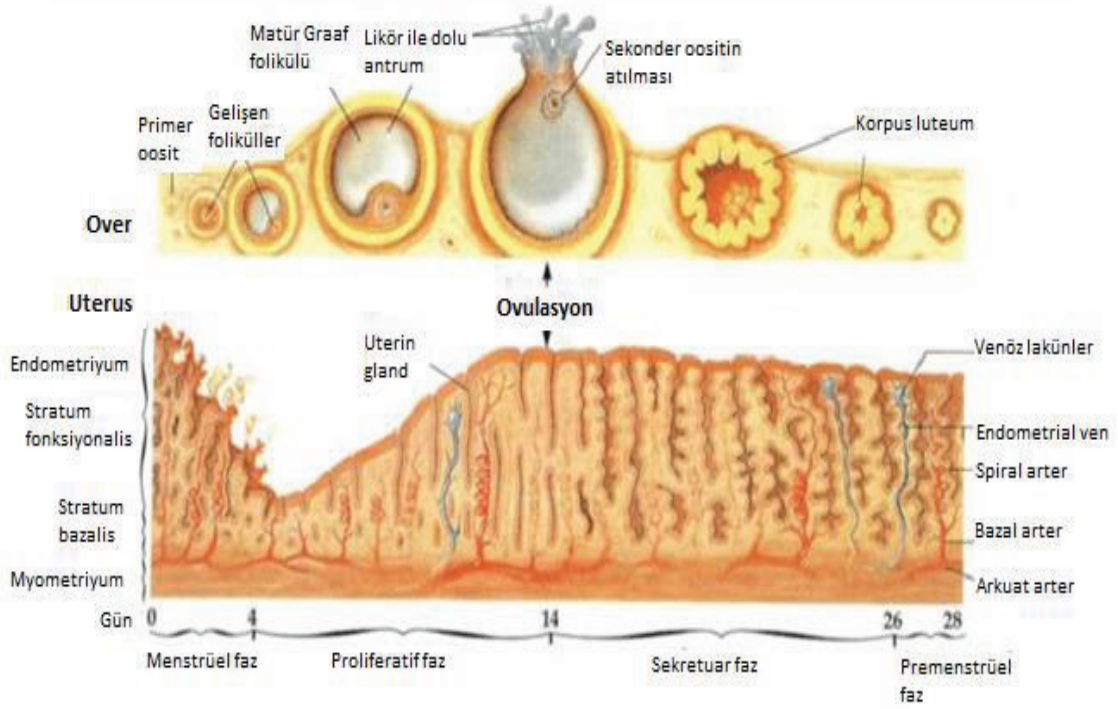
Hipotalamusta yer alan nörosekretuar hücreleri gonadotropin salgılanmasını sağlayan hormonu (GnRH) üretir. Bu hormon hipofiz bezinin ön lobunu uyararak iki farklı hormonun salgılanmasını tetikler. Tetiklenen bu hormonlar ovaryum folikülünün gelişimini ve folikül hücrelerinden östrojen salınımını sağlayan folikül stimule eden hormon (FSH) ve ovulasyon olayını uyararak folikül hücreleri ve korpus luteumu etkileyerek progesteron salgısını sağlayan luteinizan hormon (LH)'dır (Moore and Persuad, 2002).

Östrojen; uterus rejenerasyonunu uyararak menstrual kanamanın ardından endometrium kalınlığının yaklaşık olarak 2-3 katına çıkarılıp büyütülmesini sağlamaktadır. Progesteron ise endometrium salgı bezlerinin genişlemesinde görev alarak implante olacak embriyonun ihtiyaç duyacağı pek çok maddenin salgılanmasını sağlar. Östrojen ve progesteron beraber dişi üreme sistemi organlarını kontrol eder.

Söz konusu hormonlarla bağ dokuda ve epitel hücrelerde çoğalmalar, farklılaşmalar meydana gelir (Kendirci, 2017).

Doğum öncesi süreçte anne karnında bulunan ve plasenta aracılığıyla fetüse erişen progesteron ve östrojenden dişi üreme sistemi organları etkilenmektedir. Menopoz evresi ve sonrasında bu hormonların vücuttaki azlığı nedeniyle üreme organları ve işlevlerinde bazı gerilemeler meydana gelir. Bununla beraber östrojen ve progesteron hormonlarının etkisiyle endometriyum yapısında birtakım değişimler olur (Junqueira and Carneiro, 2009). Bu değişimlere menstrual döngü denir

Menstruel döngü ortalama 28 gündür. Bu döngü 12-15 yaşlarında başlayıp menopoza kadar sürer. Menstruel döngü ise 3 evreden oluşmaktadır (Turhan, 2007).



Şekil 2: Uterus Menstrual Siklus Sırasında Endometrium ve Overlerdeki Değişiklikler (Anamurluoğlu, 2017)

2.3.1. Proliferatif faz

- Proliferasyon (çoğalma) evresi foliküler veya östrojenik evre olarak da adlandırılır (Junqueira ve Carneiro, 2009).
- Kanamadan sonra yaklaşık olarak 4-14. günler arasındaki yapısal değişimleri içermektedir (Sozen, 2008).
- Siklusun erken fazında endometrium ince yapıda, seyrek, küçük, düz, glandlar ve iğsi hücreli gevşek stromadan oluşmaktadır.
- Menstrüel siklus kanamanın ilk günüyle başlar ancak proliferatif aktivite menstrüel kanamadan önce başlar.
- Erken dönemlerde rezidüel stromal yıkım odakları izlenir.

- Bu aşamada foliküllerin salgıladığı östrojen hormonunun etkileri neticesinde dökülen endometrium fonksiyonalsı yapıma evresindedir (Şeftalıoğlu,1998).
- Bazal katmandaki bezlerin silindirik epitel hücreleri mitoz bölünme ile çoğalmaktadır ve yüzeye uzanan yeni endometrium fonksiyonalsı bezlerini ve dökülen yüzey epitel hücrelerini meydana getirirler (Şeftalıoğlu 1998; Ovalle ve Nahirney, 2009).
- Stromadaki bağ doku hücreleri de mitoz bölünür ve lamina propriya yeni baştan yapılır (Ovalle ve Nahirney, 2009).
- Bezler başta basit ve düz haldedir fakat glikojen birikmesi başlamıştır (Sozen 2008; Ovalle ve Nahirney, 2009).
- Bezlerle senkron bir şekilde spiral arterlerde bazal katmandan işlevsel katmana doğru büyüyerek hareket eder (Ovalle ve Nahirney, 2009).
- Geç foliküller fazda bezlerin lümenleri genişler ve kıvrımlı bir görünüm elde eder.
- Epitel uzunluğu yükselerek çekirdeklerin değişik düzeylerde lokalize olduğu daha yüksek bir silindirik hal elde eder (Ovalle ve Nahirney, 2009).
- 14. gün itibarıyla endometrium tamamıyla yenilenmiş durumdadır (Sozen, 2008).
- Proliferasyon aşamasının sonucunda endometriumun kalınlığı 2-3 mm'ye kadar gelir (Kendirci, 2017).

2.3.2. *Interval fazı*

- Ovulasyon ile ilk sekretuar değişikliklerin görülmesi arasında 48 saatten fazla olmayan süreye denir (postovulatuvar 1-2, siklusun 15.-16. Günleri). Serum progesteron seviyesinin artmasıyla gelişim gösterir.
- Biyokimyasal olarak luteinize hormon zirvesinin gösterilmesi ve endometrial glandüler epitelde belirgin subnükleer vakuollerin yokluğu ile tanımlanabilir.
- Endometriyumdaki morfolojik değişiklikler ovulasyondan sonraki 36-48 saatten önce belirginleşmez.

- Sekretuvar aktivitenin en erken belirtisi ovulasyonda sonraki ikinci gün gelişim gösterir (28 günlük siklusun 14.gününde ovulasyon olduğu varsayıldığında 2. yarı 16. gün).
- Bu dönemde proliferatif ve sekretuvar faz çıkarılır. Endometrial glandlar hem mitotik aktivite gösterir hem de erken sekretuvar aktivitenin belirtilerini gösterir (Kendirci, 2017).

Tablo 3: Proliferatif ve İnterval Dönemin Temel Histolojik Özellikleri

Siklus Günü	14'ten Önce	15-16
POG*	-	1-2
Siklus Fazları	Proliferatif	İnterval
Anahtar Özellik	Mitozlar	Mitozlar, subnükleer vakuoller
Fonksiyonel Tabakanın Mikroskopik Özellikleri	Stroma: gevşek stroma, mitozlar	Proliferatif benzeri
	Glandlar: düzgün, hafif kıvrılmış tubüller mitozlar	Bir miktar subnükleer vakuol dışında proliferatif benzeri

2.3.3. Sekresyon Evresi

- Ovulasyondan sonra korpus luteumun gelişimi ve involüsyonu oldukça net olarak kontrol edilir.
- Siklusun sekretuvar fazı günlemeyi tam olarak yapmaya olanak sağlar. Ovulasyon sonrası oluşan korpus luteum tarafından oluşturulan progesteron etkisi ile glandüler sekresyon, stromal maturasyon ve vasküler değişikliklerle karakterlidir (Aker,2017).
- Sekresyon aşamasında, ovaryumda, ovulasyon olmuştur ve LH stimülasyonu ile korpus luteum meydana gelmiştir.
- Korpus luteum, progesteron ve az miktarda da olsa östrojen hormonlarını salgılar (Şeftalioğlu,1998).
- Progesteron, östrojen hormonu etkisi ile gelişmiş olan bezlerin daha fazla uyarılmasını sağlar.
- Bezler uzayıp kıvrımlı bir şekil elde etmeye başlarlar (Şeftalioğlu, 1998).

- Bezlerin epitel hücreleri, çekirdeğin altında glikojen biriktirir.
- Daha sonra büyük miktarda glikojen ve glikoprotein barındıran yoğun ve mukoid yapısına sahip salgı çıktıları bezlerin lümenine verilir (Ovalle ve Nahirney, 2009).
- Spiral arterler, endometrium yüzeyine kadar ilerleyip uzarlar (Şeftalioğlu, 1998).
- Bu aşamada endometrium, salgıların toplanmasına ve stromadaki ödeme de bağlı olarak en kalın (5mm) halini alır.
- Sekresyon aşamasının tamamlanması gerçekleşen değişimler neticesinde endometriyumda 3 tabaka bulunur;
 - ✓ Yüzeysel kompakt tabaka: Bezlerin boyun bölümlerini içermektedir ve çok az da olsa ödemli görünüme sahiptir.
 - ✓ Kalın spongiyoz tabaka: Bezlerin kıvrımlı bölümlerini içermektedir ve fazlaca ödemli görünüme sahiptir.
 - ✓ Derin bazal tabaka: Bezlerin kök bölümleri ile spinal arterlerin alt kısımlarını içermektedir (Şeftalioğlu, 1998).
- Eğer ki fertilizasyon gerçekleşmezse; korpus luteum dejenere olur ve bunun sonucunda ise östrojen ve progesteron miktarları azalmaya başlar. Endometrium iskemik faza girer ve böylece menstüasyon gerçekleşir (Moore and Persuad,2002).
- Ovulasyon sonrası döllenme gerçekleşirse stromal hücreler lipid ve glikojen depolayan desidua hücrelere dönüşür (Ovalle ve Nahirney, 2009).
- Bu yapı blastokistin gömülmesi ve gelişmesi için en uygun ortamdır ve endometrium gebelik safhasına girer (Şeftalioğlu, 1998). Progesteron miyometriyumun düz kas hücrelerinin kasılmasını baskılayarak implantasyonu sağlar.

2.3.3.1. Erken Sekretuar Faz (Vakuol Fazı)

- Glandlar proliferatif fazda görülen glandlardan daha büyük ve geniştir. Lümenlerde sekret belirir.
- Subnükleer vakuollerin belirmesi erken sekretuar fazın başlangıcının belirtisidir. Postovulatuvar 3-5 gün sürer.

- Ovulasyondan sonraki 3. gün (17.gün) bazal vakuollerin en belirgin olduğu gündür.
- Her ne kadar epitel hücreleri çoğalmıyor ise de glandlar bu dönemde daha kıvrıntılı hal alır. Glandların yüzey alanı artar.
- Subnükleer vakuoller 18. gün daha düzensizleşir ve benzer vakuoller sitoplazmada nükleusun lümene bakan tarafında belirmeye başlar (Aker, 2017).

Tablo 4: Erken Sekretuvar Fazın Özellikleri

Menstrüel gün	Postovulatuvar gün	Morfolojik özellik
14-15	1	Geç proliferatif
16	2	Geç proliferatif+ abortif vakuoller
17	3	Nükleer palizat + subnükleer vakuoller
18	4	+ supranükleer vakuollerin belirmesi

2.3.3.2. Orta sekretuvar faz (sekretuvar tükenme fazı)

- Siklusun 19-25. günleri arasındadır.
- Nükleuslar 19. günde bazala itilmiştir. Mitotik aktivite yoktur. Sekretuvar vakuollerin kaybı erken sekretuvar dönemin sonunu gösterir.
- Bu dönemde histolojik günleme, glandlarda detaylardan çok progesterona bağlı olarak art arda gelişen özgül stromal değişikliklere göre yapılır.
- Endometrium yüzeyinin altındaki stroma daha kompakt hale gelir.
- Ödem 20-22. günlerde maksimum seviyededir.
- Menstrual siklusun ikinci östrojen zirvesine rastlar.
- Ödemin maksimum olduğu dönemde, stromal hücrelerdeki yüksek nükleo-sitoplazmik oran hücrelerin çıplak nükleuslar şeklinde belirmesine neden olur.
- 23. günde ödem gerilemeye ve aynı zamanda stromal hücrelerde desidualizasyon belirmeye başlar.
- 24. günde predesidua vasküler elemanlar arasında köprü oluşturacak şekilde yayılır.
- 25. gün ödem belirgin şekilde reabsorbe olurken predesidua endometrial yüzeyin altında belirmeye başlar.
- Mitozlar 23. günde en fazla stromal hücrelerde görülür.

- Glandlarda birkaç değişiklik olur. Glandların dış kenarları belirgin şekilde düzensizleşir. Glandların apı artar.
- Mitoz azalır, nükleuslar bazalda yuvarlak veziküler ve soluk boyalıdır (Aker, 2017).

2.3.3.3. Geç sekretuvar faz (predesidual faz)

- 26-28. günler arasında predesidual değişiklik yüzeyden aşağılara doğru yayılmaya başlar.
- 26. günde endometrial döşeyici epitelin altındaki stroma predesidual değişiklikten oluşan bir bant oluşturur.
- 27. günde predesidual değişiklik stratum kompaktanın tüm tabakasını tutar. Granülı lenfositler ortaya çıkar.
- Spongioz tabakanın derinlerindeki stroma özelliksizdir.
- Glandlarda da yüzeye göre yerleşimlerine bağlı olarak farklılıklar görülür. Glandüler sekretuvar aktivite azalır (sekretuvar tükenme).
- Stratum kompaktumdaki glandların daha az sayıda görünmesi aldatıcıdır. Spongioz tabakadaki her glandın yüzeyde açılışı vardır. Glandlar yassı veya kübik hücrelerle döşelidir. Bazılarında luminal yıkım bulunur.

2.3.4. Menstrüel faz

- Gebelik ve implantasyon olmadığında ovulasyon sonrası 10. ve siklusun 24. gününde human koryonik gonadotropinlerin (hCG) uyarısının yokluğunda korpus luteum gelişmesini sürdüremez ve böylelikle progesteron seviyesinde belirgin azalma görülür. Geç sekretuvar endometrium sonunda 28. günde başlayan menstrual faza doğru ilerler (Turhan 2007).
- Korpus luteumun dejenere olması sonucunda hormonların salgılanmasındaki azalma damarların kasılması ile sonuçlanmaktadır. Ayrıca hormon seviyesindeki azalmaya bağlı olarak bezlerin salgısı son bulur (Kendirci, 2017).

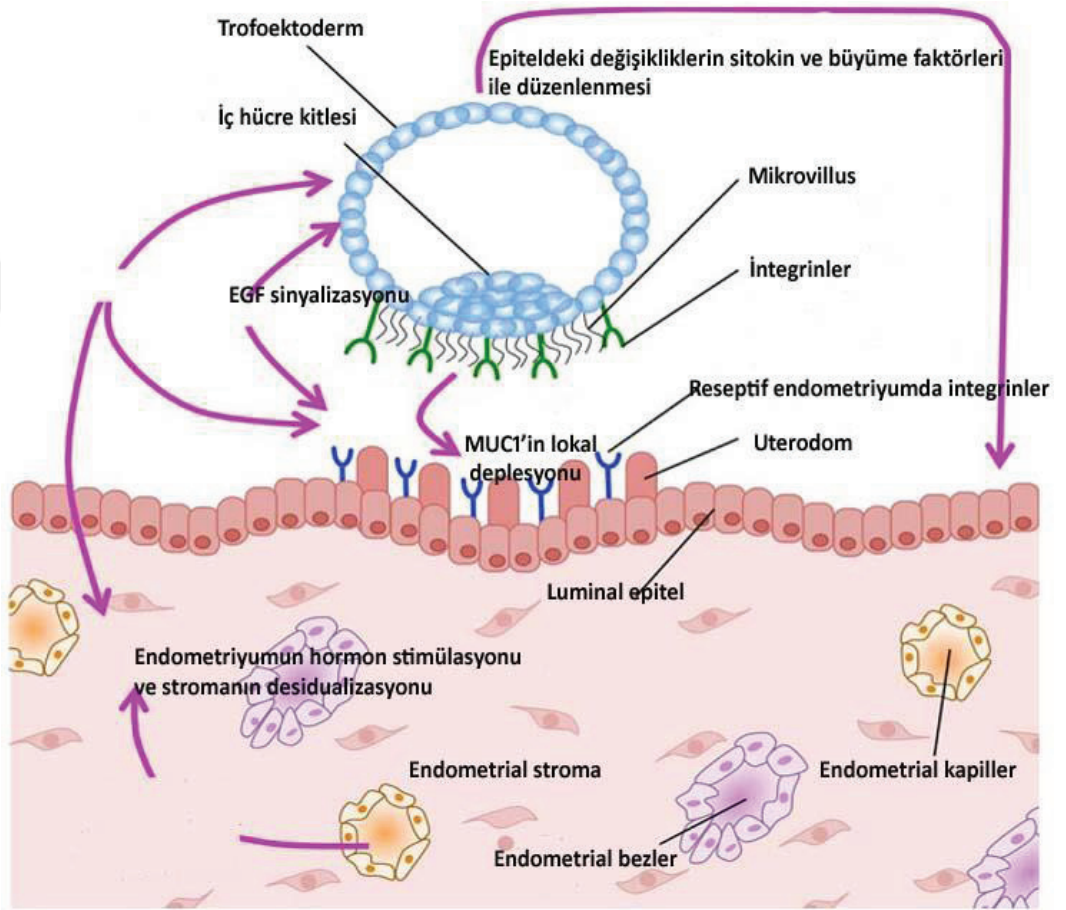
- İntertisiyel sıvının miktarı düşer ve endometrium küçülmeye başlar (Moore and Persuad, 2002). Bu damarlardaki daralma ise fonksiyonel katmanı oksijenli kan bakımından fakirleştirir ve iskemiye sebep olur (Eroschenko, 2008).
- İskemi sonrasında ise fonksiyonel katman nekroz gösterir (Şeftalioğlu 1998).
- Bundan hemen sonra ise spiral arterler yine genişler (Sozen 2008). Kan yine damarlara aktığı için iskemik aşamada yıpranan spiral arterler yırtılır (Şeftalioğlu 1998).
- Kan, endometriuma yayılır ve nekrotik fonksiyonel katman bez salgı enzimlerinin de etkisi sonucunda parçalanınca kanla karışık olarak uterus lumenine dökülür.
- Dökülme en son bazal tabakaya varana dek sürer. Menstrasyon aşaması öncesinde ve süresince bazalis tabakası düz arterlerden beslenir (Turhan 2007). Bahsi geçen katmandaki bezlerin bazal hücreleri bölünerek artar ve yeni oluşmuş olan hücreler yüzeye doğru göç eder (Sozen, 2008).
- Öte yandan, bahsi geçen tabakadaki damar endoteli ve stroma hücreleri de bölünerek çoğalır. Stromadaki hücrelerden kollojen lifler ile ara madde salgılanır. Bu aşamaya yenilenme aşaması denmektedir. Sonrasında yeni döngünün proliferasyon aşaması başlar (Turhan, 2007).

2.4. İmplantasyon -Embriyo ve Endometrium Etkileşimi (Cross-Talk)

İmplantasyon, gebeliğin gerçekleşmesindeki en önemli aşamalardan biridir. Birbirinden immunolojik ve genetik bakımdan bambaşka olan blastokist ile endometriumun dinamik ve senkron bir karşılaşma süresi sonunda embriyonun uterus duvarına yapışıp gömülmesi (Yılmaz ve Tekmen, 2018) ve implantasyon penceresi adı verilen kısa bir dönemde sonuçlanan bir süreç olarak tanımlanır (Özcan Metin, 2016). Başarılı implantasyon için üç önemli basamak şarttır;

1. Fertilizasyon sonucu oluşan zigotun blastokist aşamasına kadar başarılı bir şekilde gelişimini tamamlanması ve embriyonun aktivasyonu,

2. Endometriumun blastokist invazyonuna izin vermesi yani reseptivite kazanması,
3. Embriyo ile endometrium arasında cross-talk olarak adlandırılan bilgi alışverişinde yer alan otokrin, parakrin ve endokrin ürünlerle haberleşmenin olması (Sengupta and Ghosh, 2014).

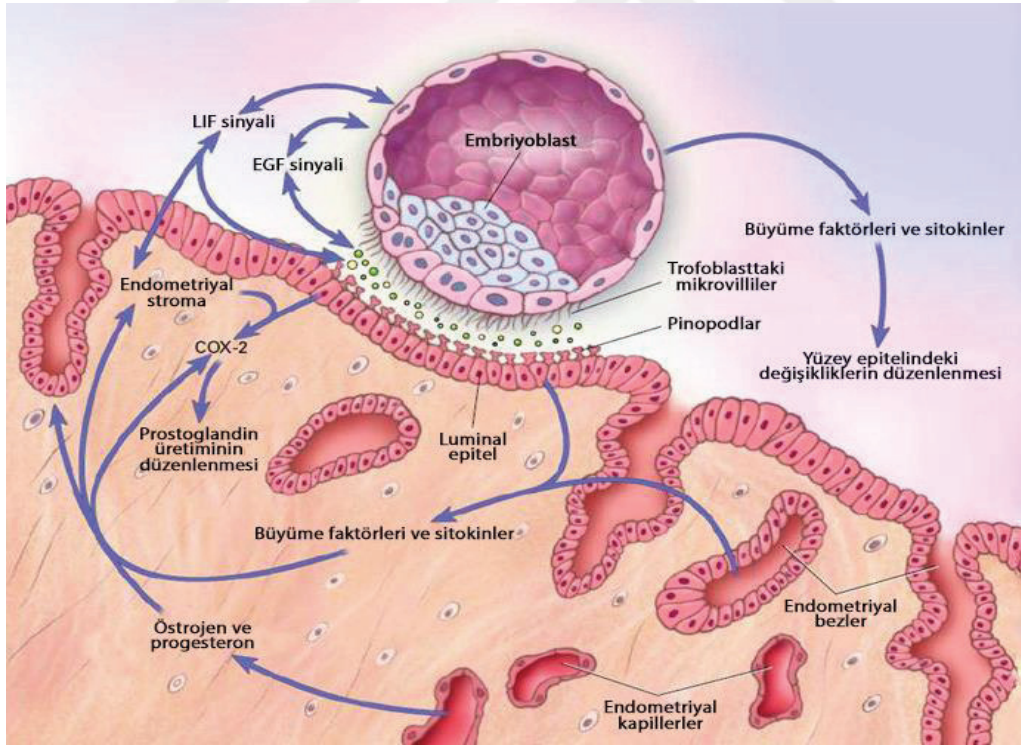


Şekil 3: İmplantasyon Öncesi Embriyo ve Endometrium Arasındaki Sinyalleşme (Davidson, 2016)

2.4.1. İmplantasyonun Ardışık Evreleri

- **Zona pellusidanın yırtılması (hatching):** Endometriuma trofoblastların yapışabilmesi ve tutunabilmesi için kesinlikle zona pellusudadan ayrılması gerekir. Glikoproteinden meydana gelmiş bir çeşit zarf olan zona pellisuda, büyümekte olan embriyonun ve endometriumun salgıladıkları proteazlar yardımı ile eritilir (İrez ve Erkan, 2016).

- **Endometrium ile karşılaşma öncesi blastokist evresi:** Bu evrede herhangi bir embriyo ve endometrium hücresi birbiri ile temas etmez. Uterus, eğer ki yıkanırsa blastokist elde etme imkânı vardır. Zona pellisuda kaybolunca, blastokist belirli bir zaman boyunca uterus kavitesi içerisinde konumlanır (İrez ve Erkan, 2016).
- **Apozisyon evresi:** İlk başta, bu aşamada trofoblastlarla endometrial hücreler birbiri ile temas eder. Blastokist endometriumu baskılar. Bu aşamada, elektron mikroskopunda trofoblastların apikal membranı ile endometriumun epitel hücrelerinin arasında bir yaklaşma olur. İnsanlarda blastokist lateral bölümünden endometriuma yaklaşmaktadır. Bu kısımdaki trofoblastların yüzeyinde geçici villuslar meydana gelir, uterus glandlarını işgal eder. Bu sayede konseptus uterus kavitesine endometrial glandların bulunduğu kısımdan bağlanır (Madazlı, 2008).



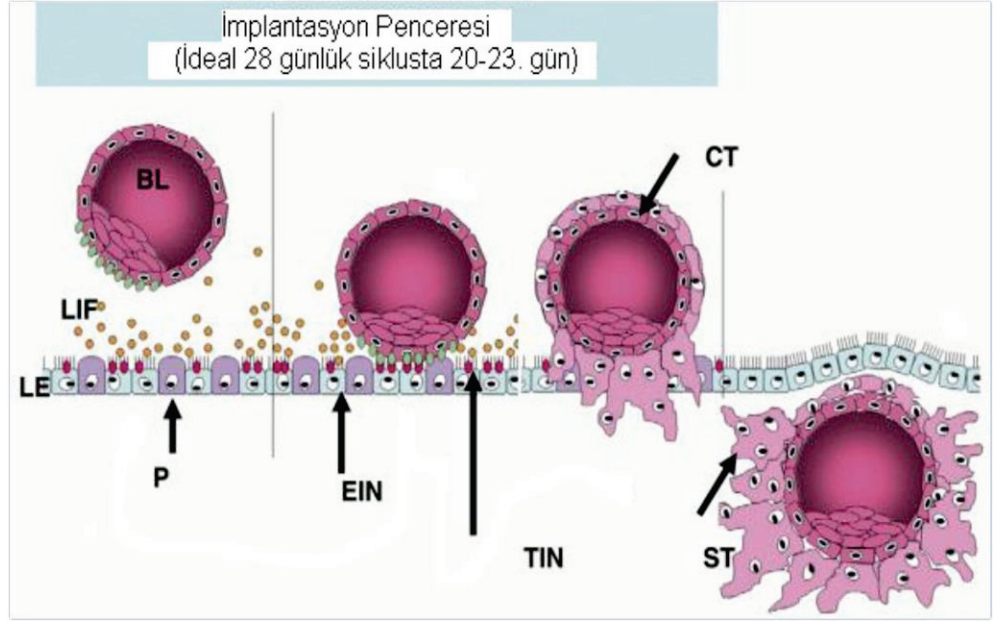
Şekil 4: Apozisyonu Etkileyen Faktörler (Özdemir, 2015)

- **Adezyon evresi:** Trofoblastlar ve glandüler epitel arasında olan ilişki daha sıkılaşmış durumdadır. Blastokistin endometriuma fiksasyonunu, glandüler epiteldeki pikal mikrovillusların trofoblast membranlarında bunlarla uyumlu olan çukurcuklara bağlanmasını sağlar. Burada ise desmozomlar adında özel hücre bağları vardır. Bu aşamada artık epitelo-koryal plasentasyon meydana gelir.
- **İnvazyon evresi:** Artık trofoblastlar endometriumu daha da derine doğru deler ve desiduanın içindedirler. Epitel katmanını aşıldıktan sonra ise trofoblastlar stroma içerisine girer ve buradaki damarlara doğru ilerler. İnsanlarda damarların delinmesi ile trofoblastlar içeri girebilir ve bu sayede hemo-koryal plasenta meydana gelir.

2.4.2. Adhezyon Mekanizması

Fallop tüpü içinde, zona pellusida ile çevrili olan fertilize olmuş ovumun viabilite kazanması için adhezyon olmazsa olmazdır. Fertilizasyonun üzerinden 72 saat geçmesinin ardından uterus kavitesi içine giren ve totipotent özellikte olan morula evresindeki zigot, hızla simetrik hücreler şeklinde bölünür. Bölündükçe kompaktlaşır. Sonrasında totipotent olan hücreler diferansiye olmaya başlar. Gelişen blastokiste farklı fonksiyonlara sahip olacak polarize olmuş hücrelerden dışta olanlara trofoektoderm, içte olup fetüsü meydana getirecek olanlara embriyoblast denir. Bu ayrım (farklılaşma) adhezyon molekülleri ve hücre içi sinyal iletiler sistemi vasıtasıyla meydana gelen differansiyel transkripsiyon sonucunda olur (Madazlı, 2008; Niwa et al., 2005).

Polarize olmuş endometriumun epitel hücresi de trofoblastta adhezyon yapabilme kapasitesine sahip değildir. Bunun için depolarize olmaları gerekir. Bu sayede hücrelerin apikal membranlarında bazı değişimler olur ve hücre adhezyon molekülleri yer değiştirir. Böylelikle adhezyonu sağlayacak duruma gelirler.



Şekil 5: İmplantasyon Aşamaları (Coştur-Bıyüksüz, 2009)

Apozisyon, Adezyon, İnvazyon, Tamamlanmış İmplantasyon

P: pinopod, EIN: Endometriyal integrin, TIN: Trofoektodermal integrin,

LE: Luminal epitel, ST: Sinsityotrofoblast, CT: Sitotrofoblast

2.4.3. İnvazyon Mekanizması

Blastokistin luminal epitele bağlanması sonucunda embriyonik diferansiyasyon başlamaktadır. Blastokist sağlamlaşınca pluripont sitotrofoblastlar, sinsisyotrofoblast ile ekstravillöz trofoblast şeklinde iki kısma ayrılır. Sitotrofoblastik kök hücreler birleşip, sinsiyotrofoblast adındaki multinukleuslu katmanları oluştururlar. Bu birleşim, gelişmekte olan plasentanın en dış katmanını oluşturur. Sinsisyotrofoblastlar hCG ve HPL salgılar. Bu sayede hamileliğin devamlılığı sağlanır. Sitotrofoblastik kök hücreler bu fusiform katmandan yarılaşır ve akar. Daha sonra ise birbirlerine paralel şekilde ekstravillöz trofoblast kolonlardan meydana gelen yapıları oluştururlar. Bu formasyonaki ekstravillöz trofoblastlar stromayı deler. Bu kolonlar stromaya girdiği sürece lateral olarak dallanır ve daha derindeki endometriyum- miyometriyum tabakaları arasında gerçekleşen seyirlerini sürdürürler. Miyometriyumun derinlerine ilerleyen sitotrofoblast kolonlar maternal dolaşımına karşılaşır ve kemokinleri salgırlar (Madazlı, 2008).

İnvazyon ilerlerken, invazyonun daha çok ilerlemesi için gerekli proteinlerin üretimi artarak sürer. Ekstavillöz trofoblastlar daha da ilerleyerek spiral arter ve venleri invaze ederler. Maternal endotelin yerini alırlar. Hatta damar duvarındaki düz kasları invaze ederler. Artmakta oksijen tansiyonu hücrel diferansiyasyonu ilerlettiği sırada, proliferasyonu baskılar.

Maternal spiral arteriollerin yeniden yapılanması sonucu çapları genişler. Böylece fetüsün büyümesi için gereken hazırlıklar tamamlanmış olur (Madazlı, 2008).

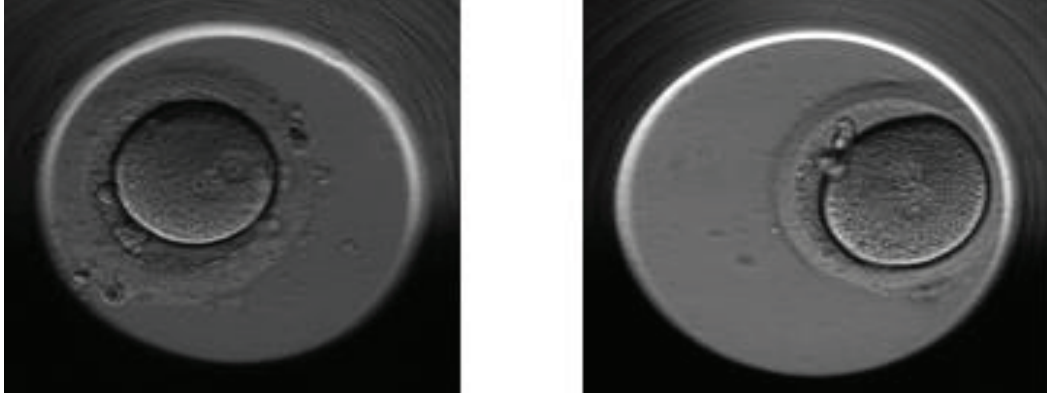
2.5. Embriyo Gelişimi

Döllenme: Döllenme tuba uterinanın ampullasında gerçekleşir ve 3 fazdan oluşur (İrez ve Erkan, 2016).

Faz 1: Spermin korona radiataya girmesi hem sperm hem de tuba uterinanın mukozal enzimlerinin etkileşmesi sonucu gerçekleşir.

Faz 2: Spermin bağlanması ve sonrasında zona pellusidaya girişi

Faz 3: Sperm ve oositin zarlarının birleşmesi ve birleşme bölgesinde her iki zarın birbirini bozması ile gerçekleşir. Spermin tamamı (hücre zarı hariç) mayoz II nin metafazında olan sekonder oositin sitoplazmasına girer. Spermin nukleusa ait içeriği ve sentriol çifti kalır ancak sperm mitokondrisi ve kuyruğu dejenere olur. Tüm sperm mitokondrisi dejenere olduğundan zigotun içindeki tüm mitokondri maternal kaynaklıdır. Sekonder oosit olgun yumurtayı ve sekonder polar cismi oluşturarak mayoz II yi tamamlar. Erkek ve dişi pronukleuslar birleşerek zigotu oluşturur (İrez ve Erkan, 2016).



Şekil 6 : İki Pronukleus Gözlenen Normal Döllenmiş Zigot

Fertilizasyon sonucu oluşan zigot, arka arkaya mitoz bölünmeler geçirerek hücre sayısını artırır. Söz konusu olay zigotun yarıklanmasıdır ve bu olay fertilizasyonu takiben 30 saat içerisinde başlar. Yarıklanma sonucunda oluşan hücrelerin her biri “blastomer” olarak adlandırılır. 3. yarıklanmanın ardından blastomerler biçim değiştirir ve birbirine sıkı bağlı bir hücre topu oluşur (Wamaitha., 2018). Bu olaya kompaksiyon adı verilir. Kompaksiyonda 3 mekanizma önemli rol oynar; hücre adezyonu (e-kadherin), filopodia ve kortikal gerilim (aktomyozin).

Hücre adezyonu için mühim bir komponent olan e-kadherin, kompaksiyon öncesi 8 hücreye sahip embriyodaki blastomerlerin tüm yüzeylerinde homojen biçimde mevcuttur, kompaksiyondan sonra e-kadherin ekspresyonu yalnızca bazolateral alanda lokalize olduğu gözlemlenmiştir (Bessonnard et al., 2015). Filopodia, embriyo yüzeyi boyunca gerginliği korumak ve komşu hücre yüzeylerin düzleştirilmesini desteklemek amacıyla bir çekim kuvveti yaratır (Fierro-González et al., 2013). Kortikal gerilim ise hücre membranının hemen altında yer alan hücre iskeleti elemanlarından olan aktomyozinlerin kasılması ile oluşmaktadır (White et al., 2016; Samarage et al., 2015). Kompaksiyon ile hücreler arası etkileşim oranı artmaktadır.

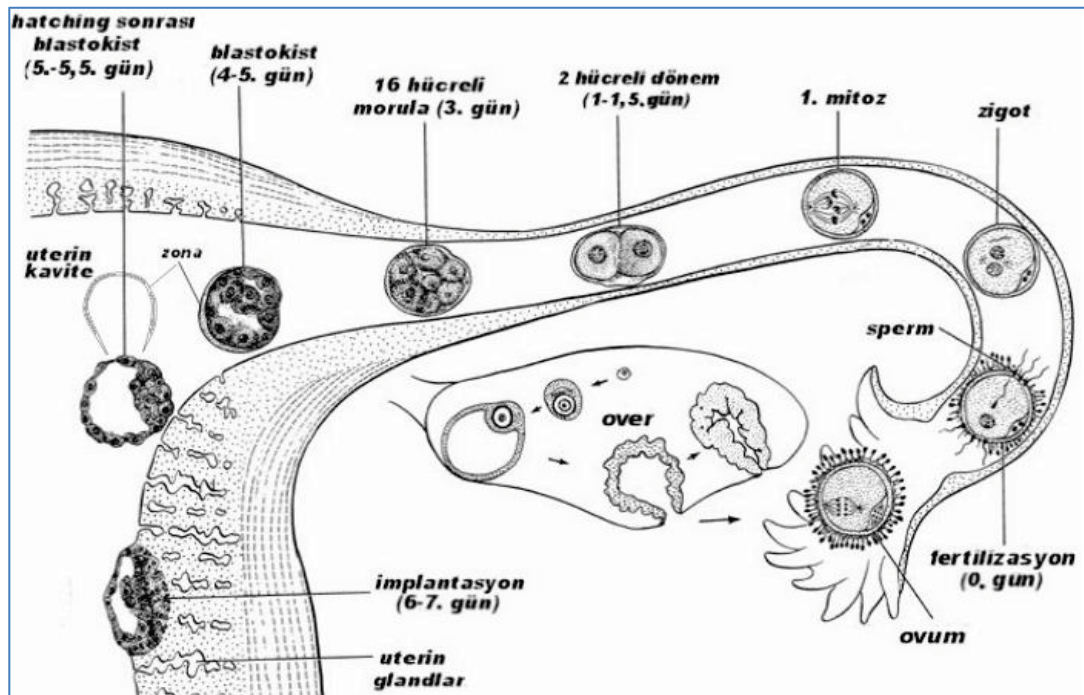
Bölünme ve blastokist oluşumu: İnsanlarda bölünme holoblastiktir. Bölünen hücreler tamamen sitoplazmalarıyla bölünür. Bölünme süreci blastomer olarak adlandırılan hücreleri içeren blastulayı oluşturur. Bir blastomer kümesi (16-32 blastomer) morula denen yapıyı oluşturur. Blastomerler 8 hücreli evreye kadar totipotenttir, yani her blastomer tek başına tam bir embriyo oluşturabilir (İrez ve Erkan, 2016).

Blastokist oluşması, morula içine sıvı salgılanmasını ve böylece blastokist boşluğunun oluşmasını içerir ve blastokist olarak adlandırılır. Blastokistin iç hücre kitlesi embriyoblast olarak tanımlanır. Embriyoblast hücreleri pluripotenttir. Ektoderm, mezoderm ve endoderme farklılaşabilen kök hücrelerdir. Blastokistin iç hücre kitlesi ise trofoblast olarak adlandırılır. Böylelikle plasentanın fetal kısmı oluşmuş olur.

Zona pellisuda dejenerasyonu gebeliğin 4. Gününe kadar gerçekleşir ve zona pellisuda implantasyonun gerçekleşmesi için dejenere olmalıdır. (İrez ve Erkan, 2016).

Morula uterusu ulaştınca, uterus boşluğunda bulunan sıvı zona pellusidayı aşır morula içerisinde birikmeye başlar. Zamanla daha da genişleyen hücrelerarası boşlukların bir araya gelmesi ile blastosöl adında tek bir boşluk meydana gelir. 4. ile 5. günde 30 ile 200 hücreye sahip embriyo elde edilir ve blastokist (preimplantasyon embriyosu) şeklinde adlandırılır. Blastokistte, uyku halinde olan 500'ün üstünde gen eksprese olur ve transkripsiyone olmaya başlar (Lala et al., 2003).

Blastokist adındaki yapının dış bölümünü, ince, plasental yapıların kaynağı olan trofoblastlar (tropoektoderm); ve iç bölümünü de embriyonik yapıların kaynağı olan embriyoblastlar meydana getirir.



Şekil 7: İmplantasyon (Kaya, 2009)

Fertilizasyondan sonra yaklaşık olarak 5. veya 6. günlerin sonunda ise aktive olmuş blastokistin zona pellusidası, blastokistten salgılanan sytripsin ve endometriumdan salgılanan triptaz ve benzeri proteolitik enzimler ile genel olarak anembriyonik polden lizise uğrayarak yırtılma yaşar ve blastokist hatching meydana gelir (Şekil 7). Daha sonra ise embriyo implantasyona hazır olur. Bazen ise, hatching öncesi veya süresinde trofoblastların zonal penetrasyonları ve stoplazmik projeksiyonlar meydana gelebilir (Norwitz et al., 2001; Kaya, 2009).

2.6. Endometriumun İmplantasyona Hazırlanması

İmplantasyonun başarılı olması sağlıklı bir gebeliğin başlangıcına işarettir. Bu dönemde endometrium ve blastokistte ayrı ayrı gerçekleşen bazı genomik ve nongenomik değişiklikler ve aralarında karmaşık iletişim sonucunda implantasyon meydana gelir (Dey ve ark., 2004). Luminal epitel hücrelerin pinopod denilen bulböz yapılara dönüşmesi, implantasyon döneminde endometriyumdaki en önemli hücresel değişiklik sürecidir.

Endometrium, gelişen blastosiste reseptif olmak amacıyla hazırlandığı pre-implantasyon fazında, belirli bir süre boyunca hormonal değişimlere uğrar. Östrojen ve progesteronun uygun zamandaki karşılıklı etkileşimi, endometriumun reseptivite kazanmasını sağlayan belirgin morfolojik ve fizyolojik değişimleri ardından, döllenmiş oositin uterusu girişini de düzenler (Bıyıkşız, 2009).

İnsanda, 28 günlük endometrial siklusun 14. gününde ovulasyon gerçekleştiği farz edilirse, 19-24. günler arasında embriyonun implantasyonu gerçekleşir. İnsan endometriumu, menstruel siklusun 19-24. günleri arasındaki sekretuar fazda, gelişen embriyonun implantasyonu için yeterlilik elde eder. Östrojen ve progesteron tarafından düzenlenen endometrial reseptivitenin, ovulasyondan yaklaşık 7-11 gün sonrasına denk gelen, sadece sınırlı bir zaman aralığı boyunca korunduğu bu süreye “implantasyon penceresi” olarak tanımlama yapılır (Bıyıkşız, 2009).

Ovulasyondan yaklaşık 7-8 gün sonra ovaryan steroidler aracılığıyla endometriumun implantasyona hazırlanması gerçekleşir. Proliferatif fazın baskın hormonu östrojen (E2) iken, sekretuar faz sırasında endometriyumda baskın hormon progesteron (P4)'dur. E2; endometrium luminal ve glandüler epitel ve stromada mitotik aktiviteyi arttırmakta ve implantasyona hazırlık amaçlı fonksiyonel tabakayı kalınlaştırmaktadır.

P4 etkisiyle endometrial bez ve arterler uzayarak kıvrımlı hal alırken, endometrial stroma vasküler ve ödemli yapıda olup desidualizasyon gerçekleşir. Desidualizasyon endometriumda başarılı bir implantasyon için ön koşuldur. Desidualizasyon; endometrial stromal hücrelerinin desidual hücelere farklılaşması olayıdır. Bu hücrelerin görevi; embriyo invazyonunu düzenlemek, embriyo gelişimine destek olmak, immün yanıtı modüle etmek ve angiogenezi desteklemek için büyüme faktörleri ve sitokin kaynağı sağlamaktır (Yılmaz ve Tekmen, 2018).

Desidualizasyon fizik veya kimyasal uyaranlar ile de gerçekleştirilebilir. Desidual hücreler glikojen, alkalın fosfataz, alfa –aktin, prolaktin ve büyüme faktörlerini içermektedirler. P4, 2 reseptör ve 2 farklı sinyal yolağına sahiptir. Epitelyal hücrelerde PRB (Progesteron Reseptör B)'i eksprese ederken, stromal hücrelerde baskın olan PRA (Progesteron Reseptör A)'dır. PRA; FGF (fibroblast büyüme faktörleri) ni üretir, epitelyal hücrelerde çoğalmayı sağlar, PRB ise; Ras/Raf1/MAPK yolunu aktive ederek desidualizasyonu uyarır (Yılmaz ve Tekmen, 2018).

Desidualizasyonun ardından endometriyal stromal hücrelerden iki ana molekül; insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (IGFBP-1) ve prolaktin üretimi başlar (Gellersen and Brosens., 2007). Desidual fenotip için prolaktin, endometrial stromal hücrelerin farklılaşmasını başka bir moleküle ihtiyaç duymadan tetikleyebildiğinden desidualizasyon için en önemli ara maddelerden biri olması olasıdır. Bununla beraber endometriumdaki diğer ovaryan steroidler, embriyo kaynaklı sinyaller, parakrin sinyaller ve lokal otokrin de desidual cevap için önem arz etmektedir. Ayrıca primatlarda koryonik gonadotropin (CG); korpus luteumun gerilemesine engel olup, gebelik ürünlerinin desteklenmesi amacıyla korpus luteum tarafından progesteron üretiminin devamlılığını sağlayan ana luteotropik hormonlardandır (Çiçek ve Mollamahmutoğlu, 2009).

Desidualizasyon sonucunda tek tip özel bir ekstrasellüler matriks oluşur ki bu da implantasyon için çok önemlidir. Bu matriks laninin, heparan proteoglikan ve tip IV kollajenden zengindir.

Popovici'nin 'cDNA microarray' çalışmasında 588 genin endometriumdaki desidualizasyon esnasındaki ekspresyonlarına bakıldığında gerçekten de bazı spesifik sitokinlerin, büyüme faktörlerinin, nükleer transkripsiyon faktörlerinin, siklinlerin, cAMP'nin medyatör olduğu ileti sistemlerinin 'up-regulated' olduğu gösterilmiştir (Madazlı, 2008).

Desidualizasyon endometriumda başarılı bir implantasyon için ön şarttır. Desidualizasyon esnasında 'up-regulated' veya 'down-regulated' olurlar. Popovici'nin 'cDNA microarray' çalışmasında 588 genin endometriumda desidualizasyon esnasındaki ekspresyonlarına bakıldığında bazı spesifik sitokinlerin, büyüme faktörlerinin, nükleer transkripsiyon faktörlerinin, siklinlerin cAMP medyatör olduğu ileti sistemlerinin 'up-regulated' olduğu gösterilmiştir (Popovici et al., 2000).

Brar ve arkadaşları ise desidual endometriumda toplam 9 grup genin desidualizasyon işleminde aktif olarak rol oynadığını ve bu gen gruplarından bazılarının hücre ve doku fonksiyonları, hücre ve doku yapısı, gen ekspresyonlarının düzenlenmesi, kısa nükleotid sekansları ve fonksiyonları henüz bilinmeyen bazı gen ürünleri ile ilgili olduklarını iddia etmişlerdir (Brar et al. 2001).

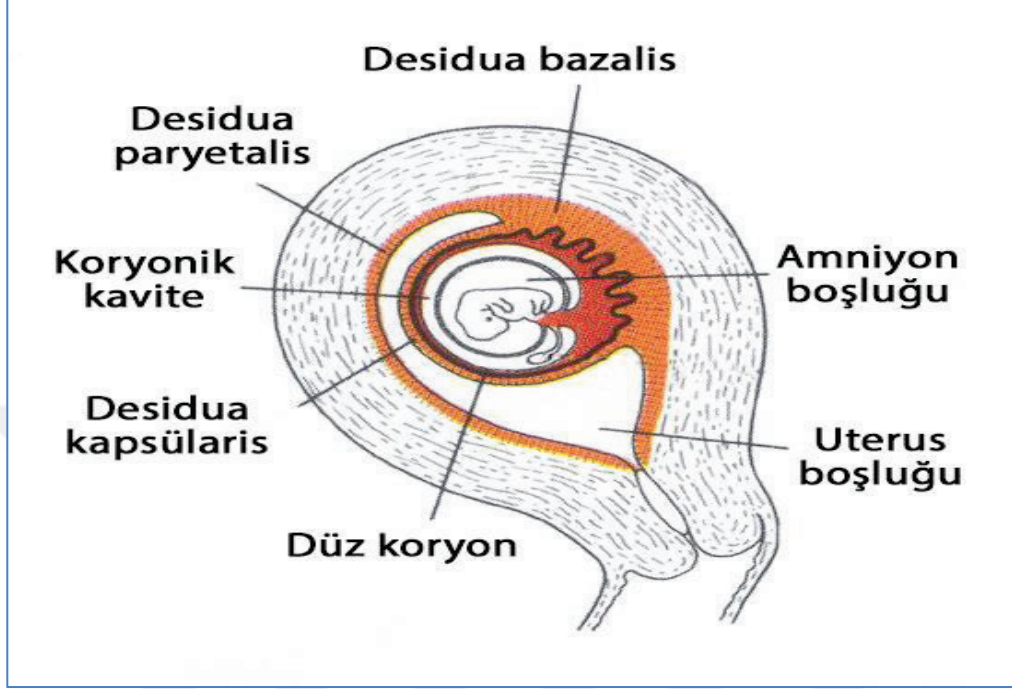
Sonuç itibarıyla desidualize olan stromal hücreler inflamatuvar ve oksidatif etkilere direnç gösterme, trofoblast invazyonunu düzenleme ve lokal maternal immün cevabı baskılama becerileri kazanmaktadır (Gellersen and Brosens., 2007).

Erken gebelik ve implantasyonda oldukça önemli bir göreve sahip olan desidua, gebeliğin ilerleyen safhalarında embriyonun gelişimi ve implantasyon bölgesiyle olan ilişkisine göre üç farklı kısma ayrılmaktadır; desidua bazalis, desidua kapsülaris, desidua parietalis (Dalçık ve Yıldırım, 2008).

Desidua Bazalis: Placentanın maternal kısmını oluşturan bu bölge trofoblastların endometriuma invazyonunun ilerlemesi sonucu ulaştıkları yer olup miyometrium ve embriyo arasında kalan bölümdür.

Desidua Kapsülaris: Gelişen embriyonun uterus lümenine çıkıntı yapması neticesinde, bazal kısımdan uzaklaşıp yalnızca embriyoyu sarmakla kalmış olan desiduadır. Embriyo ile uterus lümeni arasında kalan desiduadır.

Desidua Paryetalis: Uterus duvarının implantasyon bölgesi haricinde kalan desidua kısmıdır (Sadler, 2012; Dalçık ve Yıldırım, 2008).



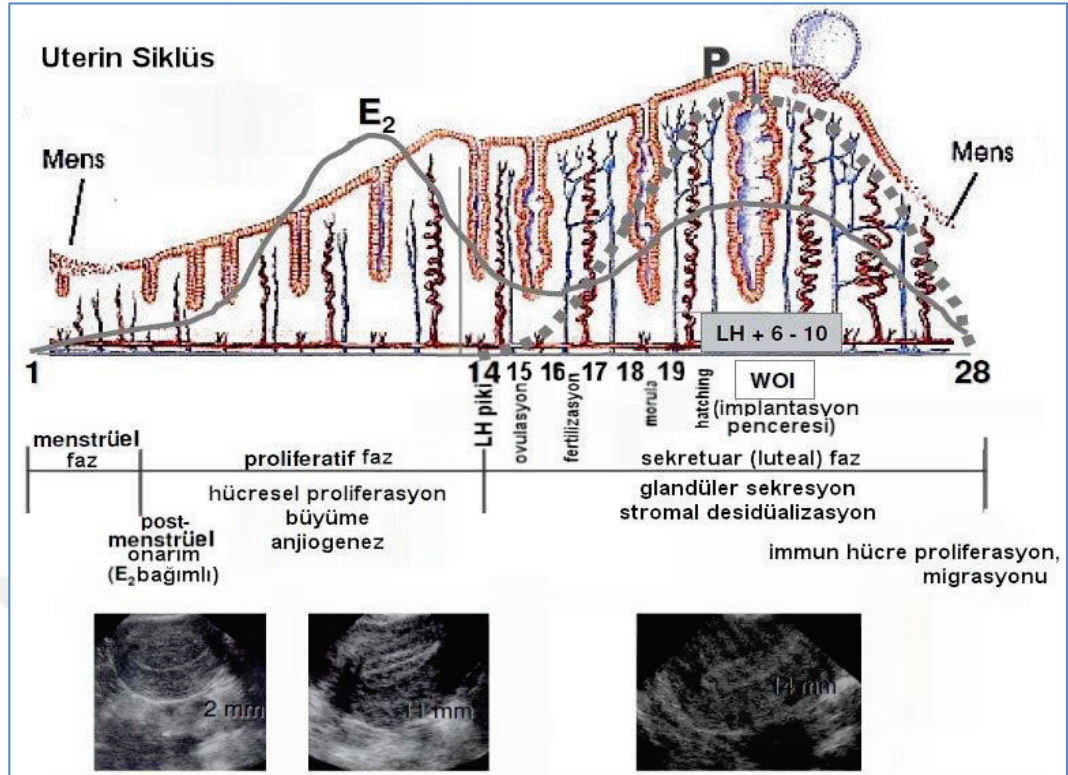
Şekil 8: Desidua Kısımları (Özdemir, 2015)

Desidua bazalis, plasentayı miyometriumdan ayırır. Plasental birimlerin vasküler desteğini gerçekleştirecek spiral arterlerin kıvrılabilmesi için yeteri kadar boşluk oluşturabilmesinin yanında intervillöz bu boşluktan gelecek kanın tahliye edilebilmesini sağlayacak büyük venöz boşluklar da oluşturur (Buyru, 2001). Desidua bazalisin alt tarafı uterus bezlerinin bazal kısımlarını içeren endometriumun bazal katmanıdır ve doğum esnasında atılmaz. Spiral arterler ve uterus bezlerinin bazal kısımları endometriumun derinlerindedir. Pariyetal desidua ise hamilelik ürününü miyometriumdan ayırmaktadır (Buyru, 2001). 3. ayın sonrasında ise fetusun aşırı miktarda büyümesi sebebiyle uterus boşluğuna doğru olan taraftaki desidua kapsülaris, desidua pariyetalisle kaynaşır. Bu sayede uterus boşluğu ortadan kalkmış olur (Ross and Pawlina, 2011).

2.7. Endometrial Reseptivite Penceresi

İmplantasyon penceresi, uterusun embriyoyu kabul etme özelliği (reseptivitesi) kazandığı, 28 günlük menstrual siklusun 20-24. günlerine rastlayan süreç (LH pikinden 5 ila 10 gün sonra) ya da ovulasyonun ardından 6-8 gün sonraki 4 günlük dönem biçiminde bilinmektedir.

Endometriumun reseptivite kazanması; P4 ve E2'nin koordineli bir şekilde artışı ile gerçekleşir (Hantak et al., 2014). Endometrial reseptivite progesteron etkisindeki luminal epitel hücrelerinin apikal mikrovillilerinin düzleşerek yerini reseptivite penceresi boyunca oluşup daha sonra yok olan yumuşak çıkıntılar olarak bilinen pinopodlara bırakmaktadır (Kaya,2009). Pinopodlar, implantasyon bölgesindeki endometrial kavite sıvı dengesini etkiler ve ihtiyaç duyulursa bir miktar absorbe ederek blastokistin adezyon ve invazyon süreçlerinde rol oynar. E2, luteal faz boyunca P4 yanıtı için gereklidir, çünkü PR (progesteron reseptör) ekspresyonu, endometrial hücrelerde ER (östrojen reseptör) alfa aracılığı uyarılır. Tersine, ER alfa ekspresyonu, nükleer PR'ler aracılığıyla P4 tarafından inhibe edilir. E2 ve P4'un karşılıklı etkisi sonucu, implantasyon bölgesinde endometriyal damar geçirgenliğinde artış gözlemlenir ve endometrial dokuda "implantasyon penceresi" olarak anılan değişimler ortaya çıkar (Sadler, 2012; Costa et al., 2017).



Şekil 9: İmplantasyon Penceresi (reseptif dönem) (Giudice, 2006)

Ovaryan steroidlerin etkisi sonucu implantasyona olan uterin sensitivite değişimi 3 fazda incelenebilir (Yılmaz ve Tekmen 2018):

- Pre-reseptif dönem,
- Reseptif dönem (İmplantasyon dönemi)
- Post-reseptif dönem (Tu, et al., 2015; Zhaowei et al., 2014).

Pre-reseptif dönem; ovaryan steroidleri tarafından kontrol edilen endometriumda epitelyal farklılaşma izlenir. Endometrial stromada “ön desidualizasyon” diye adlandırılan progesteron bağımlı morfolojik farklılaşmalar gözlemlenir. Östrojeninin küçük piki ile endometrium, embriyo ile adezyon yeteneği kazanarak reseptif faza girer.

Blastokist, endometriuma bağlanma yeteneği yani “blastokist aktivasyon”u kazanır. Luminal epitel hücrelerinin plazma membranlarındaki mikrovilluslar kaybolur ve pinopod (endometrium reseptivite belirteci) olarak adlandırılan geniş

membran uzantıları gelişir, uterus blastokist adezyonu ile blastokisti çevreleyen stromal hücreler “desidualizasyon” olarak adlandırılan poliploid şekle sahip stromal hücrelere farklılaşır. Uterusun reseptif fazı geçicidir ve blastokist adezyonu gerçekleşmezse; endometrium, non-reseptif faza girer. Bu sebeple, endometrium sonuçta “implantasyon penceresi” denilen kısıtlı süre blastokist adezyonuna izin verir. Bu süreç, implantasyonu başlatmak için oldukça büyük bir öneme sahiptir (Egashira et al., 2013).

2.8. Endometrium Reseptivitesinde Rol Alan Belirteçler

Endometrium, pek çok biyokimyasal unsurun üretildiği ve vasküler yapısı sebebiyle kanlanan kompleks bir dokudur. Embriyo transferi ve implantasyon başarısında, endometrial reseptivite önemli bir basamaktır. Blastokist, yalnızca endometriumun bu benzersiz moleküler ve morfolojik değişimleriyle karakterize olan reseptif fazında implante olabilmektedir (Mammadov, 2017).

Endometriumda reseptivite oluşana değin birçok moleküler ve morfolojik değişimler yaşanır. Endometriyumun luteal fazının çeşitli evrelerini gösteren birçok moleküler belirteç tanımlanmıştır; bu implantasyon penceresinde salgılanan faktörlere reseptivite (implantasyon) belirteçleri denilmektedir.

Endometriyum reseptivitesinin morfolojik belirteci ise; pinopodlardır. Ayrıca endometrial reseptivite için ekspresyonu gereken homeobox geni (HOXA-10), pinopod gelişiminde önemli role sahiptir

Tablo 5: Endometrium ve Embriyodan Salınan Moleküler Belirteçler (Wang et al., 1998)

Endometriumdan salınan moleküller	Embriyodan salınan moleküller
Epidermal buyume faktoru (Epidermal Growth Factor, EGF) ailesi; HB-EGF, Donuşturucu Buyume Faktoru- α (Transforming Growth Factor- α , TGF- α), Donuşturucu Buyume Faktoru- β (Transforming Growth Factor- β , TGF- β), İnsulin-benzeri Buyume Faktoru (Insulin-like Growth Factor, IGF), Sitokinler (IL-1, IL-6, Liseimi İnhibitor Faktör (Leukemia Inhibitory Factor, LIF), Koloni Stimule Edici Faktör-1 (Colony Stimulating Factor-1, CSF-1), Tumor Nekroz Faktoru- α (Tumour Necrosis Factor- α , TNF- α), Musin-1 (MUC-1), İnterferon gama (INF- γ)	Erken gebelik faktoru (Early Pregnancy Factor, EPF), Preimplantasyon faktoru (Preimplantation Factor, PIF), Trombosit aktivite edici faktör (Platelet Activating Factor, PAF), Buyume faktörleri, Prostaglandin (PG), ve insan koryonik gonadotropin (HCG)

İmplantasyon öncesi dönemde embriyo kendi gelişimi ve nidasyonunu uyarıcı sinyalleri endometriuma iletmektedir. Endometriumun bu aşamadaki görevi yalnızca pasif değildir. Kendisi de selektif biçimde embriyonal sinyallere cevap oluşturur. Hedef dokunun östrojen ve progesteronla etkileşmesiyle endometrium, implantasyon için hazırlanmış olur. Progesteron endometriyal farklılaşma için oldukça önemli bir steroiddir (Coştur-Bıyıkız, 2009).

Tablo 6: İmplantasyonda Rol Alan Belirteçler (Kao, 2002; Strowitzki, 2006; Kaya, 2009)

Glikoproteinler, Proteinler, Lipidler	Sitokinler, Hormonlar, GAG	Büyüme Faktör-leri	Adezyon molekülleri, Reseptörler	Pinopodlar, Enzimler	Genler (up-regüle olanlar, down-regüle olanlar)
Glikodelin	M-CSF (CSF-1)	HB-EGF	İntegrinler $\alpha\beta3$, $\alpha\beta1$, $\alpha4\beta1$	Pinopodlar	PAEP geni
MUC-1	LIF	TGF- α,β	L-selektin		HOXA-10,11 geni
	IL-1 $\alpha,\beta,6,11,15$	IGFBP-1	E-kaderin		DKK1 geni
	TNF- α	IGF-1,2	ICAM-1 (CD54)	PAI	DAF CD55 geni
Laminin (LAM)	İnterferon- γ (inf- γ)	VEGF		Histon dease-tilaz inhibitörü	Osteopontin (SPP1) geni
Fibronektin	PAF	EGF		COX-1,2	GADD45 geni
GLUT-1		DGF	Osteopontin	Katepsin	APO-D,E genleri
Amphiregülin		FGF	HER -1,4	Glutaredoksin	MAOA geni
O-glikozile proteinler	Progesteron	KGF	Progesteron reseptörü-B	MMP-2,9	MAP3K5 geni
Galektin-1,3,9	Prolaktin	EPF	LIF reseptörü	TIMP-1	IL-15 geni
Ephrin peptidleri	CRH		CXCR-1 reseptörü		C4PBA geni
α-SMA	hCG		Fibronektin reseptörü		EFNA1 (Ephrin A1) geni
Doku Faktörü	Kalsitonin		LAM-2,4 reseptörü		CLDN4 geni
	Leptinler		IL-1Rt1		TCN1 geni
			CRHR-1 reseptörü		LAM $\beta3$ geni
Prostaglandin E2			Gp-130 reseptörü		COMP geni
Tromboksanlar	Hyaluroran				S100P geni
					GAST geni
					CP geni
					PLA2G2A geni
					GZMA geni
					GNYL geni
					GGTL2 geni
					XCL2 geni
					KIAA0367 geni
					DYNLT3 geni

CRSP2 geni
CRABP2 geni
MSX2 geni
SFRP4geni
MMP7 geni
OLFM1 geni

APO: Apolipoprotein, CD: Kompleman, CLDN4: Klaudin 4, (CPE reseptörü), COMP: Kıkırdak Oligomerik Matriks Proteinini, CP: Serüloplazmin (ferroksidaz), CRABP2: Hücresel Retinoik Asid Bağlayıcı Protein-2, CSRP: Sistein ve Glisinden Zengin Protein-2, C4BPA: Komplamen Komponent-4 Bağlayıcı Protein, DAF: Kompleman bozucu faktör, DKK1: Dickkopf homoloğu-1(Xenopus laevis), DYNLT3: Dynein hafif zincirli Tetex-tip 3, EPF: Erken Gebelik Faktörü, FGF: Fibroblast Büyüme Faktörü, GADD45A: Büyüme Durması ve DNA-hasar-indükleyicisi- α , GAG: Glikozaminoglikan, GAST: Gastrin, GBP2: Guanilat Bağlayıcı Protein-2 (interferonla-indüklenebilen), GGTL2: Gamma-glutamilttransferaz-benzeri protein-2, GLUT: membran Glukoz Taşıyıcıları, GNLY: Granülizin, GZMA: Granzim A(1) (sitotoksik T-lenfosit-ilişkili serin esteraz-3), hCG: human Koryonik Gonadotropin, HER: İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü, ICAM: İnterselüler Adezyon Molekülleri, IL1-Rt1: İnterlökin-1 Reseptör tip-1, KGF: Keratinosit Büyüme Faktörü, MMP: Matriks Metalloproteinaz, MMP7: Matrilysin, MSX2: Msh homeobox 2, OLFM1: Olfaktomedin-1, PAEP: Progestajen-ilişkili Endometrial Protein (PP-14, Glikodelin), PAF: Platelet Aktive-edici Faktör, PAI: Plazminojen Aktivatörü İnhibitörü, PDGF: Platelet-kaynaklı Büyüme Faktörü, PLA2G2A: Fosfolipaz A2 grup IIA, SFRP4: Salgılanmış Kıvrılma-ilişkili Protein 4, SPP1: Salgılanmış Fosfoprotein 1 (osteopontin), S100P: S100 kalsiyum bağlayıcı Protein, TCN1: Transkobalamin-I, TGF: Transforme-edici Büyüme Faktörü, TIMP: Metalloproteinaz Doku İnhibitörü, TNF: Tümör Nekroz Faktör, VEGF: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü, XCL2: Kemokin (C motif) ligand 2, α -SMA: α -smooth muscle actin.

2.9.Hücre Adezyon Molekülleri

Adezyon molekülleri, hücrenin yüzeyinde yapısal olarak bulunmakta olan ve hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşiminde görev alan moleküllerdir. Hücrenin korunması, yaranın onarılması, doku bütünlüğünde adezyon molekülleri rol sahibidir. Adezyon molekülleri yardımı ile hücrelerin bölünerek çoğalması ve göç etmesi gibi mühim eylemlerin başlatılabilmesi, endotel ve epitel hücrelerin seçici bariyerler oluşturabilmesi, hücrelerin birbirine ve matrikse bağlanabilmesi sağlanır. Ek olarak, hücre içinde veya hücreler arasında sinyallerin aktarılmasının organize edilmesinde de görevlidirler. Ayrıca, hücre iskeleti yardımı ile hücre hareketlerinin düzenlenmesinde de rolleri bulunur. Hücre adezyon molekülleri ile onların ligandları; gelişme, farklılaşma, göç etme, tümör oluşumu ve metastazı vs. durumların gerçekleşmesinde

vücuttaki türlü kontrol işlevlerine sahiptirler. Adezyon molekülleri ve ECM arasında olan ilişkilerin; hücre aktivasyonu, proliferasyonu, tümör oluşmasında ve apoptozda mühim olduğu gösterilmiştir (Ergurel ve ark., 2002).

Adezyon molekülleri yapı ve işlev bakımından özellikleri dikkate alınarak kategorize edilir. Bahsi geçen sınıflandırma dört büyük adezyon molekülü ailesi ön görür (Ergurel ve ark., 2002; Kasper et al.,2000; Bauer et al., 2001).

- İntegrinler
- Selektinler
- Kadherinler
- İmmünoglobülinler

2.9.1. İntegrinler

İntegrin ailesi kalsiyum-bağımlı hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşmesini sağlayan heterodimerik bir yüzey membran proteini olarak bilinir. Ekstraselüler ve intraselüler matriksler arasında integrasyondan sorumlu bu proteinlerin tümör ilişkili özellikleri de bildirilmiştir (Çavuşoğlu ve ark., 2016). İntegrinlerin α ve β olmak üzere 2 farklı alt birimi vardır. 14 α ve 8 β alt birimi tanımlanmış olup toplam 22 “heterodimerik” birimden oluşmaktadırlar.

Bahsedilen bu iki alt birim arasında kovalent olmayan bağlar vardır. İntegrin ligand bağlanmasında, Ca^{+2} ve Mg^{+2} ’a gereksinim duyarlar (Ergurel ve ark., 2002).

İntegrinler, hemostazis, yaraların iyileşmesi, embriyolojik gelişim hem immün hem de immün olmayan savunma mekanizmaları gibi pek çok fizyolojik olayda hücre-matriks ve hücre-hücre adezyonuna katılmaktadır. Bununla beraber implantasyon, fertilizasyon ve ilk blastula oluşumunu içinde barındıran erken gelişim olaylarındaki önemleri bilinmektedir (Ozcan, 2010).

Endometrium integrinlerce zengindir. İnsanda uterusun lumial epitelinde $\alpha 2$, $\alpha 3$, $\alpha 6$, $\alpha 9$, αV , $\beta 1$, $\beta 4$ ve $\beta 6$ integrin alt birimleri tanımlanmıştır (Ozcan ,2010). $\beta 5$ altbirimi bez epiteli ve lümen epitelinin apikal sitoplazmasında bulunmaktadır (Ergurel ve ark., 2002). Uterin luminal yüzeyde $\alpha 2\beta 1$, $\alpha 3\beta 1$, $\alpha 6\beta 1$, $\alpha 9\beta 1$, $\alpha V\beta 1$, $\alpha V\beta 3$,

$\alpha V\beta 5$ ve $\alpha V\beta 6$ integrinleri bulunur (Ozcan, 2010). Stromal hücrelerde ise $\alpha 1\beta 1$, $\alpha 4\beta 1$, $\alpha V\beta 1$ integrinlerini eksprese edilir (Ergurel ve ark., 2002).

Endometrial integrinler hormon bağımlıdır ve menstürel siklus boyunca değişkenlik gösterir (Cimen, 2011).

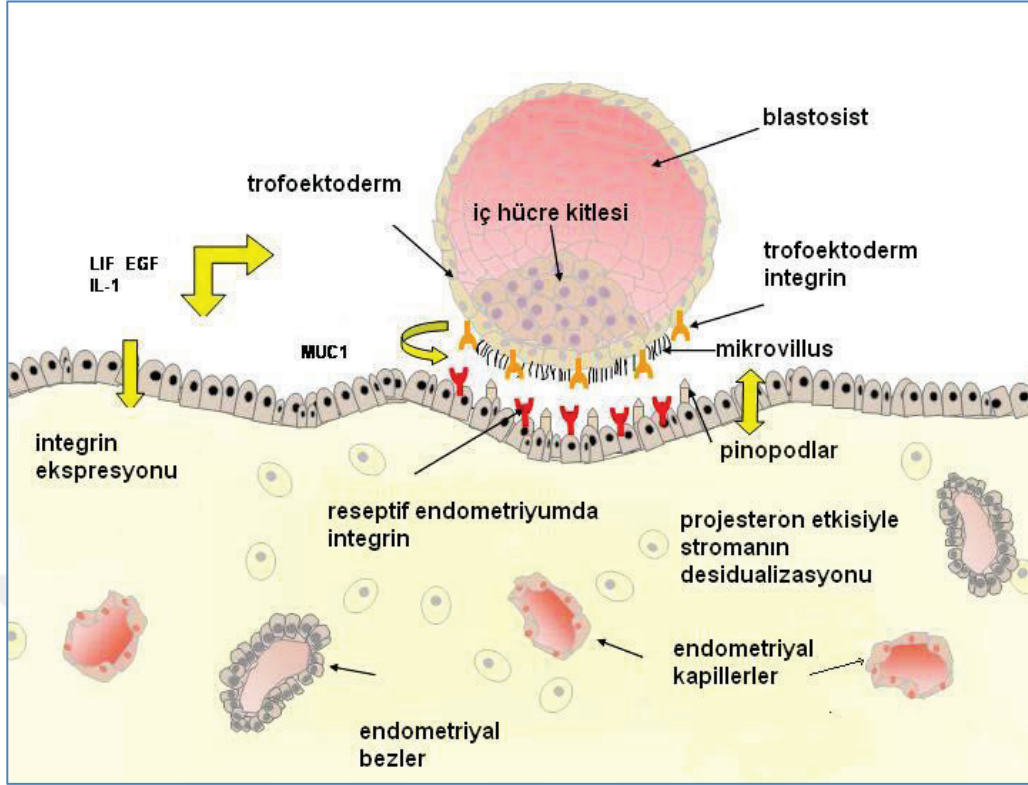
Beta-1 integrinler: Bu grubun en geniş üyeleri olan integrinlerdir. Lenfosit yüzeyinde aktivasyona bağlı olarak iki ya da dört hafta gibi bir zamanda ortaya çıktıkları için bunlara ‘Very Late Activation Antigen’ (VLA) adı verilir. Bu grup proteinler ekstraselüler matriks proteinlerine bağlanarak yara iyileşmesine önemli katkı sağlarlar. T lenfositlerin göçünde ekstraselüler matrikse tutunarak reseptör rolü alırlar. Beta-1 grup üyelerinden sadece VLA-4, immunoglobulin süper ailesinden VCAM-1’e bağlanır (Hamutoğlu et al.,2018; Horstman et al., 2004).

• **Beta-2 integrinler:** Lökositlerin adezyonundan sorumlu integrindir. Lökosit hücrelerinin endotele veya diğer immün hücrelere bağlanmasına olanak sağlar. Üç heterodimerik alt grubu vardır. Bunlar; LFA-1 (lymphocyte function associated molecule-1), Mac-1 ve p150/95’tir (Hamutoğlu ve ark.,2018).

Bu grup integrinlerin immunoglobulin süper ailesinden ICAM molekülleriyle bağlantı kurarak T lenfositlerin hedef hücreleri yok etmesine katkı sağlarlar (Hamutoğlu ve ark., 2018; Horstman et al., 2004; Terekeci, 2008).

• **Beta-3 integrinler (sitoadezinler):** Bu grup integrinler inflamasyon meydana gelen bölgelerde, vasküler hasarın olduğu alanlarda nötrofillerle trombositlerin birlikte hareket etmesine yardımcı olur. Beta-3 integrinlerin glikoprotein 26/3a kompleksi içeren grupları trombosit ve megakaryositlerde bulunur, mezenşim hücrelerinde ise vitronektin reseptörü içeren integrinler bulunur (Hamutoğlu ve ark.,2018).

$\alpha V\beta 3$ integrin endometriumun luminal epitelinde en iyi biçimde karakterize edilmiş hücre adezyon molekülüdür (Ozcan, 2010). Bu integrin endometriyal epitelde menstürel siklusun 19. günü ortaya çıkmaktadır. Bu integrinin ekspresyonu varsayılan açık implantasyon penceresine rastlamaktadır (Hamutoğlu et al.,2018). $\alpha V\beta 3$ integrin, implantasyon penceresi sırasında uterusun luminal ve glandular epitelinde eksprese edilmektedir. Bu periyot maksimum uterin reseptivite ile eş zamanlara denk gelir. Fare ve tavşan üzerine yapılan çalışmalarda $\alpha V\beta 3$ integrinin blokajı implantasyonu bozduğu, fakat αV ’siz farelerin fertil olduğu kaydedilmiştir (Ozcan, 2010).



Şekil 10: Reseptif Endometriyumda İntegrin Profili (Coştur-Bıyıkşız, 2009)

2.9.2. Selektinler

Selektin grubu ailesi içerdiği hücre çeşidine göre üçe gruba ayrılırlar; L-selektin (lökosit), P-selektin (trombosit) ve E-selektin (endotelyal). Endotel hücresinde ve lökositlerde yüzey kısmında yer alan transmembran glikoproteinleri olarak bilinmektedirler. Selektin grubu diğer adezyon moleküllerinden farklı olarak karbonhidratlara da bağlanabilmektedirler (Terekeci, 2008; Mousa, 2004). Lökositlerin erken dönemlerinde enflamasyon bölgesinde lökositlerin damara yapışma ve geçişten önce yavaşlayarak yuvarlanma hareketinden sorumlu oldukları bilinir (Ergurel,2002; Hamutoğlu ve ark.,2018).

- **L-Selektin (Cd62L):** Selektin ailesinin ilk bilinen grubudur. Kendi ligandı ile yapısal olarak lökositlerde bulunarak endotel hücresinde etkileşim gösterirler. Bu hücreler kemik iliğinden, protimosit natural T ve B hücrelerinin bir alt grubu olan granülositler ve monositler aracılığıyla eksprese edilirler (Hamutoğlu ve ark.,2018).

• **P-Selektin (CD62P):** Trombositler ve endotel hücreleri üzerinde bulunan bir selektin grubudur. E- selektinlerle beraber lökositlerin endotel üzerinde asılı kalmalarına olanak sağlarlar. En büyük selektin grubu şeklinde bilinirler. P-selektin hücrelerinin sentezi tamamlandıktan sonra endotel hücrelerinin Weibel-Pallade cisimciklerinde ve trombosit hücrelerinin alfa grupları üzerinde depolanırlar., Endotel, trombositler ve lökositler hücreleri arasında adezyonu gerçekleştirirler. Monositler, bellek T hücrelerinin bir alt grupları, nötrofiller ve meme ve kolon kaynaklı farklı karsinomlar P-selektini bağlayan ligandlar tarafından eksprese edilirler (Hamutoğlu ve ark.,2018).

• **E-Selektin (CD62E):** Henüz aktif hale gelmemiş endotel hücreleri üzerinde bulunmazlar. E-selektin, kronik enflamasyon bölgelerinde eksprese edilebilir. Esas olarak bu hücrelerin ekprese edilmesi endotoksin, Tümör Nekrozis Faktör (TNF) ya da interlökin-1 uyarısı sonucunda gerçekleşir (Somay, 2007; Hamutoğlu ve ark., 2018).

2.9.3. Kadherinler

Kadherinler, molekül ağırlıkları ortalama 120.000-140.000 kDa arasında değişkenlik gösteren, yapı ve fonksiyonları bakımından kalsiyuma bağımlı ve bunun yanı sıra çoğunlukla 110 aminoasitten oluşan transmembran proteinleri olarak bilinir. Adezyon bölgesi ve kalsiyum bağlayıcı bölgeleri bulunur. Ayrıca yapılarında kalsiyum bulunduğundan bu adı almışlardır.

Kalsiyum bağımlı hücre-hücre adezyon ilişkisinde rol oynayan bir glikoprotein grubu olan kadherinler bulundukları doku grubuna göre üç gruba ayrılmaktadırlar. Bunlar, E- (epithelial), P- (placental) ve N- (neural) kadherinler şeklindedir (Hamutoğlu ve ark., 2018).

Sitoplazma içerisinde oldukça az bir miktarda gösterilebilen bu moleküller plazma membranında buna karşı olarak fazla miktarda tespit edilebilmiştir. Morula safhasındaki embriyoda, blastomerler arası ilişkilerin sağlanması ile hücresel bütünlüğün korunması özellikle E-kadherin tarafından gerçekleştirilmektedir. Kadherinler epitelyal hücrelerde intersellüler birleşkenin meydana gelmesinde aktif bir role sahiptirler. E-kadherin ve E-kadherin-mRNA'sı pre-implantasyon süresince endometrium kısmında eksprese olurlar. Menstrual siklus dönemi sürecinde,

endometriyal stroma üzerinde farklı şekillerde Kadherin-6 ve Kadherin-11 ekspresyonu görülmektedir. Kadherin-11'in mRNA düzeyinin erken gebelik desiduasında maksimum düzeyde olduğu saptanmış ama termde yoğun olmadığı söylenmiştir (Hamutoğlu ve ark., 2018). Ayrıca plesentada ekstrasvillöz sitotrofoblast ve sinsityotrofoblast tabakalarında Kadherin-11'in eksprese olduğu gösterilmiştir. Bunun yanı sıra Kadherin-6 ise yoğun şekilde invazif ekstrasvillöz sitotroblastlarda predominant kadherinin sub-tipi şeklinde bulunmaktadır.

Bunlara bağlı olarak Kadherin-6 ve Kadherin-11'in insan plesentası ve endometriumunda formasyon ve organizasyonda etkin rolü olduğu belirlenmiştir (Hamutoğlu ve ark., 2018).

Bulundukları hücre tipine göre ise; bu immünoglobulin süper ailesi, sinirsel hücre adezyon molekülleri, hücreler arası adezyon molekülleri, vasküler adezyon molekülleri, L1-hücre adezyon molekülleri, lökosit fonksiyonlu adezyon molekülleri ve trombosit endotelial adezyon molekülleri şeklinde altı alt gruba ayrılmışlardır (Hamutoğlu ve ark., 2018; Güç, 2004). İmmünoglobulinler; endometrium tabakasının epitelyal hücrelerinden ve stromadan salgılandıkları için patofizyoloji için önemlidirler. İmmünoglobulin ailesi üyeleri, viral ya da paraziter proteinler için bir reseptör şeklinde görev yaparken bir taraftan da enflamasyon, hemostaz, immünite ve morfogenez esnasında hücrelerin tanınabilmesinde oldukça etkin rol oynamaktadırlar (Terekeci, 2008).

Embriyo içerisinde özel adezyon moleküllerinin ekspresyonu, hücre göçü ve ayrıca doku diferansiyasyonu için kadherinlere gereksinim duyulmaktadır. Bunlarla beraber morfogenez ve farklılaşmanın hızını artırıcı yönde de etki gösterdikleri bilinmektedir (Hamutoğlu ve ark., 2018).

E-, P-, N- kadherin alt sınıflarına ayrılır. İmplantasyonda E-kadherin en çok rol oynayandır (Balkowiec, 2018).

2.9.4. İmmünoglobulin Süper Ailesi

IG süper ailesi üyeleri, homofilik veya heterofilik bağlanma (integrinler için ligand) özellikleri ile hücre- hücre yapışmasına yardımcı olur. Hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1 veya CD54), integrinler için bir ligand görevi üstlenmişlerdir.

ICAM-1 etkileşimleri, lökositlerin ve diğer çeşitli immünolojik ajanların transendotelial göçüne aracılık eder. ICAM-1, implantasyon sürecinde endometrial epitelyal hücrelerin apikal yüzeyinde yer alır (Balkowiec, 2018).

2.10. Endometriyumdan Salınan Sinyaller

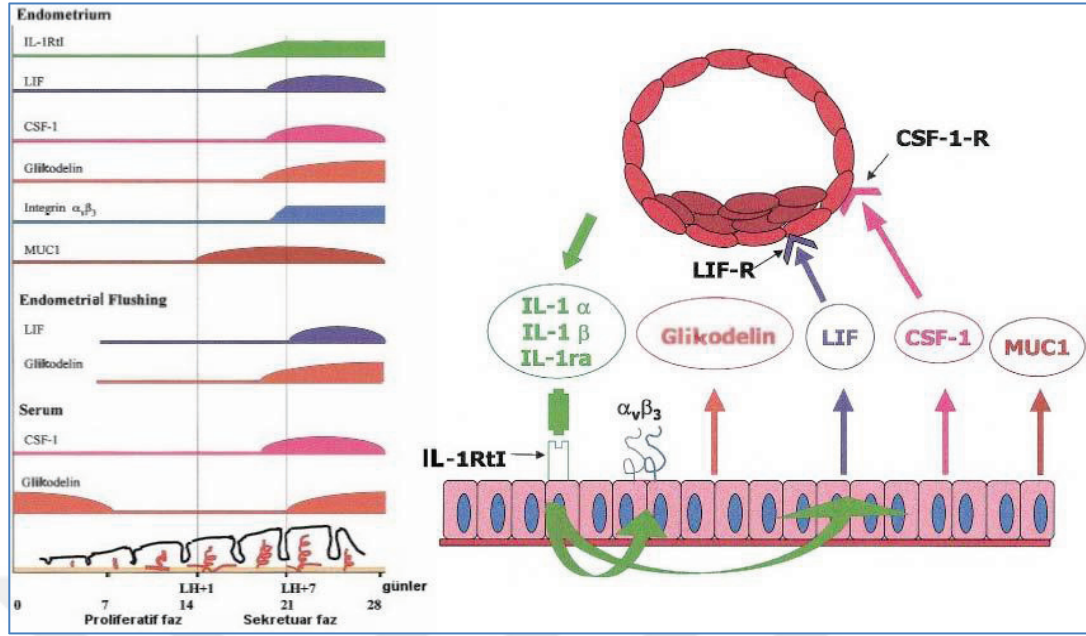
2.10.1. Sitokinler

Sitokinler küçük pleotropik glikoprotein yapısında olan medyatörlerdir. Genellikle lokal olarak paraksin veya otokrin mekanizma ile etki ederler. Hücre membranına bağlı reseptörleri aracılığıyla fonksiyonlarını yerine getirirler. Farklı sitokinler belli bazı hücreler üzerine aynı veya farklı etki gösterirler. Reseptörleri bol miktarda eksprese edilir ve farklı ileti yolları üzerinden bu etkilerini yapabilirler (Madazlı, 2008). Kadın üreme yollarında tespit edilen sitokinler gp130, TGF- β , IL-1, CSFs dir.

Kemokinler, küçük kemotaktik sitokinlerdir. Spesifik G proteini reseptörleri üzerinden görevlerini yaparlar. Kemokinlerin 50'den fazla türü olmasına rağmen yapılarına göre 4 alt gruba ayrılır. CC, C, CXC ve CX3C. Bunların reseptör sayısı glandlarından azdır. Lökosit toplanması ve aktivasyonunda rol oynarlar. Böylece doku homeostazını ve immün yanıtı düzenlerler.

İmplantasyon esnasında lokal olarak üretilen sitokin ve kemokinler önemli rol oynarlar. Bunlar özellikle maternal progesteron tarafından regüle edilmektedir. Gerçekten de sitokinleri, kemokinler ve bunların reseptörlerini kopyalan mRNA'nın endometriyumun sekretuar döneminde implantasyon döneminde arttığı gösterilmiştir (Giudice., 2006). Bu dönem genellikle implantasyon penceresine denk gelmektedir (Hannan et al., 2004). Sitokinler ve onların reseptörleri, blastokistin gelişimini, apozisyon ve adhezyonunu etkileyebilir.

Sitokinler başarılı bir implantasyon için gerekli olan desidualizasyonda da düzenleyici rol oynamaktadır.



Şekil 11: Menstrüel Siklus ile Blastokist-Endometrium Arasındaki Sitokinler (Lindhard et al., 2002)

• Dönüştürücü Büyüme Faktörü – β (Transforming Growth Factor- β , TGF- β)

TGF- β , büyüme faktörleri ailesinin bir üyesi olup hücre apoptozisi, doku şekillenmesinde, proliferasyonu ve farklılaşması görev alırlar. TGF- β süperailisi üyeleri endometriumda bol miktarda eksprese edilmektedir. Gebeliğin gerçekleşmesi, menstruasyonu, proliferasyon ve desidualizasyon içine alan hücresel olayların organize edilmesinde rol oynarlar (Jones et al., 2006). LIF/IL-6 yolaklarını etkileyerek in vitro olarak kültüre edilmiş insan endometriyal hücrelerinin biçimlenmesinde rol oynadıkları ve TGF'lerin immün baskılayıcı oldukları bilinmektedir.

Ayrıca TGF- β 1 ve bazı zamanlar TGF- β 2 ya da TGF- β 3 fare blastokistinin gelişmesinde görev almaktadır. Bunlara ek olarak TGF- β ların hormonal düzenlenme altında anti-adheziv bir glikoprotein olan “sialomusin”i ve bu sayede sialomusin kompleksini (SMC/Muc4) baskıladığı, dolayısıyla implantasyon için uygun ortamı sağladığı da düşünülmektedir. Bu nedenden ötürü, TGF- β ailesi üyeleri implantasyonda oldukça önemlidirler (Kahraman, 2013).

- **İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (Insulin-like Growth Factor, IGF)**

Hücre membran reseptörleri ve 6 çeşit IGF bağlayıcı protein IGF sistemi IGF-I ve IGF-II'yi oluşturmaktadır. Bu sistemin faaliyeti, insülin-benzeri büyüme faktör bağlayıcı protein 11(IGFBP) reseptörleri ile düzenlenmektedir. Endometriyal proliferasyon, farklılaşma ve embriyo-endometriyum etkileşiminde IGF-I sistemi önemli rol oynamaktadır.

IGFler tarafından düzenlenen otokrin ve parakrin etkiler tarafından steroid hormonların uterusu etkileri sağlandığı bilinmektedir. IGF-I, insülin-benzeri peptitlerin bir üyesidir. IGF ve IGF-II sistemleri çok güçlü mitojenik ve differansiyasyon etkiye sahip büyüme faktörleridirler. Uterustaki ekspresyonunun östrojen tarafından IGF-I'in düzenlendiği bilinmektedir (Öner, 2007). Östrojenin, uterin epitelindeki mitojenik etkisinin, ağırlıklı olarak stromada üretilen IGF-I'in parakrin etkisine bağlı olabileceği geçmiş yıllarda yapılan çalışmalarda ileri sürülmüştür. Ayrıca bu çalışmalar, gebelik boyunca maternal veya fetal doku tarafından üretilen IGFlerin hem plasental/fetal büyümeyi hem de uterin büyümesini ve gelişmeyi etkilediğini göstermektedir.

Mitogenezis ve tümör oluşumunda IGF-I ve reseptörünün önemli role sahip olduğu bildirilmiştir. Fonksiyonel bir IGF-I reseptörü (IGF-IR)'nın hücre büyümesi için gerekli olduğu, in vivo ve in vitro koşullarda dönüşmüş hücrelerin hayatta kalabilmesi için önemli role sahiptir ve ayrıca IGF-IR anti-apoptotik etkiye sahiptir. Büyüme faktörlerinin hücre döngüsünde rol oynadıkları bilinmektedir, hücrenin G1 fazından S fazına geçişinde IGF-I gereklidir. Tümör başlangıcı ve ilerlemesinde IGF-IR ekspresyonu ve aktivasyonu tipik ayırıcıdır (Bruchim,2013). Fonksiyonel IGF-IR'nin hücre büyümesi için gerekli olduğu, in vitro ve in vivo ortamlarda hücrelerin dönüşümünde kritik rol oynadığı bilinmektedir.

Tümör hücrelerinde, IGF-I tek başına veya IGF-II ile hem apoptozis inhibitörü hem de otokrin/parakrin büyüme faktörü olarak rol oynar. (Kahraman, 2013).

- **Tümör Nekroz Faktörü- α (Tumour Necrosis Factor- α , TNF- α)**

TNF- α , pre-implantasyon embriyoları, üreme organları ve endometriyum gibi çeşitli dokularda eksprese olan çok yönlü sitokinlerdendir. Endometriumda vasküler hücreler, glandular epitelyal hücreler, immunkomponent hücreler ve fibroblastlar gibi TNF- α eksprese eden birbirinden farklı hücre tipleri mevcuttur.

TNF- α , pre- ve preimplantasyonda fazlasıyla eksprese olmasına karşın gebelik sürecinde çok kısıtlı seviyede eksprese olmaktadır. Fare, insan ve atlarda TNF- α 'nın yüksek (IGFBP) reseptörleri ile organize etmektedir.

Endometrial döküntü, transformasyon ve proliferasyonun kontrolünde rol oynayan progesteron ve östrojen tüm bunlarla beraber TNF- α ekspresyonunu da regüle etmekte, bu sebeple de TNF- α , endometriyumun siklik değişikliklerinde önemli görevler almaktadır (Kahraman, 2013).

- **İnterlökin-1 (IL-1)**

IL-1 ailesi; interlökin-1 reseptör antagonist (IL-1ra) şeklindeki bir antagonist, interlökin-1 α (IL-1 α) ve interlökin-1 β (IL-1 β) şeklindeki iki agonist ile interlökin reseptör tip 1 ve 2 (IL-1R T1, IL-1R T2) şeklinde iki membran bağlayıcı reseptörden meydana gelir.

Metalloproteinazların (MMP) üretimini uyararak TNF- α ile IL-1 üretimini sağlar. Bununla beraber embriyo gelişimin pre-implantasyon ve implantasyon dönemlerinde önemli rol oynar. IL-1, blastokistin endometriumda eksprese edilen ilk sinyallerinden biri olmakla beraber kanserli hücre invazyon ve metastazı ile hücre migrasyonunda da önemli rollere sahiptir (Kahraman,2013; Prutsch et al., 2012).

- **İnterlökin-6 (IL-6)**

IL-6 multifonksiyonel sitokinlerden biridir. IL-6 kadın üreme sisteminde, gestasyonel dokuda yaygın şekilde eksprese edilir. Embriyo implantasyonunun ve plasental gelişimin sağlanmasında pek çok fonksiyona sahip olup, gebelik toleransının gelişmesinde immün cevabı düzenleme rolü olduğu bilinmektedir (Prins et al., 2012). Ayrıca IL-6'nın ekstrasvillöz hücre invazyonunun kontrolünü de sağladığı görüşü ortaya atılmıştır (Champion et al., 2012).

İnsan endometriyumunda proliferatif fazda IL-6 çok zayıf eksprese edilirken, sekretuar fazın ortasında özellikle glandüler ve luminal epitelde çok güçlü eksprese edilir (Madazlı, 2008).

- **Lösemi İnhibitör Faktör (Leukemia Inhibitory Factor, LIF)**

LIF bir IL-6-tip sitokin olup, glikoprotein yapısındadır (Paiva et al., 2009). Hücre proliferasyonunu uyarır, blastokist gelişimini ve implantsyon için temel

Fertil kadınlarda menstruasyonun 18-28 günleri arasında endometriyumda LIF mRNA s eksprese edilir. Özellikle implantasyon bölgesindeki desidual lökositlerde çok miktarda LIF varlığı gösterilmiştir. Bu lokalizasyondan dolayı LIF in desidual lökositlerle desiduayı delen sitotrofoblastlar arasındaki ilişkiyi sağladığı düşünülmektedir. Blastokist zerinde LIF reseptörlerinin varlığı tespit edildiği için LIF muhtemelen embriyo üzerine etki ederek implantasyonda önemli rol oynamaktadır. Blastokist zerinde LIF reseptörleri vardır. LIF in embriyo viabilitesini ve zona pellisudadan dışarıya çıkmayı (hatching) kolaylaştırdığı bildirilmiştir. Embriyonun LIF reseptörü eksprese etmediği durumlarda implantasyon gerekleşe de embriyo viabilite kazanamamaktadır (Madazlı, 2008).

The diagram illustrates the molecular mechanisms of endometrial receptivity and implantation. It shows the interaction between the ovary (producing E_2), the endometrium, and the embryo. Key components include:

- Ovary:** Produces E_2 (Estrogen).
- Endometrium:** Responds to E_2 and LIF, leading to the expression of HB-EGF and IL-1 α/β .
- Embryo:** Expresses COX-1 and COX-2, leading to the production of PGs (Prostaglandins).
- Signaling Pathways:**
 - E_2 and LIF stimulate HB-EGF, which in turn stimulates IL-1 α/β .
 - IL-1 α/β stimulates VEGF-1 and $\alpha 5 \beta 1$ integrin.
 - COX-1 and COX-2 stimulate PGs.
 - PGs stimulate CSF-1.
- Processes:**
 - anjiyogenezis endometriyum** (angiogenesis in the endometrium) is stimulated by VEGF-1.
 - sinsityotrofoblast farklılaşır** (syncytiotrophoblast differentiation) is stimulated by $\alpha 5 \beta 1$ integrin.
 - trofoektoderm farklılaşması** (trophoblast differentiation) is stimulated by IL-1 α/β .

45

- **Koloni Stimüle Edici Faktör-1 (Colony Stimulating Factor-1, CSF-1)**

Koloni Stimüle Edici Faktör-1 (CSF-1) plasenta ve plazmada ölçülebilir düzeylerde var olan nadir sitokin ve büyüme faktörlerinden biridir. Disülfid bağlarıyla bağlı glikozillenmiş bir homodimerdir. Endometriyum epiteli tarafından salgılanan trofoektodermdeki reseptörleri üzerinden blastokist apozisyonunu uyardığı düşünülmektedir (İltemur Duvar ve ark., 2003).

CSF-1, farklı hücre türlerinde hücre farklılaşması, yaşamı ve proliferasyonunu organize etmektedir. CSF-1, luminal ve glandular epitelde, gebelik süresince artış gösterir. Menstrual siklus süresinde ise insan endometriumunda proliferatif faza göre sekretuar fazda daha büyük düzeyde eksprese edilmektedir (Lim and Day ,2009; Kahraman, 2013).

- **Epidermal Büyüme Faktörü (Epidermal Growth Factor, EGF) Ailesi- Epidermal Growth Faktör (EGF)**

Epidermal büyüme faktörü ailesi; epidermal growth faktör (EGF), amfiregulin, nörogulin ve dönüştürücü büyüme etmeninden (transforming growth factor- α , TGF- α), heparin binding factor (HB-EGF) meydana gelir (İltemur Duvar ve ark., 2003). Bütün bu etmenler büyük düzeyde homologdur ve EGF reseptörüne bağlanıp EGF-benzeri aktivite gösterebilirler.

Transmembran proteini olan EGF ailesi üyeleri, proteolitik süreçlerde etkin formlarını elde ederler. Bunlar tirozin kinaz reseptörleri ailesi sayesinde sinyallenirler.

EGF, östradiolün uterus üzerine etkisinin mediatörü olan bir polipeptiddir (İltemur Duvar ve ark., 2003). Epidermal büyüme faktörü ailesi erken implantasyon kanıtı olan endometriyumu atake eden blastosisti saran luminal epitelyumun oluşumunu indükler.

- **Epidermal Growth Factor, EGF) Ailesi- Heparin Bağlayıcı-Epidermal Büyüme Faktörü (Heparin-Binding-EGF, HBEGF)**

İmplantasyon sürecinde önemli bir rol alan etmenlerden bir diğeri de HB EGF'dir (Kahraman,2013). HB-EGF tarafından organize edilen birçok farklı hücresel aktivitenin plasental dokuların oluşumu gibi embriyonik gelişimde önemli bir yere sahip olduğu gösterilmiştir. Stromal hücrelerdeki HB-EGF regülasyonu,

desidualizasyon için uterusun hazırlanmasında temel etken olabileceğini göstermektedir (Jessmon et al., 2009).

HB-EGF, implantasyon süresince embriyo-uterus etkileşimlerinin erken döneminde aracı olduğu HBEGF' in uterus reseptivitesi boyunca geçici olarak eksprese edildiği birçok çalışmayla gösterilmiştir (Yuan et al., 2018).

HB-EGF gen mutant fareler üzerinde yapılan çalışmalar, HB-EGF yokluğunun implantasyon başarısızlığına ve gebeliğin gerçekleşmemesine yol açtığı gösterilmiştir. HB-EGF, transmembran formunun proteolitik olarak parçalanması ile çözünür formu üretilir. An sulfat proteoglikan (HSPG) moleküllerinin hücre yüzey proteinleri ile etkileşebilir, böylece hem blastokist hem de uterusta ErbB1 ve ErbB4 fosforilasyonunu indükler. HB-EGF'nin ErbB1 ile etkileşimi, hücre-hücre adezyonunda ve komşu hücreler arasındaki sinyal iletiminde önemli rol oynar (Robertson, 2015; Kahraman, 2013).

- **Epidermal Growth Factor, EGF) Ailesi- Dönüştürücü Büyüme Faktörü- α (Transforming Growth Factor- α , TGF- α)**

EGF'e benzer şekilde proliferasyon, migrasyon, farklılaşma ve hücrelerin remodelinginde rol oynar. Fonksiyonunu EGF reseptörüne bağlanarak gerçekleştirir. TGF- α 'nın implantasyonda ve desidualizasyonda rolü olduğu bilinmektedir (Kahraman, 2013).

- **VEGF (Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü)**

Özellikle endotel hücreleri için özgül etkilere sahip olan multifonksiyonel bir büyüme faktörü ailesidir.

Endotel hücresinin proliferasyonuna, migrasyonuna ve differensiasyonuna neden olur. VEGF hem embriyogenez sırasında hem de yetişkinde vaskulogenez ve anjiogenez için önemli ve gereklidir. Anjiogenez; embriyo implantasyonu için gerekli bir basamaktır ve reseptörleri post-ovuluar ve peri-implantasyon dönemi süresince belirgin olarak artar. Embriyogenez sürecinde VEGF reseptörlerinin anormal ekspresyonu meydana gelirse, bu durum embriyo kaybı ile sonuçlanır. İnfertil ve infertil olmayan kadınların orta-sekretuar fazdaki uterus sıvıda bulunan VEGF düzeyleri karşılaştırıldığında infertil kadınlarda önemli ölçüde azalmış olduğu gösterilmiştir (Binder, 2014).

VEGF ekspresyonu uterus luminal epitelde gebeliğin birinci ve ikinci günü yüksek ovaryan östradiol seviyelerine bağlı olarak artmaktadır. Üçüncü günde stromada VEGF seviyesi düşüktür. VEGF dördüncü ve beşinci günlerde luminal epitelde ve periepitelyal stromada artış gösterir. Özellikle blastokistin endometriyum ile temasından 3 gün sonra implantasyon alanındaki epitel ve periepitelyal stromada VEGF ekspresyonu artmaktadır (Samarage et al.,2015; White et al., 2016).

2.10.2. MUC-1 (Müsin-1)

Musin 1 (Muc1), çeşitli üreme yolları, meme bezi, akciğer, böbrek, mide ve pankreas dahil olmak üzere çeşitli organlardaki salgı epitel hücreleri tarafından apikal olarak ifade edilen musin ailesine ait bir membran glikoproteinidir (Inyawilert et al., 2014). Musinler hücre yüzeyini enzimatik olarak dirençli hale getirirerek, hücre-hücre ve hücre-ekstraselüler matriks adezyonlarını kısıtlar ve hücreleri, immün sistemden korurlar. Çeşitli türlerde Muc1 uterus epitelinin yüzeyinde ortaya çıkar ve endometriuma embriyo bağlanmasını bloke eder. İmplantasyon sırasında luminal ve glandular uterus epitelinde hem mRNA hem de protein seviyeleri açısından azalmış Muc1 ekspresyonu gösterilmiş ve bu down regulasyonun implantasyon için gerekliliği vurgulanmıştır. Progesteron tarafından Muc1 ekspresyonunu düzenlenir. Ayrıca, adezyon fazında blastokistlerin varlığı da Muc1 ekspresyonunu etkilemektedir.

Yapılan çalışmalar, uterin epitel Muc1'in ekspresyonunun hormonların ve embriyonun koordinasyonu ile düzenlendiğini göstermiştir; bu nedenle, adezyonu önleyici molekül olan Muc1, adezyon fazı sırasında implantasyon bölgesinden uzaklaştırılmalıdır (Inyawilert et al., 2015; Bastu et al., 2015).

2.10.3. Glikodelin

Endometrial glandüler hücrelerin oligosakkarit yapılı ürünü olup 180 aminoasitten oluşan molekül ağırlığı 28 kilodalton (kDa) olan bir glikoproteindir (Kaya, 2009).

PAEP (Glikodelin) geni 9q34 kromozom bölgesinde yer almaktadır. Glikodelin sentezi, sekretuar ve desidualize endometrial glandüler ve lüminer epitelden progesteron regülasyonu ile olmaktadır (Kaya, 2009).

Gebe olmayan bir siklusta Glikodelin serum konsantrasyonları, postovulatuar 4-5. günde artar. Sonraki siklusun 1-3. gününe kadar yüksek kalır ve mid-foliküler fazda da minimuma iner.

Tablo 7: Glikodelin isoformlarının biyo-aktiviteleri (Kaya, 2009)

İsoform	Bulunduğu Bölge/biyolojik sıvı	Fonksiyonu
Glikodelin-S	Seminal plazma	Kapasitasyonu inhibe eder
Glikodelin-A	Oosit	Sperm-zona bağlanmasını inhibe eder
	İmplantasyon bölgesi	İmmünsüpresyon
Glikodelin-F	Fallop tüpü	Akrozom reaksiyonunu inhibe eder
	Oosit	Sperm-zona bağlanmasını inhibe eder
Glikodelin-F	Oosit	Sperm-ovum bağlanmasını aktive eder

2.10.4. Embriyodan Salınan Sinyaller

- Erken hamilelik faktörü (Early Pregnancy Factor, EPF),
- Preimplantasyon faktörü (Preimplantation Factor, PIF),
- Trombosit aktive edici faktör (Platelet Activating Factor, PAF),
- İnsan koryonik gonadotropin (human Chorionic Gonadotropin-hcg)
- Prostaglandin (PG),

- **Erken Gebelik Faktörü (Early Prengnancy Factor, EPF)**

İmplantasyon öncesi dönemde maternal ve embriyonik dokular arasındaki ilişkiler, implantasyon ve gebelik sürecinin sağlıklı bir şekilde gerçekleşmesini sağlayan mekanizmaları aktive eder. Morton ve arkadaşları tarafından keşfedilen

Erken Gebelik Faktörü (EGF) ise daha erken dönemde maternal sistemi immunolojik olarak implantasyona hazırlamaktadır. Döllenmeyi izleyen 6-24 saat içerisinde konseptüse tepki olarak yumurtalıklardan salgılanan ve Rozet İnhibisyon Testi (RIT) ile tespit edilen EGF, bağışıklık sistemini baskılayıcı bir proteindir.

İmmunosupresif faktör etkisi gösteren EGF'nin yeni oluşan embriyoya karşı maternal immün sistemin tepki göstermesini engellemesi çok önemlidir. Çünkü gebelik ancak, embriyo annenin immün sisteminden kaçmayı başarabilirse gerçekleşir.

Yapılan bir çalışmaya göre embriyonun canlılığı ile yakından ilişkili olan EGF, embriyo transferinden sonraki 12 saat içerisinde ortaya çıkar ve embriyonun ölümü ya da alınmasını takiben 24-48 saat içerisinde kaybolur. Bu sonuç göstermektedir ki gebelik teşhisinin yanı sıra implantasyon başarısızlıklarını saptamak ve riskli gebeliklerin takibini yapabilmek açısından da EGF büyük önem taşımaktadır (Özbek ve ark., 2013).

- **İnsan Koryonik Gonadotropin (Human Chorionic Gonadotropin-Hcg)**

İmplantasyon, embriyo ile endometrium arasında, hormonal, parakrin ve otokrin maddeler aracılığıyla karşılıklı karmaşık bir haberleşmeye ihtiyaç duyulan olay olduğuna göre, embriyonun maternal bölgede varlığı haber veren en önemli belirteç olan hCG nin bir medyatör olarak rolü implantasyonda çok önemlidir.

hCG bilindiği α ve β subünitelerden oluşmuş bir glikoproteindir. hCG nin benzersiz olmasını sağlayan β subünitesi glikolizedir ve 19. kromozom üzerindeki bir gen tarafından kodlanmaktadır. hCG reseptörleri de 2. kromozom üzerindeki bir gen tarafından kodlanmaktadır.

Fertil kadınlarda yapılan endometrial biyopsi çalışmalarında, implantasyon penceresi döneminde endometriumda hCG reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir ve endometrial reseptivitenin bir belirteci olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür (Madazlı, 2008).

hCG mRNA sı iki hücreli embriyoda tespit edilmiştir. Blastokist evresinde ise implantasyondan önce trofoblastlar tarafından yapılmaktadır. Bu evrede hCG, parakrin bir etki ile endometriumda desidualizasyonu artırır. Ayrıca MMP-9 seviyesini arttırarak endometrial dokunun yeniden şekillenmesi ile implantasyon penceresinin süresini uzatır. LIF ve M-CSF yapımını arttırarak implantasyonu olumlu anlamda

etkiler. Ayrıca hCG endometriumdaki glandüler ve stromal hücrelerdeki COX-2 yapımını artırır ki bu enzim implantasyon için gereklidir (Madazlı, 2008).

2.11. HLA-G ve İmplantasyon

HLA-G embriyo tarafından IVF de kültür tabaklarında medyalara salınan ve varlığı gebelikle ilişkilendirilmiş çözünür şekilde olan bir maddedir. Üç formu vardır:

- HLA-G5
- HLA-G6 ve
- Membrana bağlı dökülen HLA-G1 formu (Madazlı,2008).

Embriyo 2 hücreden 8 hücreye kadar ve sonrasında blastokist evresinde, özellikle HLA-G5 HLA-G1 i kültüre alındıkları medyumların içine saldıkları gösterilmiştir. HLA-G5 trofoektodermden türemiştir ve tüm trofoblastlarda görülmüştür. HLA-G molekülü oositte vardır. Ama fertilizasyondan sonra transkripsiyonu azalır, 4 hücreli embriyo evresinden itibaren yeniden başlar. Çalışmalar bazı embriyoların HLA-G proteinlerini eksprese etmesini, bazılarının ise etmemesini ya da düşük yoğunlukta etmelerini, HLA-G proteinlerindeki polimorfizme bağlamaktadır.

HLA-G proteini eksprese eden embriyolar nasıl oluyorda daha yüksek bir implantasyon şansına sahip oluyor sorusu birçok araştırmacı tarafından araştırılmıştır. Bunlardan Yi ve arkadaşları HLA-G salınımının fazla olduğu embriyolarda bölünme hızınında fazla olduğunu ileri sürmüşlerdir (Madazlı, 2008).

2.12. Homeoboks (HOX) Genleri ve İmplantasyon

Homeoboks (HOX) genleri, menstrüel siklusta endometriumdaki farklı gen ekspresyonlarını ve embriyo gelişimini idare eden transkripsiyon faktörlerini kodlar. Bu genler ilk 'Drosophila melanogaster' gösterilmiş ve sonra sekense edilmiş ve klonlanmıştır. HOX genleri tarafından kodlanan transkripsiyon faktörleri, daha aşağıdaki hedefleri aktive eder veya baskılar. Bu transkripsiyon faktörlerinin DNA

bağlayan alanları 60 aminoasid içerir ve heliks tarzındadır. HOX genleri morfogenezi yönetirler. Dört paralel grupta bulunan 39 HOX geni bulunmaktadır. Bunlarda dört farklı kromozomdadırlar.

Embriyonik gelişimde HOX genleri ayrı eksprese edilirler. HOXA9 tubalar gelişirken, HOXA10 uterus, HOXA11 alt uterus segmenti ve serviks, HOXA13 ise üst vajen gelişirken eksprese olur (Madazlı, 2008).

İnsanda HOXA10 ve 11 gen mutasyonu bilinmemesine rağmen, bunların sekretuar faz esnasındaki düşük seviyedeki ekspresyonları implantasyon oranlarını azalttığı söylenmiştir (Taylor et al., 1999).

HOX genlerinin fertilitiyi olumsuz olarak etkilemesi ile ilgili olarak daha fazla kanıt endometriyozis ve PKOS lu hastalardan elde edilmektedir (Taylor et al.,1999; Cermik et al., 2005). Normalde sekretuar fazın ortasında HOXA10 ve 11 gen ekspresyonu artar. Endometriozisli kadınlarda bu yükselme belirgin olarak daha azdır ve implantasyon defekti ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Yapılan çalışmalarda insanlarda da gen tedavilerinin endometrial reseptiviteyi artırarak implantasyon oranlarını arttırdığı belirtilmiştir (Madazlı, 2008).

PKOS lu kadınlarda ise gebelik oranları az, gebelik kayıpları daha fazladır. PKOS lu kadınların endometrial dokularında HOXA10 ve mRNA seviyesinin kontrol grubundan daha düşük olduğu görülmüştür. Bu duruma PKOS da androjenlerin yüksek olmasının neden olduğu iddia edilmiştir. Androjenlerin varlığı endometriumun belli bir dengede olmamasını sağlayarak implantasyonu olumsuz etkilediği ortaya konulmuştur (Erel et al., 2005; Madazlı, 2008).

2.13. Endometriyumdaki Morfoljik Değişiklikler: Pinopodlar

Endometrium reseptivitesinin morfoljik belirteci pinopodlardır. İmplantasyonda epitelyal hücreler mikrovilluslarını kaybeder, onun yerine geniş ve düz membran uzantıları gelişir, implantasyon penceresini lokalize eder (Qiong et al., 2017). Ekspresyonları; implantasyon penceresi döneminde kısa süreli maksimum seviyede izlenir. Pinopodların üzerinde blastokist adezyonunda rol alan reseptörler bulunur. Pinopodlar P4 hormonuna bağımlıdır, menstrual siklusun mid-luteal fazda progesteron seviyesinin yükselmesi ile pinopodların ilk ortaya çıkışı arasındaki ilişki gözlenmiştir (Mokhtar et al., 2017). Ayrıca endometrial reseptivite için ekspresyonu

gereken homeobox geni HOXA-10, pinopod gelişiminde önemli role sahiptir (Li et al., 2014).

Endometrial reseptivite (alıcılık), progesteron etkisi altındaki luminal epitel hücrelerinin apikal mikrovillillerinin düzleşerek yerine; reseptivite penceresi boyunca oluşup sonra kaybolan yumuşak çıkıntılar olan pinopodlar tarafından sağlanmaktadır. Pinopodlar, implantasyon bölgesindeki endometrial kavite sıvı konsantrasyonunu etkileyerek; gerekirse bir miktar absorbe ederek blastokistin adezyon ve invazyon süreçlerine yardımcı olur (Stavreus-Evers et al., 2001).

Pinopodlar, ilk olarak farelerde 1958'de tanımlanmış ve endometrial epitelin çıkıntılarıdır ve daha sonra insan endometriumunda elektron mikroskobu ile tanımlanmıştır. Pinopodlar, insan endometrium epitelinde implantasyon penceresini gösteren klasik biyo-belirteçler olarak bilinmektedirler. Pinopodların sayısı, implantasyonun başarısı ile doğrusal korelasyon gösterir ve çok sayıda başarısız implantasyon geçmişi olan hastalarda pinopod üretiminin de başarısız olduğu bulunmuştur.

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 (Mammadov, 2017).

Doğal sikluslarda yapılan endometriyal biyopsilerde fertil kadınlar ile infertil kadınlar arasında histomorfolojik bir farklılık gözlenmemiştir. IVF sikluslarında hCG günündeki morfolojik değişiklikler ile klinik gebelik açısından anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Diğer taraftan embriyo transferi ile arada ciddi ve ileri bir endometrial matürasyon farkının olması (3 günü geçen), gebeliklerin üzerine olumsuz etkisi olduğu öne sürülmüştür (Madazlı, 2008).

İmplantasyon penceresinde endometriumun stromasında desidual reaksiyon meydana gelirken, glandüler epitel hücrelerin yüzeylerinin apikalinde kabarcık şeklindeki çıkıntılara pinopod denir. Elektron mikroskobunda bu yapılar birkaç mikrometre genişliğinde ve uzunluğundadır. Endometrium lümenine doğru olan çıkıntılardır. Endometriumda mikrovillus görünümüne sahiptir. Işık mikroskobunda da görülebilir.

Pinopodların ortaya çıkması progesterona bağlı bir olaydır. Luteal fazın ortasında progesteron seviyesi artarken pinopodlar görülmeye başlar. Ayrıca HOXA10 geninin ekspresyonu pinopod gelişimi için gereklidir (Madazlı, 2008).

2.14. İnfertilite ve Yardımcı Üreme Tekniklerinde Tekrarlayan İmplantasyon Başarısızlığı

12 ay boyunca korunmasız ilişkiye rağmen 35 yaş altı olan kadınlarda ve 6 ay boyunca düzenli cinsel birlikteliğe rağmen 35 yaş üstü kadınlarda gebelik oluşmuyorsa infertilite olarak isimlendirilir.

Reprodüktif çağda olan çiftlerin %10-15'inde infertilite sorununa rastlanır. İnfertilite nedenleri toplumlara göre değişkenlik gösterebilir. İnfertil çiftlerde ortalama %30 ile %40 oranında erkek ve %40 ile %50 oranında da kadın faktörü sorumludur. Yapılan tüm tetkik ve muayeneye rağmen sebebi bilinemiyorsa açıklanamayan infertilite olarak adlandırılır ve yaklaşık oran ise %15 civarındadır (Azharı-Zarnagh, 2019).

Sekonder ve primer infertilite olarak 2 ayrı infertilite türü vardır ki daha önce hiçbir şekilde gebelik elde edilmediyse primer (birincil), canlı doğum olsun veya olmasın en az bir gebelik oluştuysa da sekonder (ikincil) infertilite olarak adlandırılır. Kadınlarda infertiliteye neden olan sebepler ovulatuvar bozukluk (%30-40), tubal ve peritoneal patolojiler (%20-40), açıklanamayan nedenler (%10-15), servikal ve immünolojik faktörler (%1-2) olarak bilinmektedir (Azharı-Zarnagh, 2019). İnfertilite tanısı olan çiftlerde öncelikle infertilite sebebinin ne olduğu bulunur ve bu sebep olan faktörlerin düzeltilmesi planlanır. Bulunan sebeplerin birçoğu tıbbi veya cerrahi yönden tedavi edilebilir.

Günümüzde gelişmiş kontrollü ovaryan hiperstimülasyon (koh) protokolleri ve laboratuvarların gelişmiş olmasına karşın, yapılan IVF tedavilerinde başarının hala yeteri seviyede olmadığı ve birçok kadının tekrarlayan ıvf tedavisi aldığı bilinmektedir (Mammadov, 2017).

Artifisiyel sikluslarda, doğal sikluslardan farklı olarak transfer edilen embriyonun düşük implantasyon oranları IVF başarısını etkileyen önemli bir faktördür. Embriyo implantasyon oranı %25-30 ccivarında olup, uygunsuz uterin

reseptivite implantasyon başarısızlığının yaklaşık 2/3'ünden sorumlu tutulmaktadır. Bu başarısızlıkta embriyonun payı ise 1/3'tür (Mammadov, 2017).

Açıklanamayan implantasyon başarısızlıklarında; iyi hormonal indüksiyon, 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 (Fatemi et al., 2013).

Günümüzde yapılan ICSI tedavilerinde yaklaşık olarak %90'lık fertilizasyon oranlarına varılmasına rağmen; iyi kalitede bir blastokistin transfer edilmiş olmasına karşın implantasyon oranının hala %60,9 oranında olması ve canlı doğum oranlarının da %45 civarında olması, implantasyonda daha bilinmesi gereken çok konu olduğunu göstermektedir. Blastokist ile embriyo arasında gerçekleşen moleküler ve hücrel etkileşimler henüz tam olarak anlaşılamamıştır (Bahar ve Baykal, 2008; Mammadov, 2017). İyi kalitede embriyo transferi rağmen gebe kalamamadaki başarısızlık, IVF uygulamalarında önemli klinik bir problemdir. Embriyo implantasyon oranı %25-30 aralığındadır (Bahar ve Baykal, 2008).

Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı (TİB) ile ilgili olarak ise ortak bir tanım üzerinde anlaşmaya varılmamış olmasına rağmen kullanılan tanımlarda başarısız tedavi sayısı, transfer edilen embriyo sayısı, embriyo kalitesi esas alınmaktadır. En çok kullanılan tanımı ise 40 yaşın altında en az 2 veya 3 taze ya da donma-çözme siklusunda iyi kaliteli embriyo transferine rağmen klinik gebelik elde edilememesidir. Başarılı bir implantasyon için reseptif bir endometrium, blastokist aşamasında embriyo ve endometrium ile embriyo arasında başarılı bir iletişim gerekmektedir.

Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı, implantasyonun arka arkaya başarısızlığının pelvik ultrasonografi ile tanınabilen durumuna işaret eden klinik bir vakadır. Bu konuyla ilgili birçok yayın olmasına rağmen, TİB için evrensel olarak kabul edilmiş bir tanım bulunmamaktadır (Das and Holzer 2012; Laufer and Simon 2012; Penzias, 2012). Transfer edilen bir embriyonun başarılı bir şekilde implante olma ihtimali %30'dur. Bunun yanında iki embriyo transferi yapıldıktan sonra, her iki embriyonda tutunmama olasılığı $0.702 = 0.49$ 'dur. 3, 4, 5 veya 6 embriyo transferinden sonra, tüm embriyoların implante başarısızlık ihtimalleri, sırasıyla, $0.703 = 0.34$, $0.704 = 0.24$, $0.705 = 0.17$ ve $0.706 = 0.12$ olarak bilinmektedir (Azharı-Zarnagh, 2019).

TİB nedeni ile başvuran hastalarda maternal ve paternal sebepler incelenmeli ve implantasyonun başarılı bir şekilde gerçekleşmesi sağlanmaya çalışılmalıdır. IVF sonuçlarını iyileştirmeyi amaçlayan araştırmaların ana odak noktası iki alana yoğunlaşmıştır:

1. Embriyonik yeterliliğin değerlendirilmesi ve
2. Endometrial reseptivitenin optimizasyonu.

2.15. İmplantasyon Başarısızlığını Etkileyen Faktörler

2.15.1. Oosit Kalitesi

Oosit kalitesinin kötü olması TİB ‘nın bir sebebi olarak gösterilmektedir. Oosit kalitesi yaş ile doğru orantılıdır ve yaşı ilerlemesi sonucu oosit kalitesinin düşmesine, anöploid embriyo sayısının artmasına ve mitokondrial DNA hasarında artış olmasına sebep olmaktadır. FSH değerinin yüksek olması, antral folikül sayısının az olması ve düşük anti-müllerian hormonu azalmış over rezervini ifade etmektedir (Wang et al., 2009). Agresif yumurtalık stimülasyon protokollerinin kalitesiz oositlerin üretilmesine ve daha fazla dölleme başarısızlığına neden olabileceğini gösteren kanıtlar bulunmaktadır (Azharı-Zarnagh, 2019).

2.15.2. Sperm kalitesi

Sağlıklı bir embriyonun gelişimi için sağlıklı spermier gerektiğinden TİB’li hastalarda spermierin morfolojik analizini yapan testler de kullanılmaktadır. Bu testlerden biri sperm DNA fragmentasyonunun ölçüldüğü, sperm kromatininin asit ortamdaki stabilitesini değerlendiren sperm kromatin testidir (Azharı-Zarnagh, 2019).

Sperm DNA fragmentasyonunun artmış olduğı hastalarda çeşitli tedaviler kullanılmaktadır. Antioksidan ilaçlarla DNA fragmentasyon oranı azaltılabilir (Greco et al., 2005).

Sperm DNA hasarının fazla olması embriyo gelişimini olumsuz etkilediğı bilinmekte olup DNA fragmentasyonu düşük riski ile ilişkilidir fakat TİB ile ilişkisi henüz netleştirilmiş değildir (Mutlu ve ark., 2015).

2.15.3. Transfer Edilen Embriyo Kalitesi, Sayısı, Embriyo Kültür Ortamı ve Transfer Tekniği

Embriyo kalitesi maternal yaşla ilişkili olup özellikle 40 yaş sonrası azalma göstermektedir. Gelişim gününe göre uygun sayıda hücre içeren embriyo iyi kaliteli olarak tanımlanır. Blastomerlerin eşit sayıda ve düzgün dağılması, sitoplazmanın granülsüz olması ve %10'dan az fragmantasyon olması diğer kriterlerdir. Blastokist aşamasında ise embriyo iç hücre kitlesi, trofoektoderm ekspansiyonu ve kalitesine göre değerlendirilir (Cutting et al., 2008). Kötü kaliteli bir embriyonun implantasyon olasılığı %10 iken iyi kaliteli bir embriyonun implantasyon olasılığı %30, implantasyon başarısızlığı olasılığı ise %70 civarındadır (Mutlu ve ark.,2015). İki embriyo transfer edildiğinde ise implantasyon başarısızlığı oranı %49'a transfer edilen embriyo sayısı arttıkça da daha düşük oranlara inmektedir. Bir in vitro fertilizasyon (IVF) siklusunda tek embriyo transferi, iki embriyo transferine göre daha düşük canlı doğum oranlarına sahiptir.

Ancak tek siklуста iki embriyo transferi ile tekrarlayan tek embriyo transferi (iki fresh ya da bir fresh ve onu takip eden donma çözme siklusu) karşılaştırıldığında kümülatif canlı doğum oranları açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Tek embriyo transferi iki ve daha fazla embriyo transferine göre daha güvenli bir seçenektir çünkü çoğul gebelik riskini azaltmaktadır (Pandian et al 2013).

Blastokist transferinde implantasyon oranı %40 iken 2 ya da 3. gün transferlerinde bu oran %25-30 civarında kalmaktadır. Bunun sebebi daha iyi kaliteli embriyoların blastokist aşamasına ulaşabilmesi ve bu şekilde doğal bir seçim sağlanmasıdır. Embriyonun kaliteli olabilmesi için hem oosit hem de spermin kaliteli olması gerekmektedir. İleri maternal yaş varlığında anöploidi oranı artışına bağlı olarak oosit kalitesi bozulmaktadır. Yüksek doz gonadotropin kullanılan sikluslarda da oosit kalitesi bozulmakta, fertilizasyon oranları düşük kalmaktadır (Collins, 2009; Verberg et al., 2009). Sigara tüketimi, radyoterapi ve kemoterapi sperm DNA hasarına neden olmaktadır (Verberg et al., 2009; Mutlu ve ark., 2015). Sperm DNA hasarının da embriyo kalitesini bozduğu, konsepsiyon ve implantasyon oranlarını azalttığı gösterilmiştir (Morris, 2002).

TİB olan hastalarda implantasyon ve gebelik oranlarını artırmak için blastokist transferi önerilmektedir. Blastokist transferi bu aşamaya ilerleyen, implantasyon

potansiyeli daha yüksek olan embriyoyu seçebilme ve endometrial reseptivitenin artmış olduğu dönemde transfer yapabilme avantajı sağlayan daha fizyolojik bir işlemdir.

Zona Kalınlaşması: Oositi çevreleyen kalın aselüler matrikse zona pellusida adı verilmektedir. Sperm bağlanmasında, akrozom reaksiyonunun oluşmasında, sperm ve oosit füzyonunda rol almakta; oositin birden fazla spermle fertilizasyonunu engellemektedir. İmplantasyonun oluşabilmesi için blastokist ekspansiyonu ile zona pellusidanın rüptüre olması gerekir; bu olay “hatching” olarak adlandırılır. Embriyoların uzun süre kültür ortamında kalması ve ileri yaş zona kalınlaşmasına neden olarak “hatching”i ve dolayısıyla implantasyonu engellemektedir (Das and Holzer, 2012).

Embriyo Kültür Ortamı: Kaliteli ve standardize kültür ortamı kullanımı IVF başarısı için oldukça önemlidir. Ozmolalite ve pH testleri ile kültür ortamları değerlendirilmelidir. Bazı vakalarda kültür ortamlarının kişiselleştirilmesi gerekebilir (Das and Holzer, 2012). Embriyo gelişiminin sağlıklı ilerlemesi için embriyo kültür koşullarının da uygun olması gerekmektedir. Embriyonun metabolik ihtiyaçlarını karşılamak amacıyla değişik kokültür ortamları geliştirilmiştir. Embriyo kokültürlerinde kümülüs-granüloza hücreleri, endometrial hücreler kullanılabilir. Bunlardan en etkili olanlar homolog endometrial hücrelerin kullanıldığı kokültürlerdir. TİB olan hastalarda otolog endometrial hücrelerin kullanıldığı bir çalışmada embriyo kalitesi ve klinik gebelik oranlarında artış tespit edilmiş olmasına rağmen kokültür kullanımı için çoğu merkezde yeterli donanım bulunmamaktadır (Mutlu ve ark., 2015).

Embriyo Transfer Tekniği: Embriyo transferi sırasında uterin kontraksiyonların oluşması, kateter ucunda kan ve mukus olması, endometriuma zarar verilmesi, embriyoların kateterde kalması, embriyonun zona parçalanması nedeni ile dışarı çıkması, transferde kateterin endoservikal kanaldan zor geçmesi istenmeyen ve implantasyon oranlarını azaltan durumlardır (Das and Holzer, 2012). Gebelik oranlarının zor transferlerde yaklaşık %30 oranında daha az olduğu bildirilmiştir (Das and Holzer, 2012; Mutlu ve ark., 2015).

Transfer kateterinde kan ya da mukus olması, bakteriyel kontaminasyon, uterin fundusa temas edilmesi, endometriyumun zedelenmesi, tenakulum kullanılması, işlem sırasında şiddetli ağrı oluşması gebelik ve implantasyon oranlarını azaltan

durumlardır. Ultrason eşliğinde transfer, servikal mukusun aspirasyonu, deneme transferi yapılması, dolu mesane ile işlem yapılması, yumuşak kateter kullanımı transfer başarısını artıran yöntemlerdir.

2.15.4. Kromozomal Problemler

Ebeveynlere Bağlı Kromozomal Anomaliler: Kromozomal yapı, TİB olan hastalarda translokasyon, delesyon, mosaisizm, inversiyon gibi kromozomal anomalilerin insidansı %2,5 oranındadır ve bu oran normal popülasyona göre artmıştır. Bu nedenle TİB olan hastalarda karyotip analizi yapılması önerilmektedir (Das and Holzer, 2012). Bu hastalarda en fazla görülen kromozomal anomaliler ise translokasyonlardır.

Kromozomlarda sorun olan gebeliklerin büyük çoğunluğu (%90) kaybedilir, kromozom sorunu olmayan gebeliklerde genel olarak devam eder ve böylelikle seleksiyon varlığını göstermiş olur.

Raziel ve ark. nın yaptıkları çalışmada yüksek dereceli implantasyon başarısızlıkları ve karyotiplendirme ile seçilmiş bir grup çiftte, yardımcı üreme işleminde tekrarlayan implantasyon başarısızlığına yönelik çalışmaların bir parçası olarak karyotipleme önermektedirler (Mutlu ve ark., 2015; Azharı-Zarnagh, 2019). RIF de dahil olmak üzere üreme yetmezliğinin genetik ve epigenetik bilgisi, bilimsel çalışmaların odak noktası olarak düşünülmektedir.

TİB’li hastalarda kromozomal anomali insidansı %2,5 olup normal popülasyona göre daha yüksek olduğundan bu hasta grubunda çiftlere karyotip analizi önerilmektedir

Embriyolarda Aneuploidi: Over rezervi bilindiği üzere yaş ilerledikçe azalmaktadır. 35 yaşından sonra oosit kalitesinde de bozulmalar görülmektedir. İleri yaşlarda yardımcı üreme teknikleri ile elde edilen oositlerde genişlemiş perivitellin aralığın genişlemesi, pellusida, ince zona ve aralık gibi tipik morfolojik değişiklikler görülmektedir. Preimplantasyon genetik tanı çalışmalarında 35-45 yaş arasındaki hastaların embriyolarında %40 oranında kromozomal anomali görülmekte ve bunların %76’sında aneuploidi tespit edilmektedir.

İmplantasyon başarısızlığında embriyolardaki en büyük problemin genetik yapılarındaki bozuklukların olması bütün dünyanın ortak görüşü olarak kabul edilmektedir. Sonuç olarak anöploidi tekrarlayan düşüklere ve implantasyon başarısızlıklarına yol açmaktadır. Preimplantasyon tanı yöntemi ile (PGT) transferi yapılacak embriyolarda genetik açıdan tarama anöploidi riskini ortadan kaldırılabılır (Azharı-Zarnagh, 2019). Kapsamlı kromozom taraması, tüp bebek tedavilerinde, tedaviden önce uygulanan bir yöntemdir. Mevcut olan tüm kromozomlar araştırılır. 24 kromozomun 24'ü de kapsamlı kromozom taraması ile incelenir. Array Komperatif Genomik Hibridizasyon olarak bilinen yöntem CGH ve NGS denilen son teknoloji tarama yöntemleri kullanılmaktadır. Bu yöntem ile araştırılan embriyoların sahip olduğu tüm kromozom haritası çıkarılabilir. Bu sayede de önceden fark edilemeyen kromozom bozuklukları bu yöntemle görülebilir. Sağlıklı olmayan embriyolar bu şekilde transfer edilmez.

2.15.5. Trombofilik Faktörler

Hemostatik sistem ovulasyon, implantasyon ve gebeliğin plesantasyon döneminde önemli rol oynar. Kan kaybının önlenmesi anlamına gelen hemostaz damar zedelenmesi olduğunda veya yırtıldığında birtakım mekanizmalar ile kan kaybını önler. Bu mekanizmalar; damar spazmı, trombosit tıkaç oluşumu, kanın koagülasyonu sonucu kan pıhtısının oluşumu ve fibröz dokunun pıhtı içine doğru büyümesiyle damardaki deliğin kalıcı olarak kapatılmasıdır.

Tekrarlayan gebelik kayıpları ile trombofili arasındaki ilişki net olarak tespit edilmesine rağmen TİB ile arasındaki ilişkiyle ilgili değişik görüşler vardır (Azem et al., 2004; Grandone et al., 2001). TİB ve antifosfolipit antikor pozitifliği olan hastalarda tedavi verilmesinin IVF başarısı üzerine etkisi kanıtlanmamıştır (Coughlan et al., 2014).

Trombofili veya otoantikorlar ile implantasyon başarısızlığı arasında net bir ilişki ortaya konulamadığı gibi, aspirin ve heparin uygulamasının sonucu iyileştireceğine dair yeterli kanıt da yoktur (Coughlan et al., 2014).

Trombofili tespit edilmeyen TİB hastalarında ampirik heparin, aspirin ya da kortikosteroid kullanımı da önerilmemektedir. ASRM de IVF yapılacak hastalarda

antifosfolipit antikor testi yapılmasının ve tedavi verilmesinin endike olmadığını bildirmiştir (Coughlan et al., 2014).

2.15.6. İmmunolojik Faktörler

İmplantasyon başarısızlığının moleküler ve immünolojik faktörlerin rolleri de araştırma konularındandır. Gebeliğin başlangıcı ile devamı için kritik süreç olan endometrial stromal hücrelerin farklılaşması, desidualizasyon olarak adlandırılır. Desidualize stromal hücreler, trofoblast invazyonunu düzenleme ve lokal maternal immün yanıtları azaltma yeteneği kazanmaktadırlar (Mutlu ve ark., 2015). Literatürde RIF'li kadınlarla ilgili çeşitli immünolojik araştırmalar ve tedavileri hakkında çelişkili araştırmalar bulunmaktadır. İmmünolojik incelemelerin ya da immünolojik tedavinin yararlı olup olmadığı konusunda bir fikir birliği bulunmamaktadır (Mutlu ve ark., 2015).

İmplantasyon başarısızlığı olan hastalarda immünolojik faktörlerin rolü giderek artan oranda dikkat çekmektedir. İmmün sistemin bir hücresi olan doğal öldürücü hücrelerin plasental gelişim ve maternal toleransta rol aldığı tespit edilmiştir. Doğal öldürücü hücrelerin sayı ve aktivitesinde değişiklikler implantasyon başarısızlığına neden olabilir. İmmünmodülatör tedaviler IVF başarısızlıklarını açıklayacak başka bir neden bulunamadığında başarıyı artırmak için kullanılmaktadır (Mutlu ve ark., 2015).

İmmünoterapide natural killer (NK) hücre üretimi ve/veya aktivitesini azaltmak ve anormal Th1/Th2 oranını düzeltmek amacıyla intravenöz immünglobulin, proinflamatuvar sitokinlerin salınımını ve NK sitotoksitesini azaltmak amacıyla %20'lik intralipid solüsyonu, steroid kullanımı ve allojeneik lenfosit terapisi gibi uygulamalar denlenmektedir. Ancak TİB olan hastalarda bu tedavilerin faydası ve güvenilirliği ile ilgili kesin kanıt bulunmamaktadır.

2.15.7. Adenomyozis

Adenomyozis, myometrial doku içerisinde yer alır ve tanısı ancak patolojik olarak konulabilmektedir. Adenomyozis, endometrial bez ve stromasının derin myometrial doku içerisinde yer alması olarak tanımlanmakta, gerçek tanı ise ancak

patolojik olarak konulabilmektedir. Adenomyozis uterusun fonksiyonel bölgesini etkileyerek implantasyonu bozmakta ve fertilitiyi olumsuz olarak etkilemektedir. Adenomyozis varlığında manyetik rezonans (MR) ise kesin doğru tanı koyduran bir testtir. Cerrahi tedaviye uygun olmadığından ultra-long pitüiter down regülasyon yapılmalıdır.

Adenomyozisin ultrason bulguları;

- Myom yokluğunda büyümüş, globüler uterus
- Uterus içinde saçılmış küçük anekoik kistler
- Subendometrial linear çizgilenme
- Heterojen myometrium ekojenitesi
- Asimetrik uterin büyüme posterior $\neq$ anterior duvar eşit olmaması
- Endometrial –myometrial yüzeyin belirgin olmaması

2.15.8. Endometriyozis

Endometriyoz vakalarında hem oosit ve embriyo kalitesinin kötü olması hem de endometrial reseptivitenin azalması infertiliteye neden olmaktadır. Endometriyozun erken evrelerinde bile implantasyon oranları daha az bulunmaktadır. Endometriyozlu hastalarda glikodelin A, osteopontin, HOXA10 gibi implantasyon belirteçlerinin üretimi azalmıştır. Bu hasta grubunda implantasyon döneminde sayıca azalması gereken östrojen reseptörlerinin artması ve progesteron reseptörlerinin β alt ünitesinin olmaması nedeni ile gelişen progesteron direnci uterin reseptiviteyi bozmakta ve infertiliteye neden olmaktadır (Mutlu ve ark., 2015).

Endometriyozlu kadınlarda IVF tedavisi öncesi uzun süreli (3-6 ay) GnRH analogu ile süpresyon yapılması devam eden gebelik oranlarında artış olduğunu göstermiştir.

2.15.9. Uterin faktörler

Uterusu ve endometrial kaviteyi değerlendirmek için kullanılan tanı yöntemleri ultrasonografi, histerosalpingografi (HSG), sonohisterografi ve histeroskopidir.

Ultrasonografi ile uterin anatomi, miyom, polip gibi uterin patolojiler, hidrosalpinks, folikül çapları ve endometriyal gelişim incelenebilir. HSG'nin intrauterin patolojilerin tespitinde sensitivitesi düşük, yanlış pozitiflik oranı yüksek olup hidrosalpinks tespitinde ise faydalı birtanı yöntemidir.

Sonohisterografi hem HSG'ye hem de histeroskopiye göre daha az invaziv olup histeroskopiye benzer tanısal güce sahiptir. Histeroskopi ise intrakaviter lezyonların tanısında ve tedavisinde kullanılan bir yöntemdir (Mutlu ve ark.,2015).

2.15.9.1. Endometriyal polip

Endometrial polipler endometriumun benign proliferasyonudur. Endometriozis, obezite gibi östrojen ile ilişkili durumlarda insidansı artar. Endometriumda fokal ekojenite artışı ile bazen sadece endometrial kalınlıkta homojen artışla kendi gösterebilmektedir.

Endometrial poliplerin implantasyonu olumsuz etkilediği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar polipler çıkarıldığında spontan gebelik oranlarının arttığını göstermektedir. Histeroskopik polipektomi işleminin intrauterin inseminasyon sikluslarında gebelik oranlarını istatistiksel anlamlı olarak artırdığı randomize prospektif bir çalışmada gösterilmiştir. İnfertil hastalarda polipektomi önerilen bir tedavidir (Mutlu ve ark., 2015).

2.15.9.2. Miyomlar

Myomlar genel olarak submuköz, intramural ve subseröz olarak sınıflandırılır. Subseröz myomların fertilité üzerine etkisi yoktur. Endometrial kaviteyi etkileyen submuköz myomların fertilitéyi olumsuz yönde etkilediği konusunda görüş birliği mevcuttur. Kaviteyi deplase etmeyen intramural myomların gebelik üzerine etkisi ve yönetimi konusunda ise görüş birliğine varılamamıştır.

Kavite ile ilişkisi olmayan intramural miyomların IVF sonuçlarını etkileyip etkilemediği tartışmalı olsa da yapılan meta-analizler intramural miyomu olan hastalarda olmayanlara göre implantasyon oranlarının daha az olduğunu göstermektedir. Ancak bu miyomların histeroskopik olarak çıkarılması klinik gebelik ve canlı doğum oranlarını anlamlı olarak artırmamaktadır (Coughlan et al., 2018; Mutlu ve ark., 2015).

2.15.10. Konjenital Uterin Anomaliler

Müllerian kanalın oluşumunda ya da füzyonunda meydana gelen defektler sonucu konjenital uterin anomaliler oluşur. Uterin septumun kanlanması az olması nedeni ile implantasyon oranını azalttığı düşünülmektedir. Histeroskopik septum rezeksiyonu hem fekunditeyi artırdığı hem de gebelik komplikasyonlarını azalttığı için önerilmektedir. Bikornuat uteri ve arkuat uteri varlığında ise nadiren cerrahi tedavi gerekmektedir (Revel, 2012).

2.15.11. İnce endometriyum

Menstrüel siklus boyunca endometrium başarılı bir implantasyon için biyolojik ve morfolojik değişiklikler geçirmektedir. Ultrasonografik olarak endometrium kalınlığının ve yapısının değerlendirilmesi implantasyon başarısını öngörmede faydalı olmaktadır. hCG günü ya da embriyo transfer günü endometrial kalınlığın 7 mm'nin altında olması durumunda ince endometriumdan bahsedilir. Yapılan çalışmalarda implantasyon için yeterli minimum endometrial kalınlık 6-8 mm olarak belirtilmektedir (Mutlu ve ark., 2015). Endometrial kalınlığın 9 mm'den daha fazla olduğu durumlarda embriyonun implantasyonu, klinik gebelik ve canlı doğumlardaki oranlarda artış olduğu gösterilmiştir (Richter et al., 2007).

Östrojenik uyarıya cevap vermeyen ince endometrium, tedavisi zor bir durumdur (Simon and Laufer 2012). İnce endometrium varlığında intrauterin adezyon varlığından şüphelenilerek histeroskopi yapılmalı ve adezyon tespit edilmesi durumunda adezyolizis uygulanmalıdır. Bu hasta grubunda cerrahi olarak düzeltilecek bir neden bulunamadığında yüksek doz östrojen, vajinal ya da transdermal patch östrojen, endometrial kan akımını artıracak aspirin ve sildenafil gibi tedaviler verilebilir. Bu tedavilere rezistan olan hastalarda granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) lokal ya da sistemik olarak kullanılabilir (Mutlu ve ark., 2015).

2.15.12. Hidrosalpinks

Hidrosalpinks, distal tubal obstrüksiyona bağlı tubaların sıvı ile dolup genişlemesini ifade etmektedir (Coughlan et al., 2014). Hidrosalpinks varlığında tubalarda biriken sıvının uterin kaviteye boşalması sonucu oluşan mekanik etki ile embriyonun endometriyumdan uzaklaşması, inflamatuvar maddelerin embriyoya direkt toksik etkisi yapması ve endometriyal reseptivite markerlerinin üretiminin azalması sonucu implantasyon bozulmaktadır. Hidrosalpinks varlığında IVF hastalarında canlı doğum oranları %50 azalmaktadır. Bu nedenle IVF öncesi bu hastalara salpingektomi önerilmektedir (Mutlu ve ark., 2015).

TİB olan hastalarda hidrosalpinks ekarte edilmelidir. Çoğu zaman hidrosalpinks ultrasonografide görülmediğinden bu hastalara daha önce yapılmamışsa HSG yapılmalıdır. Eğer HSG ile de kesin bir sonuca ulaşılamazsa laparoskopi ile değerlendirilmelidir (Hidrosalpinks varlığında salpingektomi yapılması implantasyon ve gebelik oranlarını artırmaktadır (Coughlan et al., 2014).

2.15.13. Endometriyal Reseptivite

İmplantasyon süreci büyüme faktörlerinin, hücre adhezyon moleküllerinin, sitokinlerin etkin rol oynadığı geniş bir sinyal sistemini içermektedir (Revel, 2012). Yapılan çalışmalarda TİB olan hastalarla fertil kontroller arasında implantasyon döneminde eksprese olan genlerde büyük farklılıklar tespit edilmiştir. Moleküler tıptaki gelişmeler sayesinde günümüzde tekrarlayan implantasyon başarısızlığı infertil hastalarda, endometrial reseptivitenin transkriptomik imzasının tanımlanmasında kullanılan ERA (Endometrial receptivity array) testi reseptivite durumunu tespit etmek mümkündür.

2.16. Tekrarlayan İmplantasyon Başarısızlığına Klinik Yaklaşım: Endometrial Receptivity Array (ERA)

Embriyo implantasyon süreci reproduktif süreçte en önemli basamak olarak bilinmektedir. Menstrüel siklusu düzenli olan kadınlarda siklusun 20 ile 24. günleri aralığında (implantasyon penceresi) olan embriyo implantasyonu, embriyo ve endometrium arasında gerçekleşen kompleks ve birçok moleküler ve morfolojik belirteçlerin rol aldığı dinamik bir süreçtir (Mahajan, 2015). Başarılı bir implantasyon için, blastokist evresindeki embriyonun maternal endometrial yüzeye yaklaşması ve tutunmasıyla, fetüs ile maternal dolaşım arasında bir ara yüz oluşturacak plasentanın oluşmasına kadar gerçekleşen aşamaları kapsayan biyolojik bir süreçtir. İmplantasyon penceresi (WOI) tüm kadınlarda sabit değildir, daha ziyade tekrarlayan dört implantasyon başarısızlığı (RIF) hastasından birinde kişiselleştirilmiş ve hatta yer değiştirmiştir (Patel et al., 2019).

RIF vakaların %18-27'sinde endometrial hiperplazi, sineşi, submukoz miyom ve polipler, endometriyozis, hidrosalpenks, embriyonik kromozomal anormallikleri ve kalıtsal ve edinsel trombofili problemleri tespit edilmiştir (Patel et al., 2019). Embriyo implantasyonu, RIF'in yukarıda belirtilen nedenlerini düzelttikten sonra bile her zaman gerçekleşmeyebilir.

Başarısız bir embriyo implantasyonu günümüzdeki reproduktif tıpta henüz çözümlenmemiş bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır (Bassil et al., 2018). IVF döngülerinde ortalama implantasyon başarıları farklı kaynaklarda %15 ile %35 arasında değişmektedir. Başarısız implantasyonların nedenleri, yaklaşık 2/3'ünde yetersiz uterin reseptivite ve 1/3'ünde embriyonun kendisi olarak tespit edilmiştir.

Endometrial reseptivitenin anlaşılması ve değerlendirilmesinde; endometriumdaki moleküler ve morfolojik belirteçler, genomik araştırmalar ve belki de en önemli unsurlardan biri olan 'Microarray' teknolojisinin gelişmesi sonucunda implantasyon sırasında endometriumda gen ekspresyonlarını tespit etmek mümkün hale gelmiştir (Diaz-Gimeno et al., 2011).

Son zamanlarda endometriumun ne zaman reseptif olduğunu belirlemek için kullanılan gen ekspresyonuna dayanan moleküler bir belirteç olan Endometrial Receptivity Array (ERA) testi kullanılmaktadır (Diaz-Gimeno et al., 2017).

ERA testi her bir hasta için kişiselleştirilmiş implantasyon penceresini belirlemek için 238 genin ekspresyonunu analiz eder. Endometriyumu ‘reseptif’ ve ‘reseptif olmayan’ endometriyum olarak sınıflandırır (Diaz-Gimeno et al., 2013). ERA testi, implantasyon penceresi sırasında endometriyumun embriyo transferi için en uygun zaman dilimini belirler (Patel et al., 2019).

ERA, implantasyon başarısızlığı olan hastalara klinik uygulanabilirliği Ruiz-Alonso et al. (2013) tarafından yayınlarda gösterilmiştir.

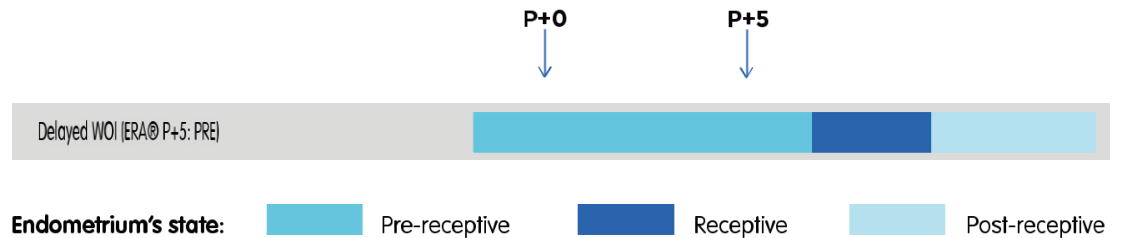
Dünya çapında IVF klinikleri bir dizi endometrial reseptivitesini değerlendirmek ve ERA test sonuçlarına göre transfer zamanlamasını ayarlamak için hastalarında ERA testini kullanarak klinik deneyimlerini yayınladı.

Normal IVF/ICSI (İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu) sikluslarında embriyolar her hastada sabit bir implantasyon penceresi (WOI) dikkate alındığında her seferinde aynı gün (2, 3 veya 5) transfer edilir. Ancak kaliteli embriyolar tekrar tekrar implante olmadığında, bu hastalarda implantasyon penceresi zamanının farklı olma şansı yüksek olduğu için endometrial reseptivite kontrol edilmelidir.

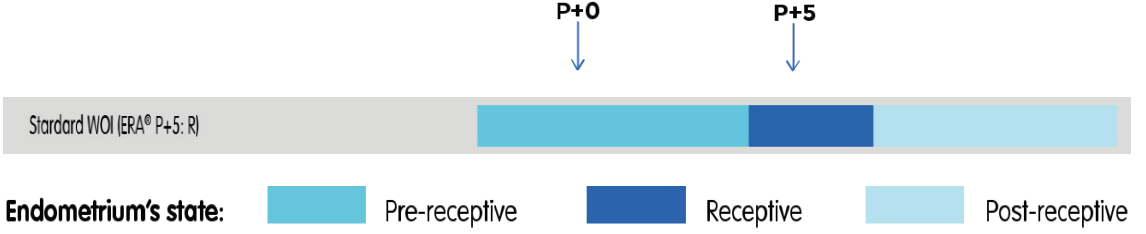
2.17. ERA Test Sonucunun Yorumlanması

Numunenin, gelecekteki bir transfer döngüsünde embriyo implantasyonu için en uygun zamanı belirlemek üzere moleküler analiz tamamlanması sonucu üç potansiyel sonucu vardır:

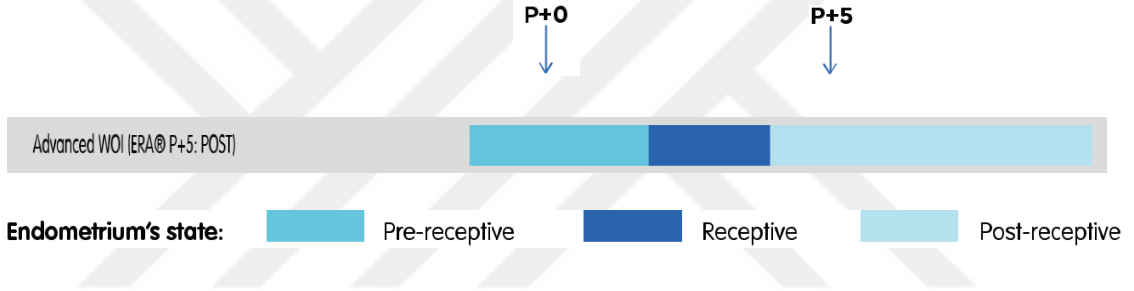
Pre-Receptive: Bir blastosist transferi yapılmadan önce biyopsi alındığı zamana göre 12 saat daha fazla progesteron verildikten sonra embriyo transferi önermektedir.



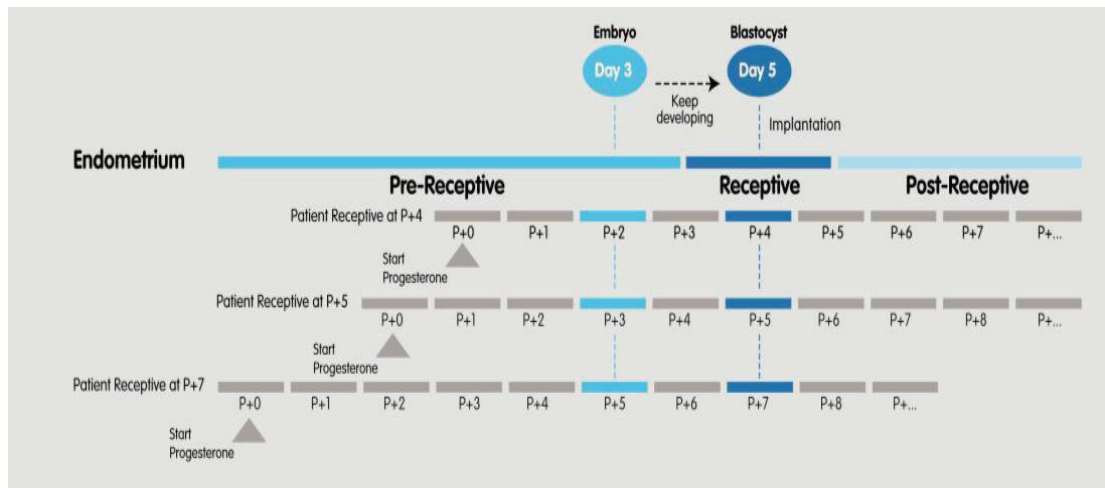
Receptive: Bu gen ekspresyon profili normal alıcı endometriyum ile uyumludur. Endometrial Receptivite analizi biyopsi döngüsü sırasında kullanılan aynı protokolü takiben bir blastosist (ler) transferi gerçekleştirmesini önermektedir.



Post-Receptive: Bir blastosist transferi yapılmadan önce biyopsi alındığı zamana göre 12 saat daha az progesteron verildikten sonra embriyo transferi önermektedir.



Endometriyumun reseptif olduğu gün bir blastokist (5-7. Gün) transfer edilmelidir. 3. gün embriyosu ise endometriyumun reseptif olduğu günden iki gün önce transfer edilmelidir.



Şekil 13: Üçünü Gün ve Blastokist Embriyoların Kişiselleştirilmiş Transferleri

(<https://www.igenomix.com>, (Erişim Tarihi: 17.04.2020))

Garrido-Gómez ve ark. 2013, çalışmalarında orta sekretuar faz endometriyumunun transkriptomik profilinin, döngüler arasında veya nispeten uzun periyotlarda (3 yıl) önemli ölçüde değişmediğini göstermiştir. Ayrıca endometrial implantasyon penceresi tedaviler için uygunluğun ve muhtemelen tedavi başarısızlığının nedenini belirlediklerini göstermişlerdir.

Ruiz-Alonso ve ark, (2013) ilk önce bu testin klinik uygulamasını önermişlerdir. “Kişiselleştirilmiş embriyo transferi” e (pET) dayalı bir embriyo transferi, üçten fazla IVF başarısızlığı olan RIF hastalarını araştırmışlardır. Kontrol gruplarını daha önce IVF başarısızlığı olmayan hastalardı. RIF ve kontrol hastalarına hormon replasman tedavisi döngüsünde (HRT) P + 5 günü ERA testi yapmışlardır. Sonuçlar, RIF hastalarının %25,9’unda değişen biri implantasyon penceresi (WOI) bulunduğunu göstermiştir. Kontrollerde ERA testinin sadece %12 oranında hastada reseptif olmadığı göstermişlerdir. Bu da RIF’li hastaların dörtte birinde bir endometriyal faktörün var olduğunu ve implantasyon başarısızlıklarına katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (Mahajan, 2015).

2.18. Endometrial Reseptivitenin Transkriptomik İmzasını Tanımlanması

İmplantasyon; endometrial tabakalar ile blastokist arasında gerçekleşen ve dinamik bir süreç olmasına karşın, embriyonun implante olduğu süre boyunca endometriumun implantasyona hazırlanması maternal kaynaklıdır. Sağlıklı bireylerde infertilitenin tam olarak anlaşılması üreme tıbbındaki yeniliklere bağlıdır. Yetersiz uterin reseptivite embriyo implantasyon başarısızlığının üçte ikisinden sorumludur. IVF tedavilerinde tekrarlayan implantasyon başarısızlıkları karmaşık ve tümüyle anlaşılmış değildir. IVF’de tekrarlayan implantasyon başarısızlığı kompleks bir konudur ve tamamen anlaşılmamıştır. İmplantasyonda ovaryan steroidlere yanıt olarak oluşan uterin duyarlılık ‘pre-reseptif’, ‘reseptif’ ve ‘post-reseptif’ olmak üzere 3 ayrı faz olarak bilinmektedir. Blastokist endometriyumun reseptif fazda olduğu, moleküler ve morfolojik değişimlerin gerçekleştiği dönemde implante olur.

Mikroarray teknolojisinin gelişiyle, implantasyon başarısızlıkları önemli ölçüde araştırılmış ve endometrial reseptivitenin fonksiyonel genomikleri son 7 yılda doğal döngülerde, kontrollü yumurtalık stimölasyon (COS) döngülerinde geniş çapta araştırılmıştır. Günümüzde, biyoinformatik bilgi teknolojilerinin gelişmesiyle günümüzün genomik döneminde, hastalığın alt sınıflarının analizi ve sınıflandırılmasında yeni bakış açıları, özellikle tümör sınıflandırması ve endometriyal reseptivite gibi karmaşık fonksiyonlar ortaya çıkmaktadır.

Diaz-Gimeno ve ark. (2011) yapmış oldukları çalışma sonucunda endometrial receptivite array (ERA) ve transkriptomik imzayı tanımlamak için insan endometrium gen ekspresyon profilini sınıflandırmış ve bir biyoinformatik test tasarlamışlardır (Diaz-Gimeno, 2011).

Tablo 8: ERA testinde bakılan 238 genin listesi (Diaz-Gimeno,2011)

List of 238 selected genes for the ERA.			
Gene symbol	Gene name	Fold change	No. of probes
GPX3 ^{a,b,c}	Glutathione peroxidase 3 (plasma)	35.49	2
PAEP ^{b,c}	Progestagen-associated endometrial protein (placental protein 14, pregnancy-associated endometrial alpha-2-globulin, alpha uterine protein) (PAEP), transcript variant 2	31.43	1
COMP ^c	Cartilage oligomeric matrix protein	30.95	2
SLC1A1 ^c	Solute carrier family 1 (neuronal/epithelial high affinity glutamate transporter, system Xag), member 1	17.57	3
LIF ^b	Leukemia inhibitory factor (cholinergic differentiation factor)	15.03	3
TCN1 ^c	Transcobalamin I (vitamin B12-binding protein, R binder family)	14.76	1
CXCL14 ^c	Chemokine (C-X-C motif) ligand 14	14.02	2
C4BPA ^c	Complement component 4 binding protein, alpha	13.14	2
TSPAN8 ^c	Tetraspanin 8	12.90	2
LAMB3 ^c	Laminin, beta 3, transcript variant 2	11.32	1
MAOA ^c	Monoamine oxidase A, nuclear gene encoding mitochondrial protein	9.39	2
SOD2 ^c	Superoxide dismutase 2, mitochondrial, nuclear gene encoding mitochondrial protein, transcript variant 2	9.06	2
GADD45A ^c	Growth arrest and DNA damage inducible, alpha	8.25	1
MUC16	Mucin 16, cell surface associated	8.01	8
THBD ^c	Thrombomodulin	7.84	3
NNMT ^c	Nicotinamide N-methyltransferase	7.74	2
DPP4 ^{b,c}	Dipeptidylpeptidase 4 (CD26, adenosine deaminase complexing protein 2)	7.72	3
SCGB2A2 ^c	Secretoglobulin, family 2A, member 2	7.43	2
S100P ^c	S100 calcium-binding protein P	6.95	1
SNX10 ^c	Sorting nexin 10	6.56	2
CP ^c	Ceruloplasmin (ferroxidase)	6.34	2
G0S2	Putative lymphocyte G0/G1 switch gene	6.20	2
C4.4A ^c	GPI-anchored metastasis-associated protein homologue	6.03	1
ANG ^c	Angiogenin, ribonuclease, RNase A family, 5	5.98	2
ABCC3 ^c	ATP-binding cassette, subfamily C (CFTR/MRP), member 3	5.98	1
XCL1	Chemokine (C motif) ligand 1	5.80	3
ADRA2A	Adrenergic, alpha-2A, receptor	5.78	2
EFNA1	Ephrin-A1, transcript variant 1	5.77	3
KLRC1	Killer cell lectin-like receptor subfamily C, member 1, transcript variant 2	5.75	2
TAGLN ^b	Transgelin	5.71	3
SLC15A1	Solute carrier family 15 (oligopeptide transporter), member 1	5.59	2
IGFBP1	Insulin-like growth factor-binding protein 1	5.35	3
PTGER2	Prostaglandin E receptor 2 (subtype EP2), 53 kDa	5.18	2
THBS2	Thrombospondin 2	5.17	3
HPSE ^c	Heparanase	5.17	1
SERPING1 ^c	Serpin peptidase inhibitor, clade G (C1 inhibitor), member 1, (angioedema, hereditary), transcript variant 1	5.16	2
CFD ^c	D component of complement (adipsin) (DF)	5.13	2
CRISP3	Cysteine-rich secretory protein 3	5.09	1
C14orf161 ^c	Chromosome 14 open reading frame 161	5.07	2
RPRM ^c	Reprimo, TP53 dependent G2 arrest mediator candidate	5.03	3
GAST ^c	Gastrin	5.00	2
EDNRB ^{b,c}	Endothelin receptor type B, transcript variant 2	4.89	4
RARRES1	Retinoic acid receptor responder (tazarotene induced) 1, transcript variant 2	4.87	1
ABLIM3	Actin-binding LIM protein family, member 3	4.87	4
GLIPR1	GLI pathogenesis-related 1 (glioma)	4.83	2
AOX1 ^c	Aldehyde oxidase 1	4.82	2
CYP3A5	Cytochrome P450, family 3, subfamily A, polypeptide 5	4.82	3
CTSW	Cathepsin W	4.78	3
DHRS3	Dehydrogenase/reductase (SDR family) member 3	4.72	1
MYL9	Myosin, light polypeptide 9, regulatory, transcript variant 2	4.72	3
CLU ^b	Clusterin (CLU), transcript variant 2	4.70	2
IER3	Immediate early response 3, transcript variant long	4.69	4
GPRC5C	G protein-coupled receptor, family C, group 5, member C, transcript variant 1	4.69	6
C3	Complement component 3	4.67	3

Díaz-Gimeno. Customized array for endometrial receptivity. Fertil Steril 2011.

(Tablo 8 devamı)

Gene symbol	Gene name	Fold change	No. of probes
AQP3	Aquaporin 3 (Gill blood group)	4.63	2
S100A4 ^c	S100 calcium-binding protein A4, transcript variant 1	4.59	2
GNLY	Granulysin (GNLY), transcript variant NKG5	4.53	1
INDO ^c	Indoleamine-pyrrole 2,3 dioxygenase	4.49	1
NKG7	Natural killer cell group 7 sequence	4.42	1
CORO1A	Coronin, actin binding protein, 1A	4.40	1
SLPI	Secretory leukocyte protease inhibitor (antileukoproteinase)	4.39	3
ARG2 ^c	Arginase, type II, nuclear gene encoding mitochondrial protein	4.35	1
ANXA4 ^c	Annexin A4	4.27	1
ARID5B ^c	AT-rich interactive domain 5B (MRF1-like)	4.19	6
DEFB1 ^c	<i>Homo sapiens</i> defensin, beta 1	4.17	2
SPP1 ^{a,c}	Secreted phosphoprotein 1 (osteopontin, bone sialoprotein I, early T-lymphocyte activation 1)	4.15	2
DKK1 ^c	Dickkopf homologue 1 (<i>Xenopus laevis</i>)	4.10	1
HABP2 ^{b,c}	Hyaluronan-binding protein 2	4.09	2
GZMA	Granzyme A (granzyme 1, cytotoxic T-lymphocyte-associated serine esterase 3)	4.07	1
TBC1D2 ^c	TBC1 domain family, member 2	4.07	2
CDA ^c	<i>Homo sapiens</i> cytidine deaminase (CDA), mRNA [NM_001785]	4.00	2
C10orf10 ^c	Chromosome 10 open reading frame 10	3.98	3
SLC38A1	Solute carrier family 38, member 1	3.97	2
FLJ20152 ^c	Hypothetical protein FLJ20152, transcript variant 1	3.94	2
STAR	Steroidogenic acute regulator, nuclear gene encoding mitochondrial protein, transcript variant 1	3.93	2
LMOD1 ^b	Leiomodin 1 (smooth muscle)	3.92	2
HAND2	Heart and neural crest derivatives expressed 2	3.91	2
IMPA2 ^b	Inositol(myo)-1(or 4)-monophosphatase 2	3.91	2
CXCL13 ^c	Chemokine (C-X-C motif) ligand 13 (B-cell chemoattractant)	3.90	3
NP	Nucleoside phosphorylase	3.85	1
DEPDC6 ^c	DEP domain containing 6	3.80	1
RARRES3 ^c	Retinoic acid receptor responder (tazarotene induced) 3	3.79	1
XCL2	Chemokine (C motif) ligand 2	3.73	4
MT2A ^c	Metallothionein 2A	3.72	2
TIMP3	Tissue inhibitor of metalloproteinase 3 (Sorsby fundus dystrophy, pseudoinflammatory)	3.71	2
RRAS	Related RAS viral (r-ras) oncogene homologue	3.70	3
CLDN10	Claudin 10, transcript variant 1	3.68	2
AGR2	Anterior gradient 2 homologue (<i>Xenopus laevis</i>)	3.67	1
PROM1	Prominin 1	3.65	3
COTL1	Coactosin-like 1 (Dictyostelium)	3.58	5
ACTA2	Actin, alpha 2, smooth muscle, aorta	3.58	2
ID4 ^c	Inhibitor of DNA-binding 4, dominant negative helix-loop-helix protein	3.56	1
FAM59A	Family with sequence similarity 59, member A	3.54	2
GAS1 ^b	Growth arrest-specific 1	3.53	2
FGB	Fibrinogen beta chain	3.53	2
LMCD1 ^c	LIM and cysteine-rich domains 1	3.53	2
SYNE2 ^c	Spectrin repeat containing, nuclear envelope 2, transcript variant 5	3.52	6
TRA@	T-cell receptor alpha locus, mRNA (cDNA clone MGC:70922 IMAGE:5228329), complete cds	3.52	5
MRPS2	Mitochondrial ribosomal protein S2, nuclear gene encoding mitochondrial protein	3.49	1
KCNK7	Potassium channel, subfamily K, member 7, transcript variant C	3.49	2
KRT7 ^c	Keratin 7	3.48	2
GDF15 ^c	Growth differentiation factor 15	3.47	2
MFAP5 ^c	Microfibrillar associated protein 5	3.42	2
IGF2	Insulin-like growth factor 2 (somatomedin A), transcript variant 1	3.41	3
MT1G ^{a,c}	Metallothionein 1G	3.41	3
VCAM1	Vascular cell adhesion molecule 1, transcript variant 1	3.41	1
CLDN4 ^c	Claudin 4	3.41	3
PTPRR ^c	Protein tyrosine phosphatase, receptor type, R, transcript variant 1	3.40	4
SCYE1	Small inducible cytokine subfamily E, member 1 (endothelial monocyte-activating)	3.40	2
DDX52 ^c	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box polypeptide 52, transcript variant 2	3.38	3

Diaz-Gimeno. Customized array for endometrial receptivity. Fertil Steril 2011.

(Tablo 8 devamı)

Gene symbol	Gene name	Fold change	No. of probes
HAL	Histidine ammonia lyase	3.37	4
LEPREL1	Leprecan-like 1	3.33	2
ADAMTS1 ^c	A disintegrin-like and metalloprotease (repolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 1	3.32	3
TH	Tyrosine hydroxylase (TH), transcript variant 3	3.31	4
PROS1	<i>Homo sapiens</i> protein S (alpha)	3.28	5
EMCN	<i>Homo sapiens</i> endomucin	3.27	1
FOSL2 ^c	FOS-like antigen 2	3.26	5
PSMB10	Proteasome (prosome, macropain) subunit, beta type, 10	3.22	2
ACADSB ^c	Acyl-coenzyme A dehydrogenase, short/branched chain (ACADSB), nuclear gene-encoding mitochondrial protein	3.22	3
S100A1 ^c	S100 calcium-binding protein A1	3.20	1
AMIGO2 ^c	Adhesion molecule with Ig-like domain 2	3.20	1
HRASLS3 ^c	HRAS-like suppressor 3	3.18	1
HMHA1	Histocompatibility (minor) HA-1	3.17	1
POLD4 ^c	Polymerase (DNA-directed), delta 4	3.16	3
CD7	CD7 antigen (p41)	3.15	3
ARHGDIB	Rho GDP dissociation inhibitor (GDI) beta	3.14	2
LRFN4	Leucine-rich repeat and fibronectin type III domain containing 4	3.14	2
GBP2 ^c	Guanylate-binding protein 2, interferon-inducible	3.14	2
GABARAPL1 ^c	GABA(A) receptor-associated protein-like 1	3.13	3
MT1H ^c	Metallothionein 1H	3.12	1
FXVD2 ^{a,b,c}	FXVD domain containing ion transport regulator 2, transcript variant b	3.09	2
RNASE4 ^c	Ribonuclease, RNase A family, 4, transcript variant 1	3.09	2
PPARGC1A	Peroxisome proliferative activated receptor, gamma, coactivator 1, alpha	3.09	4
CYBRD1	Cytochrome b reductase 1	3.08	3
ENPEP ^c	Glutamyl aminopeptidase (aminopeptidase A)	3.05	2
CES1	Carboxylesterase 1 (monocyte/macrophage serine esterase 1), transcript variant 3	3.04	1
ATP6V1A ^c	ATPase, H ⁺ transporting, lysosomal 70 kDa, V1 subunit A	3.04	3
ASS1	Argininosuccinate synthetase (ASS), transcript variant 2	3.03	4
IL15 ^c	Interleukin 15, transcript variant 1	3.03	1
BCL6 ^c	B-cell CLL/lymphoma 6 (zinc finger protein 51), transcript variant 2	3.02	2
EVC	Tissue-type heart Ellis-van Creveld syndrome protein (EVC) mRNA, complete cds [AF216184]	3.02	2
IL2RB	Interleukin 2 receptor, beta	3.01	3
EFEMP1	EGF-containing fibulin-like extracellular matrix protein 1, transcript variant 1	3.00	2
TRH ^c	Thyrotropin-releasing hormone	-21.69	2
HLA-DOB ^b	Major histocompatibility complex, class II, DO beta	-11.06	5
ATP6V0E2 ^c	ATPase, H ⁺ transporting V0 subunit e2	-9.82	2
CSR2 ^c	Cysteine and glycine-rich protein 2	-9.62	2
OLFM4 ^c	Olfactomedin 4	-9.35	2
SLC15A2	Solute carrier family 15 (H ⁺ /peptide transporter), member 2	-8.44	2
CALB2	Calbindin 2, 29 kDa (calretinin), transcript variant CALB2	-8.40	1
SFRP4 ^c	Secreted frizzled-related protein 4	-8.33	1
CTNNA2 ^b	Catenin (cadherin-associated protein), alpha 2	-8.02	3
NR4A2	Nuclear receptor subfamily 4, group A, member 2, transcript variant 1	-7.05	3
DUOX1	Dual oxidase 1, transcript variant 1	-6.61	2
KIF20A ^c	kinesin family member 20A	-6.33	1
PENK ^c	Proenkephalin	-6.16	3
POSTN ^c	Periostin, osteoblast specific factor	-6.04	2
LRP4	Low density lipoprotein receptor-related protein 4	-5.87	2
SLC16A6	Solute carrier family 16 (monocarboxylic acid transporters), member 6	-5.61	3
GPR64	G protein-coupled receptor 64	-5.52	4
RANBP17	RAN binding protein 17	-5.50	2
EDN3 ^c	Endothelin 3, transcript variant 3	-5.30	4
C10orf3 ^c	Chromosome 10 open reading frame 3	-5.24	1
CENPE ^c	Centromere protein E, 312 kDa	-5.20	2
KIAA0888	KIAA0888 protein	-5.17	5
COL16A1 ^c	Collagen, type XVI, alpha 1	-4.89	2

Díaz-Gimeno. Customized array for endometrial receptivity. *Fertil Steril* 2011.

(Tablo 8 devamı)

Gene symbol	Gene name	Fold change	No. of probes
GALNT12 ^c	UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine:polypeptide N-acetylglucosaminyltransferase 12 (GalNAc-T12)	-4.85	3
ANK3	Ankyrin 3, node of Ranvier (ankyrin G), transcript variant 1	-4.79	6
CAPN6 ^b	Calpain 6 (CAPN6)	-4.76	2
HPGD	Hydroxyprostaglandin dehydrogenase 15-(NAD)	-4.72	3
SLC7A1	Solute carrier family 7 (cationic amino acid transporter, y+ system), member 1	-4.72	2
MMP26 ^c	Matrix metalloproteinase 26	-4.66	1
LRRC17 ^c	Leucine-rich repeat containing 17, transcript variant 2	-4.64	1
KCNJ1 ^c	Potassium voltage-gated channel, subfamily G, member 1, transcript variant 1	-4.63	5
CYP2J2	Cytochrome P450, family 2, subfamily J, polypeptide 2	-4.54	1
MFAP2 ^c	Microfibrillar-associated protein 2, transcript variant 1	-4.48	2
ALPL ^c	Alkaline phosphatase, liver/bone/kidney	-4.44	4
CDC20 ^c	CDC20 cell division cycle 20 homologue (<i>S. cerevisiae</i>)	-4.39	3
GREM2 ^c	Gremlin 2 homologue, cysteine knot superfamily (<i>Xenopus laevis</i>)	-4.30	5
SOX17 ^c	SRY (sex determining region Y)-box 17	-4.24	3
TACC3 ^c	Transforming, acidic coiled-coil containing protein 3	-4.08	1
HEY2 ^c	Hairy/enhancer-of-split related with YRPW motif 2	-4.07	4
PAQR4 ^c	Progesterone and adipoQ receptor family member IV	-4.06	4
MGC11242 ^c	Hypothetical protein MGC11242	-4.03	1
HSD11B2	Hydroxysteroid (11-beta) dehydrogenase 2	-4.03	1
KIF11 ^c	Kinesin family member 11	-4.01	2
NRG2 ^c	Neuregulin 2, transcript variant 5	-4.00	5
OLFM1 ^c	Olfactomedin 1, transcript variant 3	-3.99	4
COBL	Cordon-bleu homologue (mouse)	-3.99	2
TOP2A ^c	Topoisomerase (DNA) II alpha 170 kDa	-3.98	1
KNTC2 ^c	Kinetochore associated 2	-3.88	3
KIAA0802 ^c	KIAA0802 protein	-3.85	3
SERPINA5 ^c	Serpin peptidase inhibitor, clade A (alpha-1 antitrypsin), member 5	-3.84	2
DLG7 ^c	Discs, large homologue 7 (<i>Drosophila</i>)	-3.84	1
ASPM ^c	Asp (abnormal spindle)-like, microcephaly associated (<i>Drosophila</i>)	-3.79	4
SPDEF ^c	SAM pointed domain-containing ets transcription factor	-3.78	1
KMO ^c	Kynurenine 3-monooxygenase (kynurenine 3-hydroxylase)	-3.78	3
CREB3L1	cAMP responsive element-binding protein 3-like 1	-3.77	2
ATP1B1 ^c	ATPase, Na+/K+ transporting, beta 1 polypeptide	-3.73	4
PECI ^c	Peroxisomal D3,D2-enoyl-CoA isomerase, transcript variant 2	-3.71	1
IDH1	Isocitrate dehydrogenase 1 (NADP+), soluble	-3.68	3
CBR3	Carbonyl reductase 3	-3.66	3
C11orf8 ^c	Chromosome 11 open reading frame 8	-3.65	1
CKB	Creatine kinase, brain	-3.61	3
ADAMTS8	A disintegrin-like and metalloprotease (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 8	-3.59	2
BIRC3	Baculoviral IAP repeat-containing 3 (BIRC3), transcript variant 1	-3.58	2
DFNB31	Deafness, autosomal recessive 31	-3.54	3
KHDRBS3	KH domain-containing, RNA-binding, signal transduction associated 3	-3.51	2
GALNT4 ^c	UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine:polypeptide N-acetylglucosaminyltransferase 4 (GalNAc-T4)	-3.50	4
TMEPAI ^c	Transmembrane, prostate androgen-induced RNA, transcript variant 1	-3.50	3
KIF4A ^c	Kinesin family member 4A	-3.50	1
KCNJ2	Potassium inwardly rectifying channel, subfamily J, member 2	-3.47	2
BARD1 ^c	BRCA1-associated RING domain 1	-3.47	2
MAP2K6 ^b	Mitogen-activated protein kinase kinase 6, transcript variant 1	-3.45	2
OFD1	Oral-facial-digital syndrome 1	-3.44	3
PLA1A ^c	Phospholipase A1 member A	-3.42	2
RAD54B	RAD54 homologue B (<i>S. cerevisiae</i>), transcript variant 1	-3.42	3
PBK ^c	PDZ-binding kinase	-3.42	2
NDRG2 ^{b,c}	NDRG family member 2, transcript variant 1	-3.40	2
ECM1 ^c	Extracellular matrix protein 1, transcript variant 2	-3.34	3
PRC1 ^c	Protein regulator of cytokinesis 1 (PRC1), transcript variant 1	-3.29	1
MSX1 ^c	Msh homeo box homologue 1 (<i>Drosophila</i>)	-3.26	3

Diaz-Gimeno. Customized array for endometrial receptivity. Fertil Steril 2011.

(Tablo 8 devamı)

Gene symbol	Gene name	Fold change	No. of probes
CCNB2 ^c	Cyclin B2	-3.23	3
LRRC1	Leucine-rich repeat containing 1	-3.23	3
SORD ^{b,c}	Sorbitol dehydrogenase	-3.21	5
EPHB3 ^c	EPH receptor B3	-3.20	2
TMSL8 ^c	Thymosin-like 8	-3.20	2
RASSF2 ^c	Ras association (RalGDS/AF-6) domain family 2, transcript variant 1	-3.19	1
TTC21B	mRNA for KIAA1992 protein [AB082523]	-3.17	2
OPRK1	Opioid receptor, kappa 1	-3.17	4
TMEM16A ^c	Transmembrane protein 16A	-3.13	4
CRABP2 ^c	Cellular retinoic acid-binding protein 2	-3.10	3
FLJ10719 ^c	Hypothetical protein FLJ10719	-3.10	1
PRKCQ ^c	Protein kinase C, theta	-3.08	1
CDC2 ^c	Cell division cycle 2, G1 to S and G2 to M, transcript variant 1	-3.06	2
BUB1B ^c	BUB1 budding uninhibited by benzimidazoles 1 homologue beta (yeast)	-3.05	2
STEAP4	STEAP family member 4	-3.04	2
HEY1	Hairy/enhancer-of-split related with YRPW motif 1	-3.03	3

^a Genes were validated genes by RT-PCR.

^b Genes included as gold standard receptivity biomarkers (25).

^c Genes belonging to the endometrial receptivity transcriptomic signature.

Díaz-Gimeno. Customized array for endometrial receptivity. Fertil Steril 2011.

Tablo 9:ERA Genleri İçin Kullanılan Prob Sekansları (Diaz-Gimeno, 2011)

Agilent probe sequences for the ERA genes.		
Gene name	Agilent probe	Probe sequence
ABCC3	A_23_P207507	GTAAGTGTGCTGAATGCTTTAGATGAGGAAATGATCCCCAAGTGGTGAATGACACGCCTA
ABLM3	A_01_P004704	GGCGAGATTGAAGGGCTTTTGTATTGTTGTTGGATATTTTGTTCCTATAAAAGCACA
ABLM3	A_24_P123408	TTTGACCGCAGCATGCACAAGCTCCAAAGTGGAAATGGCCGGCTGATTCTGAAGGAAGAA
ABLM3	A_23_P256205	TTTCTGGAAGAGATTGCATCTGAGGAAATTCAGGAAGGATCTTTGTAGATTGGGGGGAGA
ABLM3	A_23_P256204	TGTGTTCTCATGTAGGATGTCAGCCCTCCCTGCAACTTCTCTTTTGGCCAATGCTTTTT
ACADSB	A_24_P189516	AAGCCATTCTATAAAGAAGCGTCAATGGCCAAATCTATGCATCAGAGATTGCAGGACAA
ACADSB	A_23_P158570	CAACATCCAGTTGAACACCATTTGCAAAGCATATCGATGCAGAATACTGACGTCTATAGGA
ACADSB	A_32_P31945	AATTCAGAAATTTGGGTTTTGGTTTCAGTGATTCTCAAGAAAAAGATCTCTTGCCCATTAAG
ACTA2	A_23_P150053	ATCATGAAGTGTGATATTGACATCAGGAAGGACCTCTATGCTAACAAATGCTCTATCAGGG
ACTA2	A_01_P006531	ACCGCAAATGCTCTCTAAACACTTTCCCGCTCCTCTCTGTCTCTAGCACACAAGTGTGAA
ADAMTS1	A_23_P342275	ACCTCTGAGCAGTGATATAGCATAATAAAGCCCCGGGCATTATTATTATTATTTCTTTTG
ADAMTS1	A_23_P211039	TATGGGGGTAGATAGAAAAGAGTTGAATCATCAGAGTAAAGTGCAGATTGCAAAATTTGA
ADAMTS1	A_01_P013378	CTTTATAAGTATTGGTTTGGGTGTTCTTCCAAGAAGGACTATAGTTAGTAATAAATGCC
ADAMTS8	A_01_P016559	GAAGAGGAGAGGGGATGGGGCGACAGATCCTATCATCACTGTCCAGTGGAGTGGACCTT
ADAMTS8	A_23_P86956	CACCAATTATGGCTACAATGACATTGTACCATCCAGCTGGTGCCCAATATATTGACGT
ADRA2A	A_23_P138706	ATCATGTCAATTGATGAAGTCCAAAGTCAGGGGAGGAGGGCAGAGACTTTGTGTTACAT
ADRA2A	A_01_P002991	ACTACAAGGACATGGCTCACAAAAGGTTAATGGATGGTTACCTAGAGATTACCTAGCCCC
AGR2	A_23_P31407	CTCCTCAATCTGGTTTATGAAACAATGACAAACACCTTTCTCCTGATGGCCAGTATGTC
ALPL	A_01_P005774	TTTTTCTCTTTTGGTGGTGGTTAAAGGGAACACAAAACATTTAAATAAACTTTCCA
ALPL	A_23_P97043	TCCTCGGAAGACACTCTGACCGTGGTCACTGCGGACCATCCACGCTCTTCACATTTGGT
ALPL	A_24_P353619	GCTACAAGGTGGTGGGCGGTGAACGAGAGAATGTCTCCATGGTGGACTATGCTCACAACA
ALPL	A_23_P97046	ACCTGGAAGAGCTTCAAACCGAGATACAAGCACTCCCACTTCATCTGGAACCGCACGGAA
AMIGO2	A_23_P14083	TCCTAGCTTTTAGCACTATTGGTAATTTGAGAGTAGGCCCAAAGGTGATATTGACTCCCAT
ANG	A_23_P428738	GGCCCAAAGAAAGAGCTACCTGGACCTTTTGTCTCTGTTGACAACATGTTAATAAAT
ANG	A_01_P018201	AGAGCTACCTGGACCTTTTGTCTCTGTTCTGACAAACATGTTAATAAATAAAATGTCAC
ANK3	A_23_P202269	GTGTCTATTAGGTTAATAAGGCTGCTGTGTTTAAAGGGCATTTTTATTGGGTTTTGG
ANK3	A_23_P301530	CTCGTAACAGCGAACGGTCAGTCAAGGGATCATAAGTTTTACTGCCAGTATTGAGAAAT
ANK3	A_24_P162173	ACTTTTATTCTTTCAAAGAAAATAGACTGCCATTTTCCATCAAGATTAGAGACACCGACC
ANK3	A_01_P007944	ATCAGCATTCATTGACACATAGCTCTAATGACATATGTATGAAAAACCATACACTGGATG
ANK3	A_32_P33304	TGTTGGAATACCGGCGGTGATCTGTCTTTATAAACTCACCTGATTAAAGGAAAGATGA
ANK3	A_32_P33309	AGCACCGTAAATGGACTTTGGTCTCAATGCTTTGACTCTTTGCCGTGGTTTGGATGTT
ANXA4	A_23_P16976	AATTAACACGCCTACAGCTGCCTCCTAGAATATAGACTGTCTGTATTATTACCTAT
AOX1	A_01_P009551	CTTTCTGCTGTACCTTCGTCTTGTGCAAGTGAATATAGACACTGTATCTAAGTGGGACC
AOX1	A_23_P154037	TTGGTTTCTCTAGGGTGATATTCGTCACTACTGTCTCTTCAATCCATCCAGCTAAAT
AQP3	A_23_P112481	CTGTCCATCTGTGCATAAGGAGAGGAAAGTTCCAGGGTGTGTATGTTTCAGGGGCTTCA
AQP3	A_23_P112482	AATTTGGGTCAATACATCTTTTGTCTCCCAAGGGAAGAGAATGGGCAGCAGGTATGTGT
ARG2	A_23_P128728	TTTGGTCAGACAAGAGAAGGAGGGCATATTGTCTATGACCAACTCTACTCCAGTTCA
ARHGDIB	A_23_P151075	TCAGGTTCCAGTAGTTCAATCTAATGCCTAGATTCTTTTGTGGTTGTTGCTGGCCCAATG
ARHGDIB	A_01_P018222	CTAGTCACATCCCTGCCAGATGGAGTTCTTTTGTGAGAGACACTGTAAACAACACA
ARID5B	A_23_P97871	AAGACTGGCAACAGATGGCAAGGGATGCCCTCTTTTCTATAAACTCTCCAAGGTTCA
ARID5B	A_01_P007755	TGGTGCATGAATTTCTCAAGTACTGTATTTCACTGTGTGGTGTGTCTGATGGAATTTTCG
ARID5B	A_32_P18440	GAGCACTTAAAGTCCAGTGTTGGCTGTTAGTGATTTGATATTCTGCCTGTCTCCTCATG
ARID5B	A_24_P170667	AGAACGAATACCCTATTAGGTTTTAAACAGATTAACTTTGGACTATGTTTCAAGCTGC
ARID5B	A_24_P944437	ATGTAGAGATCCAGTGTTAAGAGTTCATTGCTTCAATTAATTATTACCTTCCTGTGG
ARID5B	A_01_P007754	ATCAGGGCATATACAAAAGGGTTTGTAAAACTCGATGTTAACTTTACAACCTTTCTGACC
ARNSE4	A_23_P205531	GGTTAGATGCCACCATGTAGGGATTATCGCGAGTGGTGACCTTACACTTACTCCTTAAA
ARNSE4	A_01_P017372	GCTTTTCTGTAATAAGCTTCCTTTTATAATAGTGCCTGAGCTTACCTCTACATCCATTA
ASPM	A_23_P52017	ATCACAAATCCCCTGCAAGCTATTCAAATGGTGATGGATACGCTTGGCATTCTTATTAG
ASPM	A_32_P231556	TCTTTGGAAGATAACAGTGATGTCACAGGGTTGGCTATGTTTATTCTGAATCGCTACTT
ASPM	A_24_P911179	AGGCCGAGTAAGAGAGATTATGACATTTCTTGTAATGATGTTCTGAAACACCAAGCTAT
ASPM	A_01_P018684	ATCACAAATCCCCTGCAAGCCATTCAAATGGTGATGGATACACTTGGCATTCTTATTAG
ASS1	A_01_P018905	GTGGGGGGCAGCTGCGGTGGGGAGCTATAAAATGACAATTAAGATACACTAGTCTTTT
ASS1	A_23_P31922	ATTGTTGTGATAATTGTAATTGTGACTGTTCTCCCCGGCTGGCAGCGTAGTGGGGCTG
ASS1	A_23_P31921	TCCCTGGAGGATGCCTGAATTTCTACAACCGTTCAAGGGCCGCAATGACCTGATGGAGTA
ASS1	A_32_P13102	TGTGAAGGTGACCACGTCAGGATGGCACCACCCACAGACCTCCTTGAGGCTCTTCAT
ATP1B1	A_01_P014301	AATAATTGCCAGGAGTACAGTGCTCTTGTTGATCTTGATTACGTGAGTTAAACAATG
ATP1B1	A_23_P146943	AACTGTCATACGTATGGGACCTACACTTAATCTCTATGCTTTACACTAGCTTCTGCAATT
ATP1B1	A_23_P62932	AATAATTGCCAGGAGTACAGTGCTCTTGTTGATCTTGATTACGTGAGTTAAACAACG
ATP1B1	A_01_P010458	TGGGTGGGGGTTGTCATGGGGGAAGTCCCTTTAAATTTAAGTGACACTACAGAAAAA

Diaz-Gimeno. Customized array for endometrial receptivity. Fertil Steril 2011.

(Tablo 9 devamı)

Gene name	Agilent probe	Probe sequence
ATP6V0E2L	A_23_P61960	TGAAGCAGAGAAACATTACACACAAAAAGCAACATAGTCATGTGGGTCCAGATGGCCTC
ATP6V0E2L	A_23_P61956	ATGTGGGTCCAGATGGCCTCAGTCCTAGATGTTGGCACCCCTTTGCTGTCTCCTCAGAG
ATP6V1A	A_24_P396994	TATGCTCAGATATTCATCGTAAGTCTCCCTTACCTGTTACAGAGTTTCAGATCGGTAC
ATP6V1A	A_23_P211965	TTTGCTCAGGTGTACCCTTTCTCATCTCTATTAATTGTAACAGGACTACTGCATGT
ATP6V1A	A_01_P010392	GTAGAGGAAAGGGTGTGTGAACATGGCTAACAATCTCAAATACCCAAATTGTGATAGCAT
BARD1	A_23_P67771	TTGATGGATGCTACTTCTATTTGTGGGGAACCTTCAAACACCATCCAAAGGACAACCTTA
BARD1	A_01_P005782	GCACGGTTTGTGAGAGCCAGTCATTGTGCTGTTTTAATTTTTCACATTTTACAAATA
BCL6	A_23_P57856	CTGCGTTAAAGGCTCGATTTTGTATCTGCAGGCAGACACGGATCTGAGAATCTTTATTGA
BCL6	A_01_P001583	TTTGGCTGTGTCTAACTGCATCACCGCGTTGTAATATAGCTGTACAAATATCAGAAT
BIRC3	A_01_P001085	ATCAGCGTCTTATACATTGAAGGTGTGCATATATGTTGAATGACATTTTAGGGACATGGT
BIRC3	A_23_P98350	TCCTATACATCGAAGGTGTGCATATATGTTGAATGACATTTTAGGGACATGGTGTITTTA
BUB1B	A_01_P000082	CTAAACAGGCTCATTACAAATGGTTACCTTGTTATTTAACCCATTGTCTCTACTTTTCC
BUB1B	A_23_P163481	CACAGTGTCTGTTCTTGGGGAGCTTGCAGCAGAAATGAATGGGGATTAAATTTTATAGCATT
C10orf10	A_24_P329795	TGTGTTTTCTCTGGAGATAGAATGTAACCATATTTAAAGGAAAAAGTTTCAGACAAGCA
C10orf10	A_23_P35597	AAGACCACCGCAGGATGGGCAGCAGAGCTCTGACCTAAGAAGCTGGACTTTTGGGCAGTC
C10orf10	A_23_P35595	CGCCCCAGCAGTGTCTCAGAACACTCTACTCGCACCTCCCGGTGATCCATGAACCTCTGA
C10orf3	A_01_P003476	GTAACCAAAAACTTTTAAATTTCTCAGGTTTTCTAACATGCTTACCCTGGGCTACTG
C11orf8	A_01_P012231	TCGCTAGCACAAAATATTGTCGCTAATAGTCATTTCTGTTTTCCATTGTAATGCTGTT
C14orf161	A_23_P77041	ACACACGCTTATTGCCGTGGCAACAGCGGTAGTGCTAGGGGGATTAAATTTTATAGCATT
C14orf161	A_23_P77043	TCAACTTAAGCATAAAGGGCTCTGAACCTTTCCACTTTAGAGTGACCGTCAATTTAGGAG
C3	A_01_P000840	ATGCCAGGACCTCGGCACCTTCACTGAGAACATGGTTGTCTTTGGTGCCCCAAGTACC
C3	A_23_P101407	GTGCCGCTGTGCTGAGGAGAATTGCTTCATACAAAAGTCGGATGACAAGGTACCCCTGGA
C3	A_23_P101400	ATGCCAAGACGAAGAGAACCAGAAACAATGCCAGGACCTCGGCGCCTTACCAGAGAGCAT
C4,4 ^a	A_01_P000020	ACCGTGCTTATGCCTGTGTGTGATCAGTTCTGGCACACAGATGCCTCAATAAAGATT
C4BPA	A_01_P005981	CCTCTTGCAAAATCAATACAGATCAGTTTAGCAAAATCTACTGTCAATTTGGCAGTGATATT
C4BPA	A_23_P97541	TTCTCAAAAGAAGGAGGAAAAAGGTGCTTGTGCTGGCTTGCCTCTTGAATTCATACAGAT
CALB2	A_23_P21092	GCTGGATGCCCTTTTGAAGGATCTGTACGAGAAAAACAAAAGGAATGAATATTCACA
CAPN6	A_23_P217570	GTAGTACTTAGCCTACCTAGACCAGCAAGCATTCATTTTTAGCTCGCTCATTTTTACCA
CAPN6	A_01_P018103	CTTCTGCAGTGCCTTCACTACACTGCCTTACATAAACCAAAATCACAATAAAGTTTCATATT
CBR3	A_23_P40453	GTGGTGAATATCAGTAGTTTGCAGTGTTAAGGGCTTTTGAAGTGCAGTGAAGATCTG
CBR3	A_24_P934477	CAGGTGATGAGGTTTCATTATCGGCAGTAACCTGTTGCACATGTTCTAGTGGCAAAAAA
CBR3	A_23_P40445	TTGGTCCATGACAAAGTTGTGCAAACTGGTAACGCTGCTTCGGAGCTTGTGCTTAA
CCNB2	A_32_P72822	TGTGTAGTTAAGCACCAACAGCAGAGAGAAGTACACTACCAACCAAGCCTTGTGA
CCNB2	A_23_P65757	TTGATTTGTACATAGTCTCTGGTCTATCTCATGAAACCTCTTCTCAGACCAGTTTCT
CCNB2	A_01_P000086	AGTCTCTGGTCTATCTCATGAAACCTCTTCTCAGACCAATTTTCTAAATATATATTGAG
CD7	A_23_P118862	GGCAGAGGACGGGAGGAGACAGTCCCCACCCAGCCGTACCAGAAATAAGGCTTCTGT
CD7	A_01_P019708	CATGTCCCGCAGCCGCTGCAACAGCTGTCTCCCCCAACCAAGTACCAGTGACCCAGTGG
CD7	A_23_P431815	GACAACCTGACTATCACCATGCACCGCCTGCAGCTGTGGACACTGGCACCTACACCTGC
CDA	A_01_P001621	ATCAGCCTCCCAAGGTTCTGTCTGTCCGAGCAACTTTTCTAATTATAAACATCACAG
CDA	A_23_P34597	AGAATGCCACTGCCTGTAAACAGCCACCTGGAGAACTTCATAAAGATGTCTCACAGCCCT
CDC2	A_23_P138507	CCCATGTCAAAAATTGGATGAAATGGCTTGGATTGCTCTCGAAAAATGTTAATCTATG
CDC2	A_01_P011602	TATCAAACTTAAGCTGTACTTCTCTTAATTTCAAAAGTATAACTTAAAAATGTAAT
CDC20	A_23_P149195	ATCCACCAAGGCATCCGCTGAAGACCAACCCATCACCTCAGTTGTTTTTATTTTCTAA
CDC20	A_01_P005979	CCGCTGAAGACTAACCCATCACCTCAGTTGTTTTTATTTTCTAATAAAGTCATGTCTC
CDC20	A_23_P149200	GGTAATGATAACTTGGTCAATGTGTGGCCTAGTGCTCCTGGAGAGGGTGGCTGGGTTCT
CENPE	A_23_P253524	CTGAGTGCAAAACTCAGTAGACTCCTCTTTGTCACTTCTCTGGAGATCCAGCATTCTTA
CENPE	A_01_P006340	GGCTTTACTTTGCCACTAGAGTTGAAATATAAGGGAACAGGAAATGAATGCATTGTGGTA
CES1	A_23_P206733	AGCTGAAGAGCTTCAAGTGAAGGAATTTCCACACTGTCCCCTACATGTGCGGAATTAA
CFD / DF	A_01_P001685	AGCAATAAAGTCACTCCACTCCTGCATCTGGTTGGTCTTTATTGAGCACCTACTATATGCA
CFD / DF	A_32_P540234	GAGCAATGAAGTCATCCACTCCTGCATCTGGTTGGTCTTTATTGAGCACCTACTATATGC
CKB	A_23_P25674	AACCTGGGCAAGCATGAGAAGTTCTCGGAGGTGCTTAAGCGGCTGCCACTTCAGAAGCGA
CKB	A_24_P61537	AGAAATGAAGCCCGGCCACACCCGACACCCAGCCCTGCTGCTTCTTAATTTATGCTGG
CKB	A_01_P017811	CTAACTTATTGCTGGGCGAGTCCCAACATGCACCCCTGATGTTGCGCGCTGGCGAGCC
CLDN10	A_01_P007324	GTAAGAAACTGTCTGATATGAATCACAACATGGATGAATGATGATTTTCTGAAAGTGTG
CLDN10	A_23_P48350	AAAGTATGAATTAGGAGCCGCTCTGTTTATTGGATGGGAGGAGCCTCACTGTGCATAAT
CLDN4	A_23_P19944	GGAAGTCTGGGGTTTTCTCTCTCTTTGTGGTTCTGTTTTGTAATTAAGAAGA
CLDN4	A_24_P115183	AACATCATCAAGACTTCTACAATCCGCTGGTGGCCTCCGGGCAGAAAGCGGGAGATGGGT
CLDN4	A_01_P000670	GATGGCTCAACCGTGACTTTGGGCTGCTTGCATCGGTGTTGGCCACTGTCCCATTTA
CLU	A_23_P215918	TCCAGGAAGAACCCTAAATTTATGGAGACCGTGGCGGAGAAAGCGTGCAGGAATACCGC
CLU	A_23_P215913	CGCTGAGAGGTTGACCAGGAAATACAACGAGCTGCTAAAGTCTACCACTGGAAGATGCT

Diaz-Gimeno. Customized array for endometrial receptivity. Fertil Steril 2011.

(Tablo 9 devamı)

Gene name	Agilent probe	Probe sequence
COBL	A_23_P313623	GTCTACAGGCCAAAATGCGCACAGTTGATTTTCGGTGTGTTCTGTATAACGGCTTGAAA
COBL	A_32_P86173	GTATTTGGCCACCCAGCATTTTTGGGCCGAAGAAAAATTCAAACCTGTTGTCCAGAGAC
COL16A1	A_01_P003861	AAACCATGAAGGGGCCCTTTTGGCTGAAATCACCACCTGCCCTTGGATGAAGGACTCCGTT
COL16A1	A_23_P160318	TGGATGAAAGACTCCGTTGGGAATAAATGGCCAAAGCTTATAGGACTCTGTGACAGGTTG
COMP	A_24_P264943	TTACCGCTGCAATGACACCATCCCAGAGGACTATGAGACCCATCAGCTCGCGGAAGCCTA
COMP	A_23_P90436	GCTGCTGTGGAAGGACCCGCGAAACGTGGGTTGGAAGGACAAGAAGTCCTATCGTTGGTT
CORO1A	A_23_P106761	TATCTCTCCATGTTTCAGTCCCAAGGAGTCCCAGCGGGGCATGGGCTACATGCCCAAACGT
COTL1	A_23_P83620	TTTCTTTGATCTTCTTTTCTTTTCTCCCCCTCTTTTTGTTCTAAAGAAAAGTCATTTT
COTL1	A_24_P416131	GGATCGTTTTGTTTTGTTTTAAAGAAAGGTGAGATTGGCTTGGTTCTTCATGAGCACAT
COTL1	A_32_P158385	AGAGCTATATCAAAATGTGCTCATGAAGAACCAAGCCAATCTCACCTTTCTTAAAAACAA
COTL1	A_23_P3866	TCATGAGCACATTTGATATAGCTCTTTTTCTGTTTTCTTCTGCTCATTTTCGTTTTGGGGA
COTL1	A_23_P83624	AGACCCTGGTGAAGGAGGTCGTACAGAATTCGCTAAGGAGTTTGTGATCAGTGATCGGA
CP	A_01_P014841	AACAATGTATGTGAAGGTGTAATAAGAAATGTTACTTTAGAAATGACTATAACATTAAAA
CP	A_23_P414793	TCACGGCCATAGCTTCCAATAACAAGCACAGGGGAGTTTATAGTTCTGATGCTTTTGACAT
CRABP2	A_23_P405064	CCCAACTTCTCTGGCAACTGGAATAATCATCCGATCGGAAACCTCGAGGAATTGCTCAAA
CRABP2	A_01_P005286	TGAGGGCCTGAGCAGGAAGAGACTGGCCCTCTGGCTTCTACACTTTGCTCCGTGATGCTAT
CRABP2	A_23_P115064	CCCTACACCAACAAAGAGGAATGGCTGCAAGAGCCCAGATCACCCATTCCGGGTCACTC
CREB3L1	A_01_P003175	CGTTCAGGAGAAAAAGGCTCTACTTCCAGCCTTTCCTTGCCCTGACATCTGGACTCTT
CREB3L1	A_23_P150407	TTCCGCCCTCCCTTGTTTTATATTTTATGAAGTTAGTGCGGGCTTGTGCTCCCTGGCC
CRISP3	A_23_P419760	ATAACAACAACCTTTGGATTTTTATATATAAACTTTGTGATTTTAAATTTACTGAATTTAAT
CSRP2	A_01_P010473	CTGTACTTGGATAGGCTGGCTAACTTGTAGGAAGAGAGCACTGTATCGTATCCTTTTGCT
CSRP2	A_23_P44724	TGTACTTGGATAGGCTGGCTAACTCGTAGGAAGAGAGCACTGTATGGTATCCTTTTGCTT
CTNNA2	A_24_P33477	CTTATCCAGGCAGCTAAAAACCTGATGAATGCTGTTGTCCTCACGGTGAAAGCATCCTAT
CTNNA2	A_32_P14986	ATAGGTGTAGCTTGGAGTGCTGGTATCTAATATACCAATTGATTCTACTAACTCAAA
CTNNA2	A_23_P84736	GTGAAAAATCTGGAAGTGTAATGGTAGAACATAAACTTGTATTGCTCTGTTTCAGTGC
CTSW	A_24_P396167	GACTTCATCATGCTGCAGAACACGAGCACAGAATTGCGCAGTACCTGGCCACTTATGGC
CTSW	A_23_P13031	TGACCATCAACATGAAGCCCTTCAGCTATACCGGAAGAGGTGTGATCAAGGCCACACCCA
CTSW	A_23_P13027	TAGAGACCTGTGGCGCATCAGTTTCTGGGATTTTGTGGACGTCTCCGTGCATGAAGTGC
CXCL13	A_23_P121692	GGCGGGGCCGGGGGACTCTGGTATCTAATTCCTTAATGATTCTCTATAAATCTAATGACA
CXCL13	A_01_P003023	AAATTTGCTGTCTAAGATTAATAGCATTCAAAGATCCCAGACTTCATAGAATACTCAGG
CXCL13	A_23_P121695	CAAGAGGCAAAGGAATCCATGTAGTAGATATCCTCTGCTTAAAAACTCACTACGGAGGAG
CXCL14	A_01_P019786	CGTACATGTGAGAACCATTAGCATTGCATGCAGGTTTCATATTCTTTCTAAGATGGAAA
CXCL14	A_23_P213745	GTGGTACAACGCCTGGAACGAGAAGCGCAGGGTCTACGAAGAATAGGGTGAAAAACCTCA
CYBRD1	A_24_P345451	CCCTCATTTTTTGGATAGTCACCCAGACCGCAATGGAACGTCCTAAGGAGCCAAATTTCTA
CYBRD1	A_01_P005800	TTAGATAACTCCAGCAGAAAACTGTAAGTGTATGCTTTCAGGAAAAATGTAGAAGAAAGA
CYBRD1	A_23_P209564	CTTCCTGTGCTGCTTGTGTCAAATGGAACCTGCCCTCTAAGACACTTTCTTTCTTTACT
CYP2J2	A_23_P103486	CACGTGTTCTGAAACCACTGGTGTCTGCTCAGATGTGTTGGGACAAAATGAAAGTGACTT
CYP3A5	A_24_P916916	ATGTGGCTCCCTCCTGCTGTCTACAGTCACAACATGGAGTTTGTCTTTTCTCTGACAG
CYP3A5	A_23_P8807	AGGATTTCTACTTTGGTCTTCAAGAAAGCTGTGCCCCAGAACACCAGAGATTTCAACTTA
CYP3A5	A_23_P8801	TTCAAGAGATGGAACCCTAAGTGGAAGATGAGTTATTCTAAGGATTTCTACTTTGGCTT
DDX52	A_32_P153423	AGTACACCTTGGAGTTTTTTCGAAATATGGGTTGGGTTTTTGGGCTCTTGGTTGATTTAA
DDX52	A_23_P118660	GTTTATGCTAAAAATAACACCAAAATGTGGTGAACCTTAAGGACTTTTCCCTTCAAGT
DDX52	A_24_P1929	TTCACTGAGGATGATAAGCCATTATTAAGAAGCGTTGCTAATGTTATACAGCAGGCTGGG
DEFB1	A_01_P010027	ACTTTTTATAAGCATTCTTTTATAAAGGAAAATTGTTTTGAAGTATACCTCCTTTGGG
DEFB1	A_23_P71480	GCACCTGTTACAGAGGGAAGGCCAAGTGCTGCAAGTGAGCTGAGAGTGACCAGAAGAAAT
DEPDC6	A_23_P60166	GGGGGTAGTTAGGGAGAGACTACATGAAATGGTGTGCCCTATTTTCTTTCTGATCCTAA
DFNB31	A_01_P000551	CTCTGCACCCCGAGCTATCCAGAGGCCTTGCAGGTGACCAGCAGTGTCATTGTATTTA
DFNB31	A_24_P376129	TGTGTAGTGTATGTTATAATACAGGCTAAGCTGCCACAATAAAGAGCTTAAATACTGTG
DFNB31	A_23_P83351	AGATGGGGCCAAACAAACCGCCTGGACTTCTGGAGCCACGTCCTACTCTGGTCCGTGTGAA
DHRS3	A_23_P33759	AGGCAGGAAAAACAGCCAGAAGCCACCTTGACACTTTTGAACATTTCAGTTCTGTAGAGT
DKK1	A_23_P24129	AATAACACCTTCCAAAAACCTGGAGTGTAAGAGCTTTGTTTCTTTATGGAACCTCCCTGT
DLG7	A_23_P88331	ATCCATTTACTCAGCTGGAGAGGAGACATCAAGAACATGCCAGACACATTTCTTTTGGTG
DPP4	A_24_P97104	AGTCATGAGCAGAGCTGAAAATTTTAAACAAGTTGAGTACCTCCTTATTCATGGAACAGC
DPP4	A_23_P39885	GTGCCAGTTATGGCTATAGGTGCTACAAAACACAGCAAGGGTGATGGGAAAGCATTGTA
DPP4	A_01_P008447	AAATCATTTCCGCATCAGCTGCTGAAACAACAAATAGGAATTGTTTTATGGAAGCTTTG
DUOX1	A_23_P54291	AGTCTAACACCACAACCTTTTACCCCAAGGTTTTAAGCACGTTCTTTTCATCAGACCTG
DUOX1	A_24_P316586	AAAGCAAAGGAGTGAACCTTCTAATGCTGTAATTTTCAGACTCACATGCTGCGCAGATGGA
ECM1	A_23_P160559	GATGAACAGGTCAACTGCTTCAACATCAATTATCTGAGGAACGTGGCTCTAGTGTCTGGA
ECM1	A_01_P019449	TGAGGGTCAAATGGGGGGAACCCACCCCTACCCACCCCTTTGAACACTCATTACAGTA
ECM1	A_23_P149180	GAACAGAAGGAAGGAATGCCAGCTCCATTTGGGGACCAGACCATCCAGAACCTGAGTCC

Díaz-Gimeno. Customized array for endometrial receptivity. Fertil Steril 2011.

(Tablo 9 devamı)

Gene name	Agilent probe	Probe sequence
EDN3	A_01_P007491	CATTGCGCAAACTCAGAAAGTACTGCCAAAAGCCTAATAAAAAATCTAAAGTTTGCTC
EDN3	A_01_P017090	CATTGCGCAAACTCAGAAAGTACTGCCAAAAGCCTAATAAAAAATCTAAAGTTTGCTC
EDN3	A_01_P013980	CATTGCGCAAACTCAGAAAGTACTGCCAAAAGCCTAATAAAAAATCTAAAGTTTGCTC
EDN3	A_23_P17438	AAGTTATTACAGGTATAAAAGTATGACCTATCATGAGGAAATGAAAGTGGCTGATTTC
EDNRB	A_01_P010992	CAGAAAGAAAGAGCAATAATAATTAATTCACATGCCATGTGGATTCTATTATATAATCAC
EDNRB	A_23_P2831	GCTTCACTGAATTCCTGCATTAACCAATTGCTCTGTATTGGTGAGCAAAAGATTCAAA
EDNRB	A_24_P330263	GTAACCAAAACCAACAATGTGGCCAGAAAGAAAGAGCAATAATAATTAATTCACACAC
EDNRB	A_01_P015376	TGTGACAAGTGGACACTATTTATGTTAAATATACAATCATCAAGGAAGTATGAAGTTATT
EFEMP1	A_23_P501007	AGGCAGCCATCATAACCATTTGAATAGCATGCAAGGGTAAGAATGAGTTTTAACTGCTTT
EFEMP1	A_01_P017336	GGAGGCAGCCATCATAACCATTTGAATAGCATGCAAGGGTAAGAATGAGTTTTAACTGCT
EFNA1	A_01_P016340	GGAACCACTCCACCAACAGGCACAAGCTGTACCTAGCAGCCTCAAAACGGGTGAGTATT
EFNA1	A_23_P254512	TAAAGGGCAGGGCCACGTGTATAGTATCTGTATATAAGTTGCTGTGTCTGTCTGTAT
EFNA1	A_23_P113005	ATGGAGAAAGAGTGGAGACAGTCCTTTCCACCATTCCTGCCCTTTAAGCCAAAGAACCA
EMCN	A_23_P382065	AGTTTTCCGGGCCAAGAATTTTATCCATGAAGACTTTCCTACTTTCTCGGTGTCTTAT
ENPEP	A_23_P333605	TGTATGGATTAGCATCAGTGAAGAACGTTACTCTTTGTCAAGGTAATTTGATTGTCTCA
ENPEP	A_23_P144596	TTGTGAATCTATTGTTTCTCCTCTGAAGCATTTGGTGGCCTAATTTACAAGCACGATGGA
EPHB3	A_23_P259220	AGATTACACAACCTTCACGACAGTTGGTGATTGGCTGGATGCCATCAAGATGGGGCGGTA
EPHB3	A_23_P95060	AACTGGAGGAGGGGACTCCAGGAATGGGGAATGTGACACCACCATCCTGAAGCCAGCTT
EVC	A_23_P167051	CCAAACGAGCTGTTTATCATAACAGCGATTTTGCCTAACATTATATCATAAGCGTGTCCAAT
EVC	A_24_P60441	TTGCTCCCTGATTAAAAATGAGATATGGCTATTTGGAAGACACTGCATTTTAGCCAGTGTA
FAM59A	A_24_P370042	TAAATAGGGATAAGAGAACTCTTACTATGCAGATTACGTTTTGAATGGTGAACAGGCT
FAM59A	A_23_P66948	AACACTTGGAGGTGTGCCTTGTACGTCACTCAACAACACTCAGCAGCTGTAAAGAGAAA
FGB	A_23_P136125	GAGTTGGTGTTTCAATTTTCACTTGTGATTGCGGAGAAATTTCAATAAGGAAGAGG
FGB	A_23_P114011	GTGAATAGCAATATCCCACTAACCTTCGTGTGCTTCGTTCAATCCTGGAAAACCTGAGA
FLJ10719	A_01_P018037	TGAGCAAGGAGCTTAATGCTAAGGTCAAAAAGGAGAGTGAAAGGTTGAGAACAATTGTCT
FLJ20152	A_24_P266048	TGTGATCATCAGCAATAAAGATATAATAACTCTGTTTTCTAGCCTGTATAGAGGAGAGG
FLJ20152	A_23_P167599	ACTGAAGACTTTGAACACTTGTCTTTTGTGATTGCTTATGTCATTAGTGCCTCATGACTG
FOSL2	A_01_P009941	ACTCAGCTCTCACAGGGGTAATCATCTCAAGTGGTATTTGTAGCCAAAGTGGGAGCTATTT
FOSL2	A_23_P218555	TCCCTCATTCATCTTGAAGCAATCCCATTTCTTGAAGGCTTGGAGAAGCTCGGTTTG
FOSL2	A_23_P348121	TGGGACTGGAAGTGACCTGTACAAGTGATGCAGAAAGGAGGTTTCAAGAAAAAGGATT
FOSL2	A_23_P218553	TATTGGAAGACTTGGGTTGATCTCTTAGAAGCCATGGGACCTCCTCCTCATTCATCTTG
FOSL2	A_23_P345581	TGCTGTCACTCCGGGCACCTCGAACCTCGTCTTCACTATCCTAGCGTCTGGAGCAGGA
FXD2	A_24_P196562	TGACTATGAGACCGTTTCGAATGGGGCCGTGATCTTCTGCTGAGTGGCCTCATCGTGGG
FXD2	A_23_P161769	CTTTAGACCTTTGTCCCGCTCACTGCCAGCGCTTGGCTGAAGGAAGCTCCAGACTCAAT
GOS2	A_23_P74609	CCAACACTGTGTGAATTATCTAATGCGTCTACCATTTTGCACTAGGGAGGAAGGATAAA
GOS2	A_01_P004760	GACGCTCCCACTGTGTCAATTATCTAATACTGCTACCATTTTGCCTAGGGAGGAA
GABARAPL1	A_23_P162640	GATCTCTTACCTTTGAAAAATAGGGGTTAGGCATGAAGGTGGTGTGATTAAGAAGATTGG
GABARAPL1	A_24_P4816	GGATTGGCTTTGATAGAGGAATGGGGATGATGAAGTTTACAGTATTCCTGGGTTTAAAT
GABARAPL1	A_23_P65817	TGTGTGTCAGTCTGTGACGTGCAAGTCTTGTGTAATGAAGTCAATGCTGTGAGGCCAA
GADD45A	A_23_P23221	CCTGCCTTAAGTCAACTTATTTGTTTTGCCGGGAAAGTCGCTACATGGATCAATGGGTT
GALNT12	A_01_P005123	TTGTTCCACTCTTACGAGACTGCACCAACTCGGATCATCAGAAATGGTTCTTCAAGGAGC
GALNT12	A_23_P257731	GATTTGTGAATGATCCAGACCAACCTGAGATTTTGTCAACCTGATTAAAGTCAATGAG
GALNT12	A_23_P415652	GAGAATCAGAAGTTCATCTTGCAGGAGGATGGATCTTTTATTTACGAACAGTCCAAGAAA
GALNT4	A_24_P942370	TCCCTATACTCAAAATACTTGTGTTGAAAAAGAAATTTGTTACTTACCATTAAGTAA
GALNT4	A_01_P010093	ACTTTTCTAGGATGAAGACAGCTTATTTTAAAGTTGATGGTCTTAGTTGGTTAGGGTC
GALNT4	A_23_P413576	GGTATTTGAAAAAGCTTTTCTCAATTTACATGTTCCAGAGGATAGACCAGGCTGGCATG
GALNT4	A_23_P116922	AAAGCTGGGGTTTCAATTTGGTATATCACACTGAACTGGGTACCCAGAGTGCCTGCTGTT
GAS1	A_01_P005076	CTTGGGGACAGATAGAGGGGATGGTTGGGGATACTCCCAAACTTTTCAAGTCAACTT
GAS1	A_23_P83134	GGATTAAGGGTCCAAAAATGCTGATCTAAGGGGTTGCCATGGTGTGAAACATGCAACTT
GAST	A_23_P159190	ATGGATGGATGGACTTCGGCCGCCGAGTGTGAGGATGAGAATAACAATCCTAGAACC
GAST	A_23_P159191	AGCCTATGGATGGATGGACTTCGGCCGCCGAGTGTGAGGATGAGAATAACAATCCTA
GBP2	A_01_P012911	GCTGAAGTGTGGTGAATATGATGAAATCTGATGAGACCAACAAGCCATGGGGCACAGT
GBP2	A_23_P85693	ATACAGGCCAAAGAGGTGCTGAAAAATATTTGGAGTCCAAGGAGGATGTGGCTGATGCA
GDF15	A_23_P16523	TATTGGGGTGACCTTCTTGGGGACTCGGGGGCTGGTCTGATGGAAGTGTGATTTTATTTA
GDF15	A_01_P016695	TTGGGGTGACCTTCTTGGGAAGTGGGGGGCTGGTCTGATGGAAGTGTGATTTTATTTAA
GLIPR1	A_24_P390096	AAGGGATAAACCTAAATATTTACTTGTATCATTAGAGAGGGAACATCAATGCTGGGAC
GLIPR1	A_23_P364024	CAGCTCAAGTACCCTAATTTAGTTCTTTTGGACTAATACAATTCAGGAAGAAAAAACCC
GNLY	A_23_P209954	GTGTGTAGGACGGGGAGGTACAGATGGCGCAGCTGTGCAGAAATTTATGAGGAGGTAT
GPR64	A_24_P932547	TGTGGAATTCATCCATCAATTAATCCAGCTTATAATTTCTGGTCCACATTTGATGC
GPR64	A_01_P016209	CCATAGTAATAATACACATTTCTGTGAGTGTGACTTGTCTTTGCAATATTTCTCTCTG

Diaz-Gimeno. Customized array for endometrial receptivity. Fertil Steril 2011.

(Tablo 9 devamı)

Gene name	Agilent probe	Probe sequence
GPR64	A_23_P253692	ACCCCTTTTAGTTAAGTCTTTCTACTAAGGTTCTCTTGCATATATTTCAAGTGAATGTTGG
GPR64	A_23_P253695	AGGGAACGTGCTACACTGCTATTGTTGCTACATGTATCGAGCCTTGATTGCTCCTAGTT
GPRC5C	A_32_P109029	ATGAGACCATCCTGAAAGAGCAGAAGGGTCAGAGCATGTTCTGGGAGAACAAGGCCTTTTCCATGGATGA
GPRC5C	A_32_P544510	CCTGAAAGAGCAGAAGGGTCAGAGCATGTTCTGGGAGAACAAGGCCTTTTCCATGGATGA
GPRC5C	A_23_P38167	TCCAGCCAAATAGTGTCTCGGGGTGGTGGCTGGGCAGCGCCTATGTTTCTCTGGAGATT
GPRC5C	A_23_P346673	GCAGGAACAGGTGTCCATGACCCTGATTACCTGGATCTCACAGGTTCTGGGAATGCAATA
GPRC5C	A_23_P346670	GGGCCTGCTGTGGCTATTCCAACATCTCTGGTCAGGGCCTGGAAGTACCTTAGGACACAT
GPRC5C	A_01_P006986	AGGCCTGGATCTTGCTCCTCTGTGAGGAACAAGGGTGCCTAATAAAAAACATTTCTGCTTT
GPX3	A_23_P133474	TGGGTGTGGGTGCATGTGGGTGTTACACACATGCCTACAGGTATGCGTGATTGTGTGTG
GPX3	A_23_P133475	CACTCAAGGCCCCAGCCTGGCACAATGGATGCATACAGTTCTGTGTACTGCCAGGCATG
GREM2	A_23_P329821	TCGTTGGGAAATTGATGACCGGAACTAGAAAGCCCTATAATGTGGAATATGCATATGT
GREM2	A_23_P329822	CTGACGTTACTAAGCATTGTCAGCACAAATGTAGAAATTGGCTTGGGATGGATAGGTATAGG
GREM2	A_24_P40626	GCAACACGAGCACACTCTCTCGAACCCAATTGTGGGTGTAGCAATGAAAGCAATATGA
GREM2	A_23_P97181	AAGTCCACTGTTAGTCTCTCCGTTAGCACCAGGGACACACTTGTCTGAGTTTGTTCAT
GREM2	A_01_P017852	CTCCTTCTGGGGTTATCGTATGTACAAAGTTTACCTTATAATGGCTCAAAATTGTATTTA
GZMA	A_23_P133445	GAATGAATATGTTTGTGCTGGAAGCCTCCGAGGTGGAAGGAACTCGTGCAATGGAGATT
HABP2	A_01_P014820	AAATTAGGCGCCTGTTTGTGCTGCATTTACACTTCTTTAGAGCTAGCTGACCTTTGGC
HABP2	A_23_P1173	AACCCAAGGAATGATGGAATCAACACAACATAGTATGTTTGTCTTCTTACCCAATTGTA
HAL	A_23_P61643	TTCTGCACAAGAAATCCACCAAAATCCCGAGTCTGAGGACCTTTAATGGGCTTTGCAT
HAL	A_23_P61637	AGATCAATCCATTGTATCATTGAGTCTTCTAAAGCCTACGTTGGTGTAGGCTGATGGCAG
HAL	A_01_P003831	CCAGGTATTTTCAAGTGTAGGAGTTTCTTTCTTAACAATTTCAACAGGCCACTCACTC
HAL	A_32_P502420	GCAACAGATAATCCTATGGTCTTTGCCAATAGGGGAGAGACAATTTCTGGAGGAACTTC
HAND2	A_23_P7154	TTGGGGTCCGTTATCTAGTGTCTATCCATTCATCTGTGGTCTGTTCCCTCTTTGAAGATGTTT
HAND2	A_23_P373521	TCTGAGGACTCCTTGCATTTGGAATCATCCGTTTATTTATGTGCAATTTCTTCCCTC
HEY1	A_23_P157659	ATAGGTTTGTACTGTGCCTAATTTACTTTGTAAACCAGAATGATTCCGTTTTTGCCTCAC
HEY1	A_01_P001077	AAACGACCTCCACTGAACGTGGGTTTGACCTCTGTTGTACTGATGTGTCGTGACTAAATAA
HEY1	A_32_P83845	GGGCTATAAAATATCATTTTTCAGGTTTATTTCTTTAGCAGGTGTAGTTAAACGACCTCC
HEY2	A_01_P012352	TAAAGATAAGAGACACAACATGTATTATGCACCTTCATTTCTCTACTGTGTGGAGAAAGC
HEY2	A_23_P168351	AAAGGAGAGGGATTATAGAGAAAAGGCGTCGGGATCGGATAAATAACAGTTTATCTGAGT
HEY2	A_24_P363408	AAGCTCTTTGTCAAGTTAGTGATTGCATTTGATCCCAAAACAAGATGAATGTATGCAATG
HEY2	A_23_P168354	TACTCGGGGCAAAGTACTAGCTCTGTGATTAGATTGAATTTCTCAACACAACATCTCAG
HLA-DOB	A_32_P477383	TTCCAGTCCCAATCATTTACTTTTCTGTGGTCCAGCCCTACTCCTATAAGTCATGATCT
HLA-DOB	A_24_P911788	GGTAGGGAGGCAGGAAGAGGGAACATTGTGCTTTGTTAGGATCCTTATTGTGTGATC
HLA-DOB	A_23_P30736	CCAAATCATTTACTTTTCTGTGGTCCAGCCCTACTCCTATAAGTCATGATCTCCAAAGCT
HLA-DOB	A_32_P343332	CCAAATCATTTACTTTTCTGTGGTCCAGCCCTACTCCTATAAGTCATGATCTCCAAAGCT
HLA-DOB	A_01_P015398	TGTCTTCCAATGCAGTCTCCACAGTCTTCAGAAGACAATGCTCAGGTAGTCACTGTTT
HMHA1	A_23_P374053	GGTCTCTCGAAGCCACCGTGTGGTCTTTTACAGGCACGTTTATTTTGTGAAATAAAA
HPGD	A_24_P71904	AGACAAAGTAGTGAACATCAATGAACATCTGATAGAGATAAACTGTAATCAGGCATAAGC
HPGD	A_23_P213050	CATCATTATCAATATGTCATCTTTAGCAGGACTCATGCCGTTGACAGCAGCCGGTTTA
HPGD	A_01_P012816	CCTCTGCTCACTTTAAGAACTTTAACTGACTCCAAAAATCTCAGGAATTAACGTGTAAC
HPSE	A_23_P256107	AGTGGATGAAAACCTCGATCCTTTACCTGATTATTGGCTATCTCTCTGTTCAAGAAAT
HRASLS3	A_23_P116414	CATCAAGGGGGTCTGTTTGTGTAGAGAGTTTGGGGTTTGGTTGTGGATTTTATTGTGA
HSD11B2	A_23_P14986	TGCAGATAGTGCCCTGCAAACTAAGGAGTGACTAGGTGGGTTGGGGACCCCTCAGGAT
ID4	A_23_P59375	AAAGCCACCGGAGGAAGGAAAAAACATCGGCCAACCTAGAAACGTTTTCATTCTGTCATT
IDH1	A_32_P45009	GTTCTGGTGTGATAGATGTCCATTTTGTGAGGTAGAGCTGTGCATTAACCTGACATG
IDH1	A_23_P5376	GCACAGGGAAGTTCTGGTGTGATAGATATCCCGTTTTGTGAGGTAGAGCTGTGCATTAAC
IDH1	A_01_P006229	GCACAGGGAAGTTCTGGTGTGATAGATATCCCGTTTTGTGAGGTAGAGCTGTGCATTAAC
IER3	A_01_P015343	CGACTGTGAGATTGCCAGTATGTTCTGTGAACACAAATAAACTTGATTACTGTCTGC
IER3	A_23_P42257	TGTGAGATGTTCCCTGCTGTAAATGCAGGTCTCTGGTATTTATTGAGCTTTGTGGGA
IER3	A_01_P000583	CGACTGTGAGATTGCCAGTATGTTCTGTGAACACAAATAAACTTGATTACTGTCTGC
IER3	A_32_P419552	GTACGTAATATTTATTTAACTTATGCAAGGGTGTGAGATGTTCCCTGCTGTAAATGC
IGF2	A_23_P203458	GCCACAACAACCTCTTAAACTAATTGGCTTTTTAGAAACACCCACAAAAGCTCAGAA
IGF2	A_23_P421379	TGCTTCCGGACAACCTCCCGAGATACCCCGTGGGCAAGTTCTTCCAATATGACACCTGGA
IGF2	A_23_P150609	CTCAACTCAGTCTCTTAAACGCTAATTTCCGGCAAAATCCCATGCTTGGGTTTTGTCT
IGFBP1	A_23_P42869	CATGAAACACTTCTCATCATATTGTATGTAAGTAATTGCATTTCTGCTCTCCAAAGCTC
IGFBP1	A_23_P42868	TTTCTGCTCTTCCAAAGCTCCTGCGTCTGTTTTTAAAGAGCATGGAAAAACTGCGCTAG
IGFBP1	A_01_P002590	AATCAAAGCTACCTGTGGTGATGTTGCCACCGTTAAATGTACACTGGATATGTTGTTA
IL15	A_23_P29953	CTGTGTGGAACCACTGACTACTGGCTCTCATTGACTTCTTACTAAGCATAGCAACAGA
IL2RB	A_24_P203000	TTGAGGTTGTCTGAGTCTTGGGTCTATGCCTTGAAAAAGCTGAATTATTGGACAGTCTC
IL2RB	A_01_P020028	CCACAAAGTGGACGCTGCTGTATCTTCCCAACAGTGGCTTCACAGACCCACAAGAGAAG

Díaz-Gimeno. Customized array for endometrial receptivity. Fertil Steril 2011.

(Tablo 9 devamı)

Gene name	Agilent probe	Probe sequence
IL2RB	A_23_P255430	CTCCCGGATGCCTTGAGATAGAGGCCTGCCAGGTGTAACCTTACGACCCCTACTCA
IMPA2	A_01_P011439	TCCCCCAGAATATAAATCTCAGGTAATAAGGCTTTAGAAGTGTGATAAAGCGGATCGT
IMPA2	A_23_P50081	TAGCTGTTTCTCTCTTAAATCTCACGTAGCCTTTTTCAGGTTAGTACGTGTTCTTCTGTC
INDO	A_23_P112026	ATCTGCAAATCGTGACTAAGTACATCCTGATTCTCTGCAAGCCAGCAGCCAAAGGAGAATA
KCNG1	A_01_P006886	ACCCGCGAGTTCGGGCTCCTGCTGCTCTTCTCTGCGTGGCCATCGCCCTCTTCGCGCC
KCNG1	A_23_P210581	CCCTATGTGTGTTTCCCTCAATAAGGAGATGCCTTGTTCTTTTACCATTGCAAATAACAT
KCNG1	A_24_P237117	CCTGTGCGGTGCTCTTCTGTCACCGTCAACCGCCGTCACCTCTCCGTGAGCACCCTTGCCAG
KCNG1	A_23_P210580	CCAGCCCTATGTGTGTTTCCCTCAATAAGGAGATGCCTTGTTCTTTTACCATTGCAAAT
KCNG1	A_01_P002764	CCGCGGATGCACCCGCGAGTTCGGGCTCCTGCTGCTCTTCTCTGCGTGGCCATCGCCCT
KCNJ2	A_23_P329261	AAGTTGAACAATCCTAGCCATTGACAATCGTGATAGTTATTATTTTCCCAATTGCTGTCT
KCNJ2	A_23_P55219	TCGTTTTGTGTTTTCCCAAACTTGAACCTTGACAGGCAAGCCTTGGTGGGTATTTGATT
KCNK7	A_23_P86874	CCTGCGCCATTGCCTGCTGCTGCTCAGCCGCCACGTGCTGCTGGGTAGCGGTGCCACTG
KCNK7	A_01_P003027	GCTTGCTGAAGCGTCAGGTGACCGAGTTCAGCTCCCATAGGTGGCGGCACCTAAGGAGG
KHDRBS3	A_01_P016715	CTTTTGAACCTCAAGCTTGAAATGTTCTGTAGTGAAGCAAAGTCTCCTCTTGCTTGA
KHDRBS3	A_23_P257335	ATGATGAACAGAGTTATGATTCTATGATAACAGCTATAGCACCCAGCCCAAGTGGTG
KIAA0802	A_01_P004436	AAACACACAGCTGCTGAATGTTCAACCTGTGAACTGAGATGTTTCTAGAATGAAACAGT
KIAA0802	A_32_P38763	AGGATACCAATGGAACACATGATGATGCCTCTGGGTCTGTATGAGACCGTGATGAAGT
KIAA0802	A_23_P360605	CTCAAAGTTTTCTTAAGGGAAAACACTACAAAAGTCAACAGGATACCAATGGAACAC
KIAA0888	A_23_P423074	AAGGGCTTCAATCATATTGGAGGCTTCAATCATCCTTTGATTGTACTGAGTACTGGTTG
KIAA0888	A_32_P84242	AGAAAGGCTTACCTTCTGTGTCATCAAGTGATTGTATCATCTGGATCGTCATTTCGAAGGA
KIAA0888	A_32_P84241	TGGATCGTCATTTCGAAGGAAGTACGCTTTCTTTTCTAAGCGTCTGTATGTGTTCTAAA
KIAA0888	A_01_P007808	CACATAGTCCTTTGTGAACCTGTTGTGAAGGAAGTTCACCTTTTGTGTACATACGTGTA
KIAA0888	A_01_P007810	TTGCAAGGCATTAGAAAAATTTCACAATTACAGGGGACTGAAATGTGATTTCACCCAG
KIF11	A_24_P227091	ACACTCCAAGACCTGTGCCCTTTAGAGAAGCTCACAAATGATTAAAGGACTGTTTGAACT
KIF11	A_23_P52278	AACACACTGGAGAGGTCTAAAGTGAAGAACTACAGAGCACTTGGTTACAAAGAGCAGA
KIF20A	A_23_P256956	TCAAGCCTTGACCCTTGATGATGACATCTTAATCAACAGGACCAGACTCTGGCTGAAC
KIF4A	A_23_P148475	GCTTGGGAGATGCTTTCAGGTTGCAGCCAGAGGGGTTTTTAAATGACTTCTCTGGATT
KLRC1	A_23_P151046	GGTTGAAATAGGAGATGACCTCTAAGTATAGAACGTTACTTTGTGTCGTGATGAAACT
KLRC1	A_23_P139654	ATTGTTGGGATCCTGGGAATTATCTGCTTATCTTAATGGCCTCTGTGGTAACGATAGTT
KMO	A_24_P387926	AGTGAATATTAAGTAAAGTTGGGCACTAATCTGGATTAAACATCGAGGAAATCAGTTG
KMO	A_23_P200838	ATAGGACAGATCCCATCTCCTCCACCAATACATTATTAGACTGAAGTGTGACCTGAAAT
KMO	A_24_P77082	TCATGCGATTATGCCATCGACCTTTATCCCTCTCTATACAATGGTCACTTTTCCAGAAT
KNTC2	A_23_P50108	AAAGTGGGAAATAACTTGCAACGTCTGTTAGAGATGTTGCTACACATGTTGGGTCTGTA
KNTC2	A_01_P010921	AGAATGAAGATAAAATGTTGATCATGTATATATCCATAGTGAATAAAATGTCTCAGT
KNTC2	A_24_P14156	AGTGTATTCGACAACTCTGTGAGTTTCTACAGAAAATGGTTATGCACATAATGTGTCCA
KRT7	A_23_P313591	GAAGATGAAATTAACCGCCGACAGCTGCTGAGAATGAGTTTGTGGTGTGGAAGAGGAT
KRT7	A_23_P381945	GAAGATGAAATTAACACCCGACAGCTGCTGAGAATGAGTTTGTGGTGTGGAAGAGGAT
LAMB3	A_23_P86012	GCCTTTAGTTCTCCACTGGGGAGGAATCCTGGACCAAGCACAAAACTTAACAAAAGTGA
LEPREL1	A_01_P018078	ATGGCCAGGTTGCCTACGAGTGGGGTCCACTGATGAAAAGAGGTTTTTGTACTTACATA
LEPREL1	A_23_P69179	CCAGGTTGCCTAGGAGTGGGGTCCACTGATGAAAAGAGGTGTTTTGTACTTACATAAGAA
LIF	A_24_P122137	CATTTCCTGCAGATGGTACAGATGTTCTGCTTACAGTATCTAGTCCCTCCACCTG
LIF	A_24_P233488	GTCTTCCAGAGAAGAAGCTGGGCTGTCAACTCCTGGGGAAGTATAGCAGATCATCGCC
LIF	A_23_P155017	TCTGGCACCCGGGAGGTAGCATTTCCTGCAGATGGTACAGATGTTCTGCTTACAGAT
LMCD1	A_01_P019499	AGGAGCAGGCTGGGATCCCAACTATCGCTTGTGCTCTTTTCAAGTGGAATTTGAATT
LMCD1	A_23_P6771	AGGAGCAGGCTGGGATCCCAACTATCGCTTGTGCTCTTTTCAAGTGGAATTTGAATT
LMOD1	A_01_P000575	ACACACTGGCTCCTAGACCTAAAGGGTATGAGCTGGAGCTAAGGCCAGCTAGAGCTTCCA
LMOD1	A_23_P201940	ACTTGAAGGTTTGATGCCAAAGCAGACATTTCTCACACCCACCTGCTGCTGTATGAAT
LRFN4	A_23_P63980	GGTGTGATGGACGGGAGCTTCTGTGTGCTCCAAGGGATGAGCCTCGTGGGCGAGAGGG
LRFN4	A_01_P007807	CTTTCCTCGTTCTGGCCTCCAGACCAGAGTAAGGGGAGGTCCTCCACAGGTGCTCA
LRP4	A_24_P403561	AGCACTGATTACTCTGTAAAAAGCAAAATCTCTGTCTTAACTAATGGAAGCGATTCT
LRP4	A_23_P159349	TCTGGCTCCCTGGATGACACAGAGACGGAGCAGCTGTACAGGAAGAGCAGTCTGAGTGT
LRRC1	A_23_P215024	TTTTTTCTGAATAAGTCTCTCATAATGAGTGCAGTGTGAGTGTGCTTACTCTGATGGT
LRRC1	A_01_P020198	TTAAGGGATATTGGGAAAAGTTTTGGTGTGTTTCTGTTGACTCTTTTTTGTATGCTGTG
LRRC1	A_01_P016431	AGGAAGCTTATAGTGGGTCAAACAAGGAGGTGTTAGTGTGTTGTTAAAAAGAGGCTC
LRRC17	A_23_P253958	GCACCACTACAATGTCCATTTTAATGGCCTGGAATGCAAAACGCTGAAGAATACAAAGG
MAOA	A_23_P83857	CTGCTGAAGATCATTGGATTTTCCACATCAGTAACCTGCCCTGGGGTTGTGCTGTACAAA
MAOA	A_23_P96410	CCCCAGTGCTACACGTTGGAGTATACCTATGTGTGTGCTTTGCCACTGAAGTAAGATTTT
MAP2K6	A_01_P016743	TTTTCTTCTGGCCTCAAGTTCAATATGGAGAGGAGTCTTCCCTGAATCCTCTCTTCT
MAP2K6	A_23_P207445	ACAGCATCAATAGAAAGTCATCTTTGAGATAATTTAACCTGCTCTCAGAGGGTTTCT
MFAP2	A_23_P1021	GTCTGCTTGGATTCTACAGCCCGGTGGGCATGGACCACCTTTATTTATACAAAATT

Diaz-Gimeno. Customized array for endometrial receptivity. Fertil Steril 2011.

(Tablo 9 devamı)

Gene name	Agilent probe	Probe sequence
MFAP2	A_23_P1029	CCGCTCTACTCCATACACAGCCTTGCAAACAGTGTCTCAACGAGGTCTGCTTCTACAG
MFAP5	A_23_P87700	TGAGAGGAAGGAGGATCTCCTTCTCTCCAACCATTGACAGCTAACCCCTTAGACAGTATT
MFAP5	A_01_P003020	TTGACCCCTCTACTCCACATTGCAACATTTGCATCAGACAGCATTTCAATCCAGTATTA
MGC11242	A_01_P013777	AGATGACTGTTTCTCATGCCCTTATCTTCTTCATGTAAGTAAAGTGGACCTTTGTGCTC
MMP26	A_23_P2052	TATCAACCTGTCTTTTCAGGGAGTTTATTGGAGGATCAAAAGACTGAAAGCACTAGAGC
MRPS2	A_23_P135104	TTCTCAATCTAAATGCCCTTCAGGTGGGCCGCTTCTTGCTACCTGGTTCCAGGGGGCT
MSX1	A_23_P110430	AAGTGGCTGGAAGAGTCCCTTAGTACTCTTCTAGCATTAGATCTACACTCTCGAGTTAA
MSX1	A_01_P001372	AACATTTGCTCTGGGGGGGCAGGGAATACACAGATGCGTTGCAAAGGTAGGTTGAAGGGA
MSX1	A_24_P345837	ACCGCCGCGCCAAGGCAAGAGACTACAAGAGGCAGAGCTGGAGAAGCTGAAGATGGCCG
MT1G	A_23_P60933	AGCTGCTGTGCCTGATGTCGGGACAGCCCTGCTCCCAAGTACAAATAGAGTGACCCGTAA
MT1G	A_23_P206707	TTGGGAACCTAGTCTCGCCTCGGGTTGCAATGGACCCCACTGCTCTGTGCCCTGGT
MT1G	A_23_P206701	GCATCGGAGAAGTGCAGCTGCTGCGCCTGATGTCGGGACAGCCCTGCTCCCAAGTACAAA
MT1H	A_23_P414343	TGTGCCAAGTGTGCCACGGCTGCATCTGCAAAGGGACGCTCGGAGAAGTGCAGCTGCTGT
MT2A	A_23_P106844	CAACCCGTGACCGTGACCGTTTGTCTATTTCTTTCTATGAAATATGTGAATGATAAT
MT2A	A_24_P361896	CGCTCCCAGATGTAAGAAGCGGACTTCCACAACCTGGATTTTTATGTACAACCCCTGA
MUC16	A_32_P306874	CACAATGATTTCCAACTTCAACTCTTCCCTTGTTTACTAGAGACTACAGGCTTACTGGC
MUC16	A_32_P889536	GAGCACACGCTAGTTTCAGAAAGTCCAAGCACCATCAAACCTACCATGGCTTCAGTAGTAA
MUC16	A_32_P307960	TGGTGTCTTTATCTGCAGTAACCTCACCTTCGCCACTTTATTCACACCATCTGAGAGTA
MUC16	A_32_P393950	CCAAGACCTCCTTGGTTGAAACAACCTGATGGAACGCTAGTGACCACCATAAAGATGTCAA
MUC16	A_32_P309031	CAGAATCAGCAGAAATGATGATCAAGACACAACAGATCCTCCTGGGTCTACACCAGAGA
MUC16	A_32_P424560	CAGGGATCCACTCAGCTATGACTCATGGATTTTTCACAATTGGATGTGACCACTCTTATGA
MUC16	A_32_P378729	TATCCCTTTTTCCATGACACTAAGCAATGCAGAAACAAGTGCCGAAAGGGTCAGAAGCAC
MUC16	A_23_P5211	AGCATCAAGAGTTATTTTTCTGACTGTCAAGTTTCAACATTAGGTCTGTCCCAACAGG
MYL9	A_23_P210428	TGAGTCTGGGATCAGACACCCCTTCACGTGTATCCCCACACAATGCAAGCTCACCAG
MYL9	A_23_P210425	TGAGGAAGTGGACGAGATGTACCGGGAGGACCCATTGATAAGAAAGGCAACTTCAACTA
MYL9	A_01_P014392	TGTGCTCAGGAGTTGCGGGCAGCATGGACATCTGTCCAGAGGAGGCAGAATCTCCAATA
NDRG2	A_24_P244800	TTTTAGCCAGGAAGAGCTCTCTGAAATTTCTGAGTTGATACAAAAGTACAGAAATATCA
NDRG2	A_23_P37205	CGTTTGGCTGCACTAAGTTTGGTAGCTCAGTGTGCATCTAGAGTGGGACTGGGGAGGGAG
NKG7	A_23_P119042	GTTTTGAGCGTTGTATTCCAAAGGCCTCATCTGGAGCCTCGGGAAAGTCTGGTCCCACAT
NNMT	A_01_P015240	AGGAAGCTGAGCAGATCCCTGTGATGCCCTGTGACCTCAATTAAGCAATTCCTTTGACCT
NNMT	A_23_P127584	CTGCTGTGAAAGAGGCTGGCTACACAATCGAATGGTTTGAGGTGATCTCGCAAGTTATT
NP	A_23_P140256	CTACTAGCTCTTTGAGATAATACATTCCGAGGGGCTCAGTTCTGCCTTATCTAAATCACC
NR4A2	A_01_P012780	AGCAGCTTTTGACTGTTTCCAGAGTGCTTATAATATACATAACTCCCTGGAAATTAAGTGA
NR4A2	A_23_P131207	CTAAATGTTGCGTGGGTGGCATGAGTTGAAGAAGGCAAGGCTTGTAAATTTACCCAATG
NR4A2	A_23_P131208	AAGTTTTCTGCTGTAAAGAAAGCTGTAATATATAGTAAACTAAATGTTGCGTGGGTGGC
NRG2	A_23_P213695	TATACAAAATGTTTTATTTCATTTAGCAAAAATTTGCTTATAATACTAGCTAACGGC
NRG2	A_01_P018499	GCTAACGGCAAGACGTTTTTATAGGGAACCTATTTATATGTAACATCCTGATTTACAGC
NRG2	A_01_P009356	CATCTGCGTGGCTCTGCTGGTGGTGGCATCGCTGTGTGGTGGCCTACTGCAAGACCAA
NRG2	A_23_P349857	GGACAGAGATGTTTGAGAAACTGCCTTTCGATTGTACATGCCAGATCCTAAGCAAAGT
NRG2	A_23_P213699	CTAGCTAACGGCAAGGCGTTTTATAGGGAACCTATTTATATGTAACATCCTGATTTAC
OFD1	A_24_P134653	CTGCAATCTAGTGACAAAGTCGAAAGTTTAAACAGGCTTTTCTCATGAAGAACTAGACGAC
OFD1	A_23_P254226	TAGTTCCCCTGATTCTGACCTTGAGTTGTAGCCAATACTAAGGCAAGGGTCAAAGAGCT
OFD1	A_01_P014581	TTTTCTCAGGAAGAACCAGATGACTCTTGGTAACCATGTTTGTGCCAGCTTCTAATCT
OLFM1	A_01_P010547	AAGGGCCCTCCAAGCCTTAATGGCACCCCTTAAGCCTCCATGCCAGGCCAAAGATGCTT
OLFM1	A_23_P219161	GGGCTAACTTAAAGAGTTTTTCAATGCTGCAGTGACTGAAGAAGCAGTCCACTCCCCT
OLFM1	A_23_P304311	AGGGCTATGCCTGTGTCTTATTGAGACACCTTGGCAAAGAGATGGCTGATTCTGGGTGGT
OLFM1	A_24_P406601	TCAAAGGAATTACTCTCTTCTGTTAAATTAGCTAAATCATGTAACCGCAGATAGGAAGG
OLFM4	A_24_P181254	TTTTTCCTTTGATGTTCAAGTCCTAGTCTATAGGATTGGCAGTTTAAATGCTTACTCCC
OLFM4	A_23_P2789	TTAGATATCTGCAGGGGTGTCTAAAGTGTGTTTCAATTTGCAGCAATGTTTAGGTGCATA
OPRK1	A_23_P169061	TTGAAGGCAAGATCATCAATATCTGCATCTGGCTGCTGTGCTCATCTGTTGGCATCTCT
OPRK1	A_32_P33576	CAGTTCTTAAACGTGTATAACTATTGTGACACAATTTATAGGTGTTTCACTAGTCTGG
OPRK1	A_32_P33572	GAAAATCACATCCAAAACGGTATAACCCAGCTTCTTAAGGCAATTTTCTCTCTGAAA
OPRK1	A_01_P003195	TAGTCGTGGAGATGTCTTCGTACAGTTCTTCAGGAAGAGAGAGTTCAATGATCTGGGT
PAEP	A_23_P257129	TACGGTGGCGAACGAGGCCACGCTGCTCGATACTGACTACGCAATTTCTGTTTCTCTG
PAQR4	A_23_P397334	CAAGGCCCTCTGTCTTTTTCAGAACACATGGACTTGGAGGCAGATTTGAAATAAATCT
PAQR4	A_23_P397341	GCCATGTTGCCACATGAGCAAGCTTGGGTGCTCCCAAGGTTCAAATCTTTTATTAGAC
PAQR4	A_23_P66213	TTCCCTCCAAGCTCCTATTTTACTGTGTCAGCTGGAAGGAAACCTTTCCCTCTTGGGAC
PAQR4	A_23_P66211	TTACTGTGTCAGCTGGAAGGAAACCTTTCCCTCTTGGGACCTTTTACCCTCTGTGACCT
PBK	A_32_P62997	AGCTCTGGAACAGATGTCTAGTGATCATCTCAGCTGAAGTGTGGCTTGCCTAAATAACT
PBK	A_23_P82699	ATTGGCTATAAGCACTTGAATTGTACTGGGTTTTCTGTAAGTTTTAGAACTAGCTAC

Diaz-Gimeno. Customized array for endometrial receptivity. Fertil Steril 2011.

(Tablo 9 devamı)

Gene name	Agilent probe	Probe sequence
PECI	A_23_P156852	CTTCAGGGAAGATGGCTATCAGATGAATGCACAAATGCTGTGGTGAACCTCTTATCCAGA
PENK	A_23_P254584	TTCATTGTCTGGATAACTATACAACCTGAAAACGTGCATTTTCAGGTTCTGTGCTCTTTTT
PENK	A_23_P417918	TTTGCTAGCCAAAAGGTATGGGGGCTTCATGAAAAGGTATGGAGGCTTCATGAAGAAAAT
PENK	A_01_P015221	CATTTTCAGGTTCTGTGCTCTTTTTGGAGTCCCTTAAGCTCAGTATTGGTCTGTTGCAGCTA
PLA1A	A_23_P29816	GAGAAAAGCAAAGCTCTTTCTTATTTTCCTCATAATCAGCTACCTGGAGGGGAGGGAGA
PLA1A	A_24_P294408	TTACCTGAACCAAGTGAACCTTACAAGCAAGTGTGACTGTTTCCTGTGACCTGAAGATAGCC
POLD4	A_23_P127367	CTGCTGCCTGTCTCCCTGACCCATGATCTGGCAAGTTAGGCACAGTCAGACATGGACAGT
POLD4	A_01_P004358	GGAGAGTGGTCACTGGGGAAGGACCTGGCCATCACCTTCCAGTACCTGCCTGCCTGTCT
POLD4	A_23_P360215	CTATGAGGCACACGTAAGACCTCCTGCCCTTAGCTCTCTTGCTCACCACCCCAAGACCT
POSTN	A_24_P347411	AGAATCTGACATCATGACAACAAATGGTGAATTCATGTTGTAGATAAACTCCTCTATCC
POSTN	A_23_P205111	AGGAAGTTGCAAGCCAACAAAAAGTTCAAGGATCTAGAAGACGATTAAAGGGAAGGTCGT
PPARGC1A	A_23_P18443	TTGAGCCCTTGCCGGGCTTTTTTCCACCTGCCAATTCTACATGTATTGTTGGTTTTTA
PPARGC1A	A_24_P303052	TCTCCAGGCAGTAGATCCTCTTCAAGATCCTGCTATTACTATGAGTCAAGCCACTACAGA
PPARGC1A	A_23_P18447	AATCACTGTAGTCTAAGACCTGATCTATAGATGACCTAGAATAGCCATGTACTATAATGT
PPARGC1A	A_01_P016440	TTTTTAAATGTGCAGTACATCAGCCTCACTGAGCTAATAAAGGGAACGAATGTTTC
PRC1	A_23_P206059	TCTCAATCACTACTCTTCTTGAAGCACTATTATTATTCTTCCGCTGTCTGCCCTGCAGCA
PRKCQ	A_23_P1374	ACTGATCAACAGCATGGACCAGAATATGTTCAAGAACTTTTCTTATGAAACCCCGGGAT
PROM1	A_23_P258463	TGGGGTGTGTTGCCATTGGATGCATTTCTATCAAACTCTATCAAAATGTGATGGCTAG
PROM1	A_01_P010711	TCAAATGTGATGGCTAGATTCTAACATATTGCCATGTGTGGAGTGTGCTGAACACACACC
PROM1	A_23_P258462	TCAAATGTGATGGCTAGATTCTAACATATTGCCATGTGTGGAGTGTGCTGAACACACACC
PROS1	A_24_P119141	AGCAGCACAGGAATCTTACTCTTGGCAGCTGCAGTCTGTCAAGATGAGACATCAGATTA
PROS1	A_23_P73114	CCAGAACAAATTTTAAACAAAGGACAACACAGAGGGATATAGTGAATATCGTATCATTG
PROS1	A_32_P500684	TATACGAAGCTGGAATTTGATGAAGCAAGGAGCTTCTGGAATAAAGGAAATTTATCAAGA
PROS1	A_23_P84510	TGGTACTGTGATGCATTTCAAGTGGCAGTTTATCACGTTTGAATCTACCATTCTATAGCC
PROS1	A_24_P383480	ATTTGATTTCCGGACATATGATTGAGAAGGCGTGATACTGTACGCAGAATCTATCGATCA
PSMB10	A_23_P140805	CAGTGAAAGCCACTAACCTTGGAGCTAGTGGAGGAACTGTGCAGGCTATGGAGGTGGAGT
PSMB10	A_23_P140807	ACACTGAGCTCACCCACAGAGCCCGTGAAGAGGTCTGGCCGCTACCCTTTGTGCCTGGA
PTGER2	A_23_P151710	CCAGCTGCCTATTGATTTAAGCTTTCTCTGTTGAATGACAAAGTATGTGGTTTTGTAATTT
PTGER2	A_01_P012436	GAACATGGTTTGACTCATCTTATATGGGAAACCATGTAGCAGTGAGTCATATCTTAATAT
PTPRR	A_23_P47924	TCTTGTGAATGGACTGTCAGCTGTTAACTGTTCTGTTTGAAGTGTATTACCTTTCT
PTPRR	A_32_P770346	TGATCATTTTTTGGCAATTAATCAGAAGAAGAGTGGGAAGCCGGATTTCATTTATAAGCA
PTPRR	A_32_P461885	AGACCAAAAAATGTAACCGATTCTTGTAGCACCTACATTAATGCTAATTATATTAGGGGC
PTPRR	A_32_P480310	GTTTTAACTACTTGTCTCTTTTGTCTAAGAAGGGATTTTGAATATGCTATCTACCTGG
RAD54B	A_01_P017426	ACTCAAGCTACTGGCACATAATGAAAGATTACTTCTGACATTCCATTGCTCTCTTTTG
RAD54B	A_23_P82738	CAAGCTACTGGCACATAGTGAAGATTACTTCTGACATTCCATTGCTCTCTTTTGAAAA
RAD54B	A_23_P94141	AAATTTTGGATTGTATGTTTCAGGAGAAGAGGGATGGATTGAAAAGAGGCAGCAGCTAGA
RANBP17	A_23_P58819	TCTGGGTCTCAGGACAGTGTGTTGGCTAGCCAGGGGAATGTATTTTTCAAACATACA
RANBP17	A_01_P013828	TAAGACATGAAAGGTTGGCCTTACTGTTGAACAAGAAGTAAATCCACAGGCTCCTGTTAT
RARRES1	A_23_P18078	TGAGACTCATCTGGGATTTGGCTTCTCTTGGAGCTCTTACGTGATGTGGGAAATGACAA
RARRES3	A_23_P1962	AGGCGTCTCTAGATCCTTTCTCTGTTCCCTCTCTCGCTGGCAAAAGTATGATCTAAT
RASSF2	A_23_P166087	GATGGTACATGACTTGATTCACGTTTGGTTCTGAACTTACACACTGATTCGCTTTACTCA
RPRM	A_01_P017520	AAGACCCAGAATAGAACTCGTAGCTCGTACTGCACGGTTTACGCCACAAAAGTGCTCTT
RPRM	A_23_P5370	ACCTTTGATTGTAACGTGCCGTTTTAAGAGGTTTTGTGTTGTTGCTTGAATACAAATG
RPRM	A_23_P5365	TGCACGGTTTACGCCACAAAAGTGCTCTTGACATCCGTGACACCGTTTTGACTTTTTGTT
RRAS	A_01_P012092	GGGCTACTGCCACTGTGTGCCTTCCGCCAACACCTCCTGTCCCACCTAAGCCTGGTGGG
RRAS	A_23_P39076	TAGCTGCCTTCGCACCTTCTGTGTGACCTGAGGCCCTCACTGAGCCTCAATTTCTCAT
RRAS	A_23_P39074	GTGGGGGTGAGGGGCTCCGGTCACTGCTGTATATAACTCCCCCAGAAAAATAA
S100A1	A_23_P383227	CTCACAGTGGCCTGTAAACAATTTCTTCTGGGAGAAGAGTTGAGCAGACAGCCACATTGGG
S100A4	A_23_P94800	ATAAGCAGCCAGGAAGAAATGAAAACCTCCTCTGATGTGTTGGGGGTCTGCCAGCTGG
S100A4	A_32_P900698	CTTCCACAAGTACTCGGCAAGAGGGTGACAAGTTCAAGCTCAACAAGTCAGAAGTAA
S100P	A_23_P58266	CCAAAAGTGTGTTGGCAATTTATCCCTAGGCTGAGCCTGCTCATGTACCTCTGATTA
SCGB2A2	A_23_P161940	CTTAACCAACGGATGAACTCTGAGCAATGTTGAGGTGTTTATGCAATTAATATATGAC
SCGB2A2	A_01_P016031	CTTAACCAACGGATGAACTCTGAGCAATGTTGAGGTGTTTATGCAATTAATATATGAC
SCYE1	A_01_P002141	AACATAAAAGCTAGGAGATGTGGCATCTGAACATTTTGTCTTGTGCTGCCAGAGTAACCT
SCYE1	A_23_P121686	GGTCATGTGTGCTAGTTCAACAGAGAAAATTGAAATCTTGGCTCCTCCAAATGGGTCTGT
SERPINA5	A_23_P205355	AACAACCTGTCAGTTCTATCCTGTCATGGGAAAAATGTTGGAATGGGAGTCTGAAATGGGGCT
SERPINA5	A_24_P321766	GTATGCTGGTAGCTAGTGATTACACAGGTTTGTGTTGACTAATGAGGCATTACAAATAAT
SERPING1	A_23_P139114	CATGCTCTCCAAACCACTTTTTGCAGCTTTCTCTAGTTCAAGTTCACACAGACTCTATAAA
SERPING1	A_23_P139123	GACAACATTTGATCCCAAGAAAACAGAAATGGAACCTTTCACCTTCAAAAACCTCAGTTAT
SFRP4	A_23_P215328	TGTGTGCATACTCTAGAAGAGTAGGGAAAAATGCTTGTACAATTCGACCTAATATGT

Díaz-Gimeno. Customized array for endometrial receptivity. Fertil Steril 2011.

(Tablo 9 devamı)

Gene name	Agilent probe	Probe sequence
SLC15A1	A_24_P8165	TGACCACTGGAGAGTCTAAGCCATCCTTAGCATGGGCATCCATCTTCTAACTGTTATT
SLC15A1	A_23_P128609	GTAGTGCTTATACCTATATAGTCCAAAGGAAGAATGACAGCTGCCCTGAAGTGAAGGTGT
SLC15A2	A_23_P92107	ATACCCTGCAGTGCAGCTGTAGAACAGAAGATAAGAACCTTTCTCTGAATTTGGGTCTTCT
SLC15A2	A_01_P004018	TATGTATGATGTGATCTGGTCCAGCCAGGGCCTGGTTTGTGACGTATCTAGGTTTGATAA
SLC16A6	A_23_P152791	GAGATATGTAGAAGACTCTTTGGTTCACATTCCGATATTTAAATAGTGACATGAACCTGG
SLC16A6	A_01_P007822	AATAGTTTTGTTAAACCTTTGTAAAGTACCAAGGCTCCCATTAACAAATTACGGCCTC
SLC16A6	A_24_P731648	ACTACATTTTAAAGGGAATGTGTATGTGAAGAGCACTACCAACATCGCTTTTGTTTTAAAG
SLC1A1	A_01_P003853	AGATAGCAGAAGAGTAAATAAGTACTCAGTATTGACCACCTACATCTGAAATCTACACA
SLC1A1	A_23_P216468	GAAATCCAAAATAGTCATGTTTCTGCAGTATTCTGTAGCCAACTTAAACCTGTGCTTTCA
SLC1A1	A_24_P232252	CATTGTGAATCCCTTTGCCTTGGAAATCCACAATCCTTGACAACGAAGACTCAGACACCAA
SLC38A1	A_23_P363399	TTGGGGATGATTCCTACCTTGGTAATTAATGAAGCTACACATTTGGGTAATCTAGCAAA
SLC38A1	A_01_P001379	GTACCTAAGTAAGGATGATCTAGGATAAGTAACCTCTGTTTTATATTGAGTACTTTAGGG
SLC7A1	A_23_P117242	GTGAACATTTCAACCAGCCTTATAGCTGTTCTCATCATCACCTCTCGCATTTGACCGTG
SLC7A1	A_24_P253251	CAAGGCAATGATTTTGTGTTTCTTGATGACAGACTATTAAGTTGGGACTTATTTTCCC
SLPI	A_23_P91230	AGGTCCTTTCCACCTGAGACTTGGCTCCACCACTGATATCCTCTTTGGGGAAAGGCTT
SLPI	A_01_P005468	ACAGCAGGATTTCAAGGAAGTGCCAGTTGATCAATGAATAAATAATGAGCCTATTTCTCT
SLPI	A_24_P190472	AAGAGATGTTGCTGACACTTGTGGCATCAAATGCCTGGATCCTGTTGACACCCCAAC
SNX10	A_23_P8513	TTTAAGAGCGATCCTCATCCCTTCAGCAATATGATTTGAGTTCACACTATTTCTGTTTT
SNX10	A_24_P98109	AAGAGTGGCAGAGGCTACTACAAAAGCAACCTTTTCATTTTCACTAAGAGTTTAAAGC
SOD2	A_24_P935819	GAAGATAATCGATAGTCATGTTTTTAGACTCTCTGTATTGCTTGGTAAGCTACGTAGTA
SOD2	A_23_P134176	TTGATGTGTGGGAGCAGCCTTACTACCTTCAGTATAAAATGTGACGGCCTGATTATCTAA
SORD	A_32_P89691	CGTCTGGGATGAAGGCTTGTGACACTTCCAGTTTGAACGCAATGTTTCTAGAGACATA
SORD	A_32_P85311	CTCTGGAGAAAGCTCTGGAGGCCCTTTGAAACATTTAAAGGGGATTGGGGTTGAAAATCA
SORD	A_32_P127153	GTAGCCATGACATAGCTTGAAGCTATAGCCTTTAATTCCTTACTTTGGCTATGGGTGGAGG
SORD	A_23_P77103	CAGCACTTCCAGTTTGAACGCAATGTTTCTAGAGACATATTGGCTGTTTGTGTTGATGA
SORD	A_01_P000174	ATGAGGGCTGAGTTATGAAAAGATAACTTCTGAAGACTTAACTGGCCAGAGCTGATT
SOX17	A_23_P82775	ACCCTATTTCCAAGTTCAAGTTAACTAGCTTTGAATGTGTCCCAAAACAGCTTCCCTCAT
SOX17	A_01_P001801	GTCCCAAAACAGCTTCCCTCATTTCTGAAAGTTTATTGATCAAGAAATGTTGTCCCGG
SOX17	A_24_P46946	CTGGGCGCGCCTCCGCTCGACGGCTACCCGTTGCCACGCGCCGACAGCTCCCGCTGGAA
SPDEF	A_23_P111194	CCGCCATGAACACGACAAGCTGAGCCGCTCCATCCGCCAGTATTACAAGAAGGGCATCA
SPP1	A_23_P7313	TTCCACAGCCATGAATTTACAGCCATGAAGATATGCTGGTTGTAGACCCCAAAAGTAAG
SPP1	A_01_P017618	GAATGTAATAAGAATCTGGTGGTGCAATTGCTTACTTGTTTTCCACAGTTGTCCAGCA
STAR	A_32_P527817	GAAATATAGTCCAAGCTTTCTCTGTGAAAAAGACAAAACCTATTAGTAGACATGTTTCC
STAR	A_23_P8981	TCATTAGTAGACATGTTTCCCTATTGCTTTTCATAGGCACCAAGTCAGAATAAAGAATCATA
STEAP4	A_24_P351906	ATATCCCCTTGGATTTCACCTTGCAATTGTGCAATAAGCAAAGAAGGGTTGATAAAAGTTCT
STEAP4	A_23_P255231	CTGGAAGAGAACACCATTTTATCTCAGGTTAGTGAAGAATCAGTGCAAGGTCCTGACTCT
SYNE2	A_32_P109727	AATTAAGAGGTACCTTTGAGACACTAGCCAGTGGAATCTAGAACACGCTACTTTAAA
SYNE2	A_23_P205553	AGGGAACTAATGCAACTGAAAAAGGAGCTGGTAGAACGTCACCTCAAGTGGACATGTTA
SYNE2	A_23_P128887	AACCTCAAGTGGACATGTTACAGGAGATTTCAAACAGCCTTCTCATTAAAGGGACATGGAG
SYNE2	A_23_P140277	AATCTGGGAGGCAGAAAGCCAAATCTGTTTTGGATCAAGATGATGTGGACACCTCAATGGA
SYNE2	A_24_P68311	CAATGCGCCACCTATGAGTCTGTCAATGTGACCGATTTTAAGTCAAGTTGGAGAATGGG
SYNE2	A_24_P307759	AAGAAGCTAAAGAGAAAGTCCAGATCAATGTGGTAAAACCTATTGACAGCTTTGAAGAACT
TACC3	A_23_P212844	AGCTCCACGGGAAGAACCTGGAAGTGGGGAAGATCATGGACAGGTTTGAAGAGGTTGTGT
TAGLN	A_01_P002824	TTGAAGAAGAACCAGCCAGCCTGCCTCCTATCTTTTCTGGAATATTTTGGGGTTGGA
TAGLN	A_23_P87011	ACCCGTGTGGTACCTTCAGCCCTGGCCAAGCTTTGAGGCTCTGTCACTGAGCAATGGTAA
TAGLN	A_23_P87013	CCGTGGAGATCCCACTGGTTTATGAAGAAAGCGCAGGAGCATAAGAGGGAATTCACAGA
TBC1D2	A_23_P123662	CAAGCAAGAGCACTGCCTCTATAGGGTAACCTGGAACATTCTCTAGGTTATATCAATATA
TBC1D2	A_23_P123666	GCCGGAAGCTGATGAACATCGCCTTCAATGACATGAACCCCTTCCGCATGAAACAGCTGC
TCN1	A_23_P64372	CCAGAAAATGAATGATACTATATTTGGTTTCAATGGAGGAGCGCTCATGGGGCCCTA
TH	A_01_P009817	TCCGCCCTTCCCTGACACTGTCTGCTGCCCCAATCGCGTCACAATAAAAGAAAGTGTGG
TH	A_24_P924602	TCACAGGCTCTCCGTGGCCTGGAAGTGCAGCCCCAGCTGCATCTACACCCCCACCCCAA
TH	A_23_P258633	CTGTCCACGCTGTACTGGTTCACGGTGGAGTTGCGGGCTGTGTAAGCAGAACGGGGAGGTG
TH	A_23_P95891	GGATGAGGAAATTGAGAAGCTGTCCACGCTGTGATGGTTACCGTGGAGTTTGGGGCTGTG
THBD	A_01_P013083	TTCCAGAGTGCTTCAATTTTCTGGAACACATTAATATGGATCAGTTATAAGTAGCAG
THBD	A_23_P91390	ACAGGGTCTGCAAGGTCTTTGGTTCAAGCTAAGCTAGGAATGAAATCCTGCTTCAGTGTAT
THBD	A_32_P192334	TCTTTCTGTAACCATAACAACCTTCATATATGAGGACTTGTGCTCTGTGCTTTTAAATGC
THBS2	A_23_P253652	ACTTTTTACTTTTTTGCCTGTGGAGCTGTATTTCCGAGACCAACGAAGCGTTGGGATACT
THBS2	A_23_P62021	TCGTTGTGTTGTTTTGCTGCACTTTTACTTTTTGCGTGTGGAGCTGTATTCCCGAGAC
THBS2	A_24_P605612	TGTGGAGTGAATAATGGGCATGCCATTACATTGCTTTTTCTTGGTGGTTAAAAAGAATGA
TIMP3	A_23_P399078	CAAGATGGCACCCAAGTGTGTTGGCTTCTGGCTACCTAAGGTTAATGTCTACATAGAGTAT

Diaz-Gimeno. Customized array for endometrial receptivity. Fertil Steril 2011.

(Tablo 9 devamı)

Gene name	Agilent probe	Probe sequence
TIMP3	A_01_P005541	CTGTCTAGAAGGAATGTATTTGTTGCTAAATTTGTAGCACTGTTTACAGTTTCTCTCCA
TMEM16A	A_01_P014722	CCTTTTATGGAACCGTTTTTAAAAAGTGAATGTACACAAATCCACAGAAGACTGTGG
TMEM16A	A_24_P87036	ATGAGTGATCTAAATTTGCAGCAATGATACTAAACAACCTCTCTGAAATTTCTCAAGCACC
TMEM16A	A_24_P110831	CTTATCTGGTGTGTTTATAGTAATCACCTAGAAGGATAAAGTCGCTGTAGAGTTAATGA
TMEM16A	A_23_P98304	TCAGGGTTTCAAGAAGCTTAGGGCTCCAGGGGTCCCTGGAAGCTTTAGAATATTTAT
TMEPAI	A_01_P015348	GAAGAACTGCTTGTGTGTATCAGTAATCATTAGTGGAATGATGACATTCTGAAAAGC
TMEPAI	A_24_P413126	AAGAACTGCTTGTGTGTATCAGTAATCATTAGTGGAATGATGACATTCTGAAAAGCT
TMEPAI	A_23_P57089	GCCGGGCTGGGGCTGCGTAGGTGAAAAGGCAGAACACTCCGCGCTTCTTAGAAGAGGAGT
TMSL8	A_23_P137173	TGTAGTTCTTGCATCTATACTGGATAAGCCTGTTTTAACCTGCTATGATGGGTGCTTCC
TMSL8	A_23_P137179	TAGAGATTTTAGCGCTCTTCGGATATCTTCTCACCTATGTTCCCTGGCTAAGAAGTCAGA
TOP2A	A_23_P118834	TGTGAGGCGATTATTTTAAGTAATTATCTTACCAAGCCCAAGACTGGTTTTAAAGTTACC
TRA@	A_23_P106061	CTCACCTTTGGGACAGGCACTCAGCTAGAAGTGGGACTCAATATCCAGAACCCTGACCCCT
TRA@	A_23_P258504	ATCTTCAGTGGGTTCTCTTGGGCTCTAGGTCCTGGAGAATGTTGTGAGGGGTTTATTTT
TRA@	A_32_P806170	TTTCTTTAACCATTTTGAACCCCTTCAAAGGCAGAGACTTGTCCAGCCTAACCTGCCTG
TRA@	A_23_P44857	ATCATTGATGCTCTAAAAACAATGAAACCAATGAAATGGCCTCTCTGATCATCACAGAA
TRA@	A_23_P258798	TAGTGTTTATAAAGAAATACATAGTATTCTTCTTCTCAAGACGTGGGGGAAATTATCTC
TRH	A_23_P132760	TCTGGCTGTGGGATAAATGTGTGTGGGAATATTGAAACATCGCCTAGGAATTGTGGTTTG
TRH	A_01_P011590	AGCCCCCTTCCCTTGTCAATGACAGTCATCCTAATGATAATAAACCTGCATCCAGATAA
TSPAN8	A_23_P36531	GCTGATTGGGGAAATAATTTTCAACACTATCCTGAATTATGTGCTGTAGATAAGCAG
TSPAN8	A_23_P36528	TTGAGATACTGGGTTTGGTGTCTTCTATGGTCCTGTATTGCCAGATCGGGAACAAATGAA
TTC21B	A_23_P5422	TGATGACTCTGCTTCTATGAGGTCACCAGCAGTAGAACCATATCTTGTCTGGCATACTT
TTC21B	A_24_P111511	ATCCAACCTATCCAAAAATCAGAAAGGATATACTTGATAAGGCCCTGCGCTCTTTAAGAC
VCAM1	A_23_P34345	AAAGCCAACATGAAGGGGTCATATAGTCTTGTAGAAGCACAGAAATCAAAAGTGTAGCTA
XCL1	A_23_P200752	CTTTACTGCGAATAAGCTTTTAAATGCTCCAAATGCTGACCCATGCAATATTTCTCATGT
XCL1	A_24_P45476	AGTTTATACTCACCTTTTATGAAAGCACTGCATGAATAAAATTTATCCTTTGATTTTTTA
XCL1	A_01_P019136	CACCTTTAGAGTCCAGCTTGAATGGTTCTTTACACATGAGTCACAAGTTACAGCTGTGA
XCL2	A_23_P321431	TCACTGCATACATTGTGGAAGGTGTAGGGAGTGAAGTCTCACATAGGAGGACCTGTGTGA
XCL2	A_01_P017396	CATGAATAAAGTTATTCCTTTGATTTTTACTTTTAAATGTCTTCTGCATTCACTTATAT
XCL2	A_23_P51534	CCAGTTAGCAGAATCAAGACCTACACCATCACGGAAGGCTCCTTGAGAGCAGTAATTTTT
XCL2	A_23_P51532	CTCATTTCACTTTACACCCTCATGGACTGAGATTATACTCACCTTTTATGAAAGCACTGC

Díaz-Gimeno. Customized array for endometrial receptivity. Fertil Steril 2011.

3. MATERYAL METOD

Yapmış olduğumuz bu çalışma retrospektif gözlemsel bir çalışmadır. Haziran-2017 ve Nisan-2020 tarihleri arasında özel bir IVF kliniğine başvuran 22-42 yaş arası, iki veya daha fazla taze veya dondurulmuş embriyo transferi yapılan, 'implantasyon başarısızlığı tanısı' almış 60 kadın (n=60) çalışmaya alınmıştır. Araştırma etik kurul onayı Biruni Üniversitesi Etik Kurulundan onay alınmıştır.

Çalışmaya dâhil edilme ve edilmeme koşulları aşağıda belirlenmiştir;

1. Tekrarlayan IVF başarısızlığı (en az 2 kez, taze veya donmuş-çözülmüş IVF/ICSI siklus başarısızlığı) hikâyesi olan 22-42 yaş arasında olan primer infertil veya sekonder infertil kadın hastalar,
2. Endometrium kalınlığı, ERA testi ve embriyo transferi döneminde progesteron başlandığı gün 7 mm üzerinde olan hastalar,
3. İmplantasyon ve başarılı gebelik üzerine etki edebilecekleri düşünülerek tiroid fonksiyon testleri ve trombofili paneline bakılmış hastalar (transfer döneminde gerekli önlemleri alınmış ve tedavileri düzenlenmiş hastalar),
4. Transvaginal ultrasonografi veya histerosalpingografi (HSG) ile uterin sorunları tespit edilmiş ve hidrosalpenksin varsa tespit edilmiş gerekli işlemleri (Histeroskopi, Laparoskopi) yapılmış hastalar,
5. Anovulatuvar siklusları dışlamak amacıyla düzenli menstruel siklus hikâyesi olan hastalar,
6. Karyotip analizleri yapılmış hastalar,
7. Araştırma protokolünü kabul etmiş hastalar,

Çalışmada Dışlanma Kriteri

- İnfertilite sebebi azoospermi (sperm testi sırasında meni sıvısında hiç sperm bulunmaması durumu) faktörü olan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Çalışma protokolü tüm detayları ile hastalarımıza anlatıldı ve kabul eden tüm hastalardan araştırmaya gönüllü olarak katıldıklarına dair yazılı onam belgeleri alındı.

ERA testi yapılan hastalar;

- 1- NGS yapılmış ve sağlıklı embriyo olan hastalar (n=33),
- 2- NGS yapılmamış fakat blastokist olarak dondurulan embriyoları olan hastalar (n=19),
- 3- DOR (azalmış over rezervi) tanısı olan, embriyoları 3. gün dondurulan hastalar (n=8) olarak gruplandırılmıştır.

3.1. Era Testi İçin Hastanın Hazırlanma Protokölü ve Biyopsi Alınması İşlemi

Tüm hastalara menstrual siklusun 2. veya 3. günü oral 6 mg/günde estradiol verilmiş ve 1 hafta sonunda 8mg/günde estradiole yükseltilmiştir. Döngünün 12. veya 13. gününde ultrason ile endometrial değerlendirme yapılmıştır. Endometriyum üç çizgi şeklinde, düzenli ve kalınlığı 7 mm'nin üzerinde, progesteron 0. 55 <IU/mL altında, E2 (estradiol) 150> IU/mL olan hastalarda vaginal olarak progesteron jel başlanmıştır. Progesteron beş tam gün (yaklaşık 120 saat) uygulanmıştır. Progesteron başlandığı tarih ve saati not alınmıştır. Bundan 5 gün sonra pipelle katater ile endometrial kaviteye girilerek gebeliğe hazırlanmış endometriyum dokusundan biyopsi örneği alınmış ve işlem saati de kaydedilmiştir (biyopsi işlemi aynı merkezde aynı hekim tarafından yapılmıştır).

Biyopsi yapılan doku doğrudan kriyotüpe alınmıştır. Biyopsi öncesi, ERA Kriyotüp üzerine hastanın adı soyadı etiketlenmiştir. Kriyotüp en az 10 saniye kuvvetlice çalkalanmıştır. Biyopsi numunesinde RNA'nın uygun şekilde korunmasını sağlamak için doku miktarı Kriyotüp üzerindeki beyaz çizgiyi

geçmeyecek şekilde olmasına dikkat edilmiştir. Kriyotüp derhal bir buzdolabına (4-8 ° C / 39-46 ° F) yerleştirilip ve bu sıcaklıkta en az 4 saat bekletilecek şekilde saklanmıştır. Bu korunmuş örnek, orijinal kriyotüpte, daha sonra oda sıcaklığında gönderilmiştir. Alternatif olarak, numuneler 3 hafta buzdolabında saklanabilir veya sevkiyat zamanına kadar -20 ° C / -4 ° F'de (önerilen) dondurulabilir. Numune daha sonra oda sıcaklığında (<35 ° C / 95 ° F) gönderilmiştir. Numuneler, hastanın bilgilendirilmiş onamı ve doldurulmuş bir talep formu ile oda sıcaklığında (<35 ° C / 95 ° F) gönderilmiştir. Oda sıcaklığında gönderilecek numuneler en fazla 4 ila 5 gün içerisinde laboratuvara ulaşacak şekilde planlanmıştır.

Laboratuvar endometriyal doku örneğinden elde edilen RNA'YI kullanarak 238 gene bakar ve progesteron başlama saati ve biyopsi alma saati dikkate alarak analiz yapar. ERA, RNA gen profiline bağlı olarak endometriyumun reseptif olup olmadığı ile ilgili bilgi verir. Endometrium reseptif değilse, test her hasta için kişiselleştirilmiş bir implantasyon penceresi bulmamızı sağlar.

Tüm embriyo transferleri USG eşliğinde aynı IVF ekibi ve aynı hekim tarafından ve arafından uygulanmıştır.

Araştırmada gebelik sonuçlarını değerlendirme de kullandığımız terimler olan;

- Primer İnfertilite: Hastanın daha önce hiç gebelik elde etmemesi primer(birincil) infertilite olarak tanımlanır.
- Sekonder infertilite: Doğumun canlı olup olmamasının önemi olmaksızın en az bir klinik gebelik oluşmuşsa sekonder (ikincil) infertilite olarak adlandırılır.
- Biyokimyasal gebelik: embriyo transferi yapıldıktan sonra 14 gün sonunda serum β -hCG düzeyi > 50 IU / L olması fakat gün aşırı takiplerde orantılı yükselmenin olmadığı β -hCG değerlerinin sıfırlandığı ve menses ile sonuçlanan hastalar
- Klinik gebelik: Pozitif β -hCG'den 5-6 hafta sonrasında transvajinal/transabdominal ultrasonografi ile sağlıklı bir gebelik kesesi ile pozitif fetal kalp atımlarının görülmesi olarak tanımlanır.
- Devam eden gebelik: 20. Gebelik haftasına sağlıklı şekilde ulaşmış devam eden gebelik olarak adlandırılır.

- Canlı doğum: 28. Gebelik haftasından sonra elde edilen ve sağlıklı doğum ile sonuçlanma durumu olarak adlandırılır.

Araştırmada amaç;

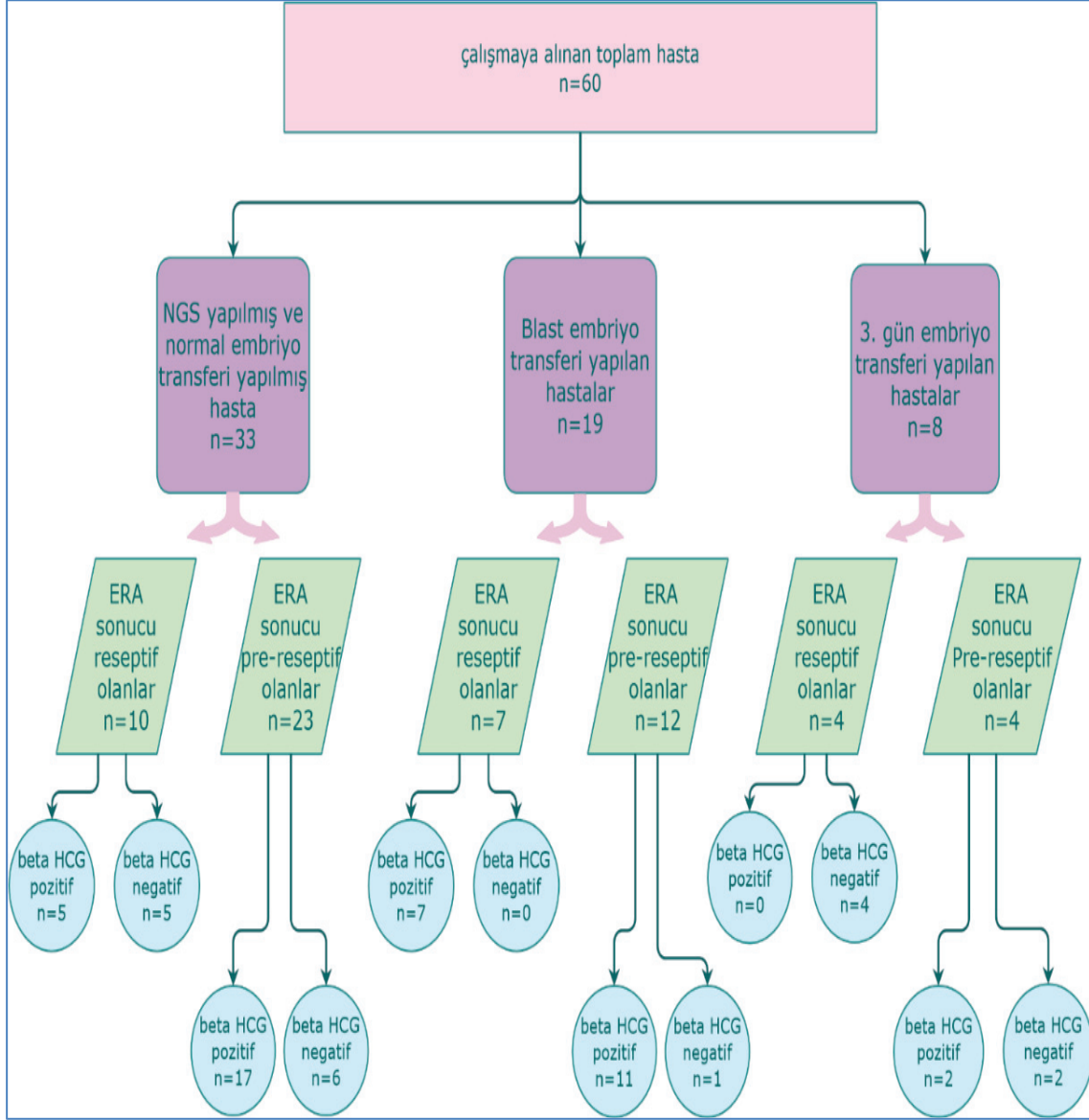
1. Tüm hastalara ERA testi yapılmış ve ERA sonucu ‘pre-reseptif’ olanlarda yapılan embriyo transferlerinin ‘kişiselleştirilmiş bir implantasyon penceresi’ zamanlamasına göre yapılması sonucunda gebelik oranlarını iyileştirip iyileştirmedigini istatistiksel olarak göstermek ve reseptif ERA sonucuna göre yapılan transferlerin de gebelik oranlarını karşılaştırmak,
2. ‘Pre-reseptif’ ve ‘reseptif’ ERA sonucuna göre transferi yapılmış, gebelik oluşan tüm hastaların doğum, düşük ve devam eden gebelik oranlarının belirlenmesi ve transfer edilen embriyoların blastokist, NGS ve 3. Gün embriyoları olmaları arasında anlamlı fark olup olmadığını göstermek,
3. Kişiselleştirilmiş bir implantasyon penceresi zamanlamasına göre transfer edilen embriyoların blastokist, NGS yapılmış ve 3. gün embriyoları olmasının ayrı ayrı gebelik oranları arasında fark olup olmadığını istatistiksel olarak göstermek,

3.2. İstatistiksel Analiz

Araştırma verileri, “SPSS (Statistical Program for Social Sciences) v.2.,0” kullanılarak bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi.

Haziran-2017 ve Nisan-2020 tarihleri arasında özel bir IVF kliniğine başvuran 22-42 yaş arası, iki veya daha fazla taze veya dondurulmuş embriyo transferi yapılan, ‘implantasyon başarısızlığı tanısı’ almış 60 kadın (n=60) çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya alınan 60 hastadan 33 hastaya NGS yapılmış ve sağlıklı olduğu bilinen embriyo transferi yapılmıştır. 19 hastaya NGS yapılmamış blastokist transferi yapılmıştır. 8 hastaya ise 3. Gün embriyo transferi yapılmıştır. 3. Gün embriyo transferi yapılan hastalarda ‘tekrarlayan implantasyon başarısızlığı’ tanısı ile birlikte azalmış over rezervi (DOR) tanısında bulunmaktadır.

Çalışmanın akış şeması şekil 15’de özetlenmiştir.



Şekil 14 :Araştırmaya Ait Akış Şeması (Flow-chart)

3.3. Tanımlayıcı İstatistik

Ölçümle elde edilen değişkenler için, ortalama $\pm$ standart sapma, sayımla elde edilen değişkenler için frekans (yüzde) tanımlayıcı ölçüler olarak kullanılmıştır.

Tablo 10: Tanımlayıcı İstatistik Analizi (Tüm Hastalarda)

	Sayı	Minimum (En küçük)	Maximum (En büyük)	Ortalama	Standart sapma
Yaş	60	22	42	35,967	4,573
Daha önce yapılan ICSI Sayısı Ortalamaları	60	2	10	4,200	2,057
Embriyo Transfer Ortalamaları	60	2	6	3,133	1,228
ERA Testi Öncesi Endometriyum Kalınlığı Ortalamaları	60	7 mm	13 mm	9,906	1,701
Transfer Öncesi Endometriyum Kalınlığı Ortalaması	60	7 mm	13 mm	9,879	1,632

Tablo 10'ye göre; tanımlayıcı istatistik analiz sonucu incelendiğinde tüm hastaların yaş ortalaması 35.967 olarak bulunmuştur. Minimum yaş değeri 22, maximum yaş değeri 42'dir. Daha önce yapılmış deneme sayısı (ICSI) ortalaması 4.200, minimum ICSI deneme sayısı 2, maximum sayı 10'dur. Daha önce yapılan embriyo transfer ortalaması 3.133, minimum yapılan transfer sayısı 2, maximum sayı ise 6'dır. ERA test zamanı endometrium kalınlığı ortalaması 9.906 mm, minimum değer 7 mm, maximum değer ise 13 mm'dir. Transfer öncesi endometrium kalınlığı ortalaması 9.879 mm, minimum endometriyum kalınlığı 7 mm, maximum endometrium kalınlığı 13 mm olarak bulunmuştur.

Tablo 11: Blastokist Embriyo Transferi Yapılan Hastalarda ERA Sonuçlarına Göre Gebelik Oranları

ERA sonuçları		Frekans	Yüzde (%)
Serum β hCG değerlerine göre (pozitif/negatif)	'Pre-receptive' Pozitif	11	57,9
	'Pre-receptive' Negatif	1	5,3
	'Receptive' Pozitif	7	36,8
	Toplam	19	100,0

Tablo 11'e göre blastokist embriyo transferi yapılan hastaların ERA sonuçları incelendiğinde 'pre-receptive' ve serum β hCG pozitif 11 (%57,9), 'pre-receptive' serum β hCG negatif 1(%5,3) olarak bulunmuştur.

ERA sonucu 'receptive' ve serum β hCG pozitif 7(%36,8) olarak bulunmuştur. Bu tabloya göre blastokist embriyo transferi yapılan hastalarda 'kişiselleştirilmiş implantasyon penceresi'e göre yapılan transferlerdeki gebelik oranı %57,9 ve serum β hCG negatif hasta sayısı (gebelik oluşmaması) ise %5,3 olarak bulunmuştur. Bu durumda blastokist transferi yapılan hastalarda 'kişiselleştirilmiş implantasyon penceresi'e göre yapılan transferler gebelik oranlarını iyileştirmektedir.

Tablo 12: Blastokist Embriyo Transferi Yapılmış Tüm Hastaların Gebelik Durumu

		Frekans	Yüzde (%)
Serum β hCG değerlerine göre (pozitif/negatif)	Pozitif	18	94,7
	Negatif	1	5,3
	Toplam	19	100,0

Tablo 12'e göre blastokist embriyo transferi yapılan tüm hastaların gebelik durumu araştırma sonucu incelendiğinde serum β hCG pozitif hasta sayısı 18 (%94,7), serum β hCG negatif hasta sayısı ise 1 (%5,3) olarak bulunmuştur. Blastokist embriyo transferi yapılan, ERA sonucu 'reseptif' ve 'pre-reseptif' olan tüm hastaların gebelik sonuçları incelendiğinde (18/19, %94,7) yüksek oranda bir gebelik oranı olduğu gözlemlenmiştir. Reseptif olan endometriumda da ERA test sonucundaki zamanlamanın dikkate alınarak transfer yapılması gebelik oranları üzerine olumlu etki ettiğini düşündürmektedir.

Tablo 13:Blastokist Transferi Yapılmış ve Gebe Kalan Hastaların Gebelik Durumları

		Frekans	Yüzde (%)
Serum β hCG pozitif olan hastalar	Doğum	9	50,0
	Devam Eden Eebelik	8	44,4
	Düşük	1	5,6
	Toplam	18	100,0

Tablo 13'ye göre blastokist embriyo transferi yapılmış ve gebe kalan hastaların gebelik durumu araştırma sonucu incelendiğinde sağlıklı doğum yapan hasta sayısı 9 (%50,0), devam eden gebeliği olan hasta sayısı 8 (%44,4), düşük yapan hasta sayısı 1(%5,6) olarak bulunmuştur.

Tablo 14: Üçüncü Gün Embriyo Transferi Yapılan Hastalarda ERA Sonuçlarına Göre Gebelik Oranları

ERA sonuçları		Frekans	Yüzde (%)
Serum β hCG değerlerine göre (pozitif/negatif)	'Pre-receptive' Pozitif	2	25,0
	'Receptive' Negatif	4	50,0
	'Pre-receptive' Negatif	2	25,0
	Toplam	8	100,0

Tablo 14'ye göre üçüncü gün embriyo transferi yapılan hastalarda ERA araştırma sonuçları incelendiğinde 'pre-receptive' ve serum β hCG pozitif olan hasta sayısı 2 (%25,0), 'receptive' ve serum β hCG negatif olan hasta sayısı 4 (%50,0) olarak bulunmuştur. ERA sonucu 'pre-receptive' ve serum β hCG negatif olan hasta sayısı 2 (%25,0) olarak bulunmuştur. Burada hem 'reseptif' hem de 'pre-reseptif' ERA sonucuna göre yapılan transferlerde başarılı gebelik oranının az, serum β hCG negatif olan hasta (gebelik oluşmama) oranının yüksek olması transfer edilen embriyoların 3. gün olması ile ilişkili olduğu düşündürmektedir. 3. gün embriyosunun transferi, implantasyon başarısızlıklarının sadece endometrial kusurlardan kaynaklanmadığı, reseptif endometriumla birlikte iyi kalitede embriyo transferinin de önemini göstermektedir.

Tablo 15: Üçüncü Gün Embriyo Transferi Yapılmış Tüm Hastaların Gebelik Durumu

		Frekans	Yüzde (%)
Serum β hCG değerlerine göre (pozitif/negatif)	Pozitif	2	25,0
	Negatif	6	75,0
	Toplam	8	100,0

Tablo 15'e göre üçüncü gün embriyo transferi yapılan tüm hastaların gebelik durumu araştırma sonucu incelendiğinde serum β hCG pozitif hasta sayısı 2 (%25,0), serum β hCG negatif hasta sayısı 6 (%75,0) olarak bulunmuştur.

Tablo 16: Üçüncü Gün Embriyo Transferi Yapılmış ve Gebe Kalan Hastaların Gebelik Durumu

		Frekans	Yüzde (%)
	Doğum	2	100,0
Toplam		33	

Tablo 16'a göre üçüncü gün embriyo transferi yapılmış ve gebe kalan hastaların gebelik durumu araştırma sonucu incelendiğinde gebe kalan 2 (%100) hastanın da sağlıklı doğum yaptığı bulunmuştur.

Tablo 17: NGS Yapılmış, Normal Embriyo Transferi Yapılan ve Gebe Kalan Hastaların Gebelik Durumu

ERA sonuçları		Frekans	Yüzde (%)
Serum β hCG değerlerine göre (pozitif/negatif)	‘Pre-receptive’ Pozitif	17	51,5
	‘Pre-receptive’ Negatif	6	18,2
	‘Receptive’ Pozitif	5	15,2
	‘Receptive’ Negatif	5	15,2
	Toplam	33	100,0

Tablo 17’e göre NGS yapılmış ve normal embriyo transferi yapılan hastalarda ERA araştırma sonuçları incelendiğinde Era ‘pre-receptive’ ve serum β hCG pozitif olan hasta sayısı 17 (%51,2), ‘pre-receptive’ ve serum β hCG negatif hasta sayısı 6 (%18,2) olarak bulunmuştur. ERA sonucu ‘receptive’ ve serum β hCG pozitif hasta sayısı 5 (%15,2), ‘receptive’ ve serum β hCG negatif hasta sayısı 5 (%15,2), olarak bulunmuştur.

Bu tabloya göre NGS yapılmış ve kromozomal olarak sağlıklı olduğu bilinen embriyoların yanı sıra embriyo transferinin kişiselleştirilmiş zamanlaması RIF vakalarında implantasyon şansını arttırmıştır. ERA testine (17/33, 51,5%) dayanarak reseptif olmayan endometriumlu hastalarda, daha sonra kişiselleştirilmiş embriyo transferi klinik gebelik oranını arttırmıştır.

Tablo 18: NGS Yapılmış Embriyo Transferi Yapılan Tüm Hastaların Gebelik Durumu

		Frekans	Yüzde (%)
Serum βhCG değerlerine göre (pozitif/negatif)	Pozitif	22	66,7
	Negatif	11	33,3
	Toplam	33	100,0

Tablo 18'ya göre NGS yapılmış embriyo transferi yapılan tüm hastaların gebelik durumu araştırma sonucu incelendiğinde serum β hCG pozitif hasta sayısı 22 (%66,7), serum β hCG negatif hasta sayısı 11 (%33,3) olarak bulunmuştur.

Tablo 19: NGS Yapılmış Normal Embriyo Transferi Yapılan ve Gebe Kalan Hastaların Gebelik Durumu

		Frekans	Yüzde (%)
Serum βhCG pozitif olan hastalar	Doğum	10	45,5
	Devam Eden Gebelik	10	45,5
	Düşük	2	9,1
	Toplam	22	100,0

Tablo 19'a göre NGS yapılmış, normal embriyo transferi yapılmış ve gebe kalan hastaların gebelik durumu araştırma sonucu incelendiğinde doğum yapan hasta sayısı 10 (%45,5), devam eden gebeliği olan hasta sayısı 10 (%45,5) ve düşük yapan hasta sayısı 2 (%9,1) olarak bulunmuştur.

Tablo 20: Tüm Hastalarda ERA Sonucu 'Pre-Receptive' Olan ve Serum β hCG Pozitif Olan Hastaların Gebelik Durumu

		Frekans	Yüzde (%)
Serum βhCG pozitif olan hastalar	Doğum	13	43,3
	Devam Eden Gebelik	14	46,7
	Düşük	3	10,0
	Toplam	30	100,0

Tablo 20’ye göre tüm hastalarda ERA sonucu ‘pre-receptive’ olan ve serum β hCG pozitif olan hastaların gebelik durumu araştırma sonucu incelendiğinde doğum yapan hasta sayısı 13 (%43,3), devam eden gebeliğ olan hasta sayısı 14 (%46,7) ve düşük yapan hasta sayısı 3 (%10,0) olarak bulunmuştur.

Tablo 21: Tüm Hastalar Era Sonucu ‘Receptive’ Olan ve Serum β hCG Pozitif Olan Hastaların Gebelik Durumu

		Frekans	Yüzde (%)
Serum βhCG pozitif olan hastalar	Doğum	8	66,7
	Devam Eden Gebelik	4	33,3
	Toplam	12	100,0

Tablo 21’e göre tüm hastalar ERA sonucu ‘receptive’ olan ve serum β hCG pozitif olan hastaların gebelik durumu araştırma sonucu incelendiğinde doğum yapan hasta sayısı 8 (%66,7), devam eden gebeliği olan hasta sayısı 4 (%33,3) olarak bulunmuştur.

3.4. Ki Kare Testi

Ki kare bağımsızlık testi iki veya daha fazla değişken grubu arasında ilişki bulunup bulunmadığını incelemek için kullanılır. Yani değişkenler arasında bağımsızlık olup olmadığı araştırılır. Ki –kare bağımsızlık testinin uygulanabilmesi için gözlem sonuçlarının sınıflandırılmış veya gruplandırılmış bileşik seriler şeklinde gösterilmesi gerekir (Kalaycı, 2010).

İstatistiksel anlamlılık düzeyi p olarak kabul edilmiştir.

Tablo 22: Tüm gruplar arasında serum β hCG değerleri pozitif ve negatif olan tüm hastalar arasındaki ilişki (Ki-kare analizi)

			Serum β hCG		Toplam	Ki-kare değeri	P	Sonuç
			Pozitif	Negatif				
Tüm Gruplar	Blast	Sayı	18	1	19	13,425	0,001	Kabul
		Yüzde (%)	%94,7	%5,3	%100,0			
	3.gün	Sayı	2	6	8			
		Yüzde (%)	%25,0	%75,0	%100,0			
	NGS	Sayı	22	11	33			
		Yüzde (%)	%66,7	%33,3	%100,0			
	Toplam	Sayı	42	18	60			
		Yüzde (%)	%70,0	%30,0	%100,0			

Tüm gruplar arasında serum β hCG değerleri pozitif ve negatif hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ($P=0,001<0,05$). Blastokist embriyo transferi yapılan hastaların serum β hCG pozitif sayısı 18(%94,7), serum β hCG negatif hasta sayısı 1(%5,3) olarak bulunmuştur. Üçüncü gün embriyo transferi yapılan hastaların serum β hCG pozitif sayısı 2 (%25,0), serum β hCG negatif hasta sayısı 6(%75,0). NGS yapılmış ve normal embriyo transferi yapılan hastaların serum β hCG pozitif sayısı 22(%66,7), serum β hCG negatif sayısı 11(%33,3) olarak bulunmuştur.

Tablo 23: Tüm hasta grupları arasında Serum β hCG değerleri pozitif olanların gebelik durumu arasındaki ilişki (Ki-kare analizi)

			Gebelik durumu			Toplam	Ki-kare değeri	P	Sonuç
			Doğum	Devam eden gebelik	Düşük				
Tüm Gruplar	Blast	Sayı	9	8	1	18	2,316	0,678	RED
		Yüzde (%)	%50,0	%44,4	%5,6	%100,0			
	3.gün	Sayı	2	0	0	2			
		Yüzde (%)	%100,0	%0,0	0,0%	%100,0			
	NGS	Sayı	10	10	2	22			
		Yüzde (%)	%45,5	%45,5	%9,1	%100,0			
	Toplam	Sayı	21	18	3	42			
		Yüzde (%)	%50,0	%42,9	%7,1	%100,0			

Tüm gruplar arasında serum β hCG değerleri pozitif olanların gebelik durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur($p=0,05<0,678$). Blast embriyo transferi yapılan hastaların doğum sayısı 9(%50,0), devam eden gebelik sayısı 8(%44,4), düşük sayısı 1(%5,6). Üçüncü gün embriyo transferi yapılan hastaların doğum sayısı 2(%100), devam eden gebelik sayısı 0(%0,0), düşük sayısı 0(%0,0). NGS yapılmış ve normal embriyo transferi yapılan hastaların doğum sayısı 10(%45,5) devam eden gebelik sayısı 10(%45,5), düşük sayısı 2(%9,1) olarak tespit edilmiştir.

Tablo 24: Tüm hastalarda ERA sonucu ‘pre-receptive’ olanların gebelik sonuçlarının (Serum β hCG pozitif/negatif) gruplar arasında karşılaştırılması (ki-kare analizi)

			ERA sonucu ‘Pre-receptive’ olan gruplar			Toplam	Ki-kare değeri	P	Sonuç
			Blast	Üçüncü Gün	NGS				
ERA sonucu ‘Pre-receptive’ olanların Serum β hCG sonuçları	‘Pre-receptive’ Serum β hCG Pozitif	Sayı	11	2	17	30	6,948	0,031	Kabul
		Yüzde (%)	%36,7	%6,7	%56,7	%100,0			
	‘Pre-receptive’ Serum β hCG negatif	Sayı	1	4	6	11			
		Yüzde (%)	%9,1	%36,4	%54,5	%100,0			
	Toplam	Sayı	12	6	23	41			
		Yüzde (%)	%29,3	%14,6	%56,1	%100,0			

ERA sonucu ‘pre-receptive’ olan ve serum β hCG pozitif ve serum β hCG negatif hastalar ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ($p=0,031<0,05$).

ERA sonucu ‘pre-receptive’ olup serum β hCG pozitif ve blast embriyo transferi yapılmış hasta sayısı 11(%36,7), üçüncü gün embriyo transferi yapılmış hasta sayısı 2(%6,7)dir. NGS yapılmış ve normal embriyo transferi yapılan hasta sayısı 17(%56,7).

ERA sonucu ‘pre-receptive’ olup serum β hCG negatif ve blast embriyo transferi yapılmış hasta sayısı 1(%9,1), üçüncü gün embriyo transferi yapılmış hasta sayısı 4(%36,4), NGS yapılmış ve normal embriyo transferi yapılmış hasta sayısı 6(%54,5) olarak bulunmuştur.

Tablo 25: Tüm hastalarda ERA sonucu ‘reseptif’ olanların gebelik sonuçlarının (Serum β hCG pozitif-negatif olarak) gruplar arasındaki ilişkileri (ki-kare analizi)

			ERA sonucu ‘Receptive’olan gruplar			Toplam	Ki- kare değer i	P	Sonuç
			Blast	Üçüncü Gün	NGS				
ERA sonucu ‘receptive’ olanların Serum βhCG durumu	‘Receptive’ Serum βhCG Pozitif	Sayı	7	0	5	12	10,79 2	0,005	Kabul
		Yüzde (%)	%58,3	%0,0	%41,7	%100,0			
	Receptive Serum βhCG Negatif	Sayı	0	4	5	9			
		Yüzde (%)	%0,0	%44,4	%55,6	%100,0			
Toplam		Sayı	7	4	10	21			
		Yüzde (%)	%33,3	%19,0	%47,6	%100,0			

ERA sonucu ‘receptive’ olan ve serum β hCG pozitif ve serum β hCG negatif olan hastalar ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ($p=0,031<0,05$). ERA sonucu ‘receptive’ olup serum β hCG pozitif ve blast embriyo transferi yapılmış hasta sayısı 7(%58,3), üçüncü gün embriyo transferi yapılmış hasta sayısı 0(%0,0), NGS yapılmış ve normal embriyo transferi yapılmış hasta sayısı 5(%41,7).

ERA sonucu ‘receptive’ olup serum β hCG negatif ve blast embriyo transferi yapılmış hasta sayısı 0(%0,0), üçüncü gün embriyo transferi yapılmış hasta sayısı 4(%44,4), NGS yapılmış ve normal embriyo transferi yapılmış hasta sayısı 5(%55,6) olarak bulunmuştur.

3.5.Kruskal Wallis Testi

Bu test gruplar arası tek yönlü varyans analizinin non-parametrik alternatifidir. Bu analiz sürekli değişkenlere sahip üç ya da daha fazla grup için karşılaştırma yapmayı sağlar. Değerler sıralı hale çevrilir ve her grup için sıralı ortalamalar karşılaştırılır (Kalaycı, 2010).

Tablo 26: Tüm hastaların gruplara göre yaş analizi (Kruskal Wallis H Testi)

Tüm gruplar		Sayı	Sıralamaların Ortalaması	Ki-kare değeri	P
Yaş	Blast	19	31,132	0,039	0,981
	3.Gün	8	29,938		
	NGS	33	30,273		
	Toplam	60			

Analiz sonuçlarına göre yaş ortalaması en yüksek blast embriyo transferi yapılmış hastalar (31,132), ikinci sırada üçüncü gün embriyo transferi yapılmış hastalar (30,273) yer almaktadır. En düşük NGS yapılmış ve normal embriyo transferi yapılmış hasta ların yaş (29,938) ortalaması olarak tespit edilmiştir, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,981>0,05$).

Tablo 27: Tüm hastaların gruplara göre toplam ICSI sayıları analizi (Kruskal Wallis H Testi)

Tüm gruplar		Sayı	Sıralamaların Ortalaması	Ki-kare değeri	P
ICSI sayıları	Blast	19	31,632	3,102	0,212
	Üçüncü gün	8	39,375		
	NGS	33	27,697		
	Toplam	60			

Analiz sonuçlarına göre ICSI sayısı ortalaması en yüksek üçüncü gün embriyo transferi yapılmış hastalar (39,375), ikinci sırada blast embriyo transferi yapılmış hastalar (31,632) yer alır. En düşük NGS yapılmış ve normal embriyo transferi yapılmış hastaların (27,697) ortalaması olarak tespit edilmiştir, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,212>0,05$).

Tablo 28: Tüm hastaların gruplara göre daha önce yapılan toplam embriyo transfer sayıları analizi (Kruskal Wallis H Testi)

Tüm gruplar		Sayı	Sıralamaların Ortalaması	Ki-kare değeri	P
Daha önce yapılan embriyo transfer ortalamaları	Blast	19	31,579	0,319	0,852
	Üçüncü gün	8	27,625		
	NGS	33	30,576		
	Toplam	60			

Analiz sonuçlarına göre daha önce yapılan embriyo transfer ortalamaları ortalaması en yüksek blast embriyo transferi yapılmış hastalar (31,579), ikinci sırada NGS yapılmış ve normal embriyo transferi yapılan hastalar (30,576) yer alır. En düşük üçüncü gün embriyo transferi yapılmış hastaların (27,625) ortalaması olarak tespit edilmiştir, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,852>0,05$).

Tablo 29: ERA Testinde Endometrium Kalınlığı (Kruskal Wallis H Testi)

Tüm gruplar		Sayı	Sıralamaların Ortalaması	Ki-kare değeri	P
ERA testinde endometrium kalınlığı	Blast	19	27,316	2,937	0,230
	Üçüncü gün	8	24,125		
	NGS	33	33,879		
	Toplam	60			

Analiz sonuçlarına göre ERA testinde endometrium kalınlığı ortalaması en yüksek NGS yapılmış embriyo transferi yapılan hastalar (33,879), ikinci sırada blast (27,316) transferi yapılmış hastalar (27,124) yer alır. En düşük üçüncü gün embriyo transferi yapılan hastaların (24,125) ortalaması olarak tespit edilmiştir, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,230>0,05$).

Tablo 30: (Kruskal Wallis H Testi)

Tüm Gruplar		Sayı	Sıralamaların Ortalaması	Ki-kare testi	P
Transfer öncesi endometrium kalınlığı	Blast	19	26,158	3,355	0,187
	Üçüncü gün	8	25,438		
	NGS	33	34,227		
	Toplam	60			

Analiz sonuçlarına göre transfer öncesi endometrium kalınlığı ortalaması en yüksek NGS yapılmış ve normal embriyo transferi yapılmış hastalar (34,227), ikinci sırada blast embriyo transferi yapılmış hastalar (26,158) yer alır. En düşük üçüncü gün embriyo transferi yapılan hastaların (25,438) ortalaması olarak tespit edilmiştir, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,187>0,05$).

4. TARTIŞMA

Mikroarray teknolojisinin gelişimi ile birçok biyolojik fonksiyon ve hastalık süreçlerinin anlaşılmasında hızlı ilerleme sağlanmıştır (Mahajan, 2019). İnsan implantasyonu, sağlıklı bir embriyo ile işlevsel olarak alıcı bir endometrium arasında senkronizasyon gerektiren kompleks bir süreçtir. Belirli bir hastada uygun implantasyon penceresinin doğru tanımlanması, endometrial reseptivite biyobelirteçleri kullanılarak, endometrial implantasyon penceresinin yanlış zamanlamasından kaynaklanan implantasyon başarısızlığının önlenmesine yardımcı olabilir. Son on yılda gerçekleştirilen insan endometriyal transkriptomik analizi bize endometrial reseptiviteyi belirleme yeteneğine sahip olduğuna dair genomik bilgiler vermiştir (Garrido-Gomez et al., 2013). Mikroarray teknolojisi, implantasyon penceresinin (WOI) transkriptomik imzasının tanımlanmasına izin vermiştir. Bu teknoloji, endometrial reseptivite tanısı için bir moleküler tanı aracı olan endometrial reseptivite dizisinin (ERA) gelişmesine yol açmıştır. Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı (RIF) olan hastalarda bu testin kullanımı, implantasyon penceresinin bu hastaların dörtte birinde yer değiştirdiğini ve ERA testine göre belirlenen günde kişiselleştirilmiş bir embriyo transferi (pET) kullanımının üreme performansını artırdığını göstermiştir (Mahajan, 2019). ERA, implantasyon penceresinin tanımlanması ve embriyo transferinin kişiselleştirilmesi yoluyla IVF sonuçlarının iyileştirilmesinde bir adımdır. Testin doğru ve tekrarlanabilir olduğu gösterilmiştir. Testin klinik olarak uygulanması birçok klinikte yapılmış ve önemi vurgulanmıştır fakat öneminin daha iyi anlaşılması için de daha büyük randomize çalışmalar gerekmektedir (Mahajan, 2019).

Mikroarray teknolojisi çift sarmallı DNA'nın komplementlerinden tek sarmallı DNA'nın, özel bir cam üzerinde bulunan sabit problerle hibridize olması sonucunda işaretlenen komplementer DNA'nın (cDNA) verdiği floresan veya radyaktivitenin şiddetine göre özel bir bilgisayar ortamında okunması ve yoğunluğunun saptanması esasına göre dayanır. Çalışmanın tasarımı, örneklerin toplanması ve seçimi burada çok önemlidir (Madazlı, 2008).

İmplantasyon sürecinin büyük bir kısmı hala çözülmeye devam etmektedir. Embriyonun bu süreçte önemli bir rol aldığı unutulmamalıdır ve embriyoya yapılan genetik tarama testleri sonucunda genetik olarak sağlıklı embriyo transferinin

yapılması implantasyon oranının iyileştiğini gösterilmiştir. Bununla birlikte, normal embriyo ile kişiselleştirilmiş embriyo transferi yaptıktan sonra bile %100 başarı gösteren hiçbir rapor bulunmamaktadır. Embriyo transferi yapılan kadınlarda özellikle bağışıklık sistemi de fazlaca önemlidir (Mahajan, 2019).

Mahajan (2019), ERA testinin endometrial reseptiviteyi teşhis etmek için bugün mevcut olan en objektif ve en doğru test olduğunu söylemiştir. İmplantasyon penceresini tanımlamak ve böylece her hasta için kişiselleştirilmiş bir implantasyon penceresi oluşturmak için ERA test sonuçlarından yararlanmıştır. RIF'LI hastalarda üreme performansının iyileştirilmesinde fayda sağladığını göstermiştir. Çalışmalarında, RIF'LI kadınların %27,5'inin implantasyon penceresinin farklı olduğunu göstermiştir. RIF grubundaki implantasyon oranları, gebelik ve devam eden oranları kişiselleştirilmiş bir embriyo transferinden sonra arttığını söylemiştir. Merkezlerinde 2 kaliteli blastokist transferi ile 1 FET (dondurulmuş embriyo transferi) yapıldığı 33 RIF hastasında yapılan alt grup analizinde hastaların üçte birinde 'reseptif olmayan' endometrium olduğu tespit etmiştir. Kişiselleştirilmiş embriyo transferi, bu hastalarda üreme sonucunu iyileştirdiği göstermiştir (Mahajan, 2019).

Üreme tıbbında, önemli bir zorluk, implantasyon penceresi sırasında endometrial reseptivite durumunu objektif olarak tanımlamak ve teşhis etmektir. Diaz-Gimeno ve ark, (2011) çalışmalarında, önce mikroarray teknolojisini (ERA) kullanarak moleküler bir araç oluşturmaya ve sonrasında, implantasyon penceresi sırasında endometriumun transkriptomik imzasını belirlemeye odaklanmışlardır. Endometrial reseptivite dizisi (ERA), endometrial biyopsileri 238 seçilmiş genin ekspresyonuna dayanarak 'reseptif', 'pre-reseptif' veya 'postreseptif' olarak sınıflandıran mikroarray teknolojisine dayanan moleküler bir tanı testidir (Díaz-Gimeno ve ark., 2011). 238 genin pre-reseptif durumdan reseptif duruma geçişte farklı olarak ifade edildiği göstermiş ve listelemişlerdir (Diaz-Gimeno et al., 2011).

Hashimoto ve ark. (2017) tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan 50 kadın üzerinde ERA testi yapmış ve %24 oranında reseptif olmayan endometrium olduğunu bildirmişlerdir (12/50). Era testine (5/10, 50%) dayanarak reseptif olmayan endometriumlu kadınlarda, daha sonra kişiselleştirilmiş embriyo transferinde klinik gebelik oranı, standard embriyo transferine sahip kadınlara kıyasla (12/34, 35.3%) daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (Hashimoto et al., 2017).

Ruiz-Alonso ve ark., (2013), çalışmalarında doğal veya hormonal olarak hazırlanmış sikluslarda donmuş-çözülmüş embriyo transferi yapılması planlanan 85 kadında endometrial reseptiviteyi değerlendirmişlerdir. ERA testi, tekrarlayan embriyo implantasyon başarısızlığı olan kadınlarda (22/85, %25,9), tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olmayan kadınlara kıyasla (3/25, %12) daha yüksek bir reseptif olmayan endometrium oranı tespit etmişlerdir. İlk ERA testinde reseptif olmayan endometriyum tanısı alan kadınlar, kişiselleştirilmiş embriyo transferinden sonra %50 (takip verileri olan sekiz kadından dördü) gebelik oranına ulaştığını belgelemişlerdir (Ruiz-Alonso et al., 2013).

Ruiz-Alonso ve ark., (2014), bir çalışmada ERA testi ile endometriumun reseptif olmayan (pre -veya post-reseptif) olarak teşhis edilmiş, standart embriyo transferini takiben devam eden gebeliklere ulaşamayan 17 kadın hakkında rapor belirtmişlerdir. Aynı 17 kadına ERA sonucuna göre toplam 20 kişiselleştirilmiş embriyo transferi uygulamışlar ve %53'ü (9/17) devam eden gebelik aşamasına ulaştığını belgelemişlerdir.

Mahajan (2019) iki veya ikiden fazla embriyo implantasyon başarısızlığı olan kadınlarda (22/93, %28), standart embriyo transferi ile IVF sonrasında sadece bir implantasyon başarısızlığı (14/93, %15) olan hastalara oranla daha yüksek reseptif olmayan endometrium olduğunu bildirmiştir (Mahajan, 2019).

Tan ve ark, (2018), 88 kadında endometrial reseptiviteyi değerlendirmiş ve genel olarak %44,3'lük (39/88) reseptif olmayan bir oran bildirmişlerdir. En az bir başarısız donma-çözme ve normal embriyo transferine sahip olan kadınlarda reseptif olmayan endometrium oranı %37,5 (18/48) olduğunu söylemişlerdir. Embriyo transferini takiben devam eden gebelik oranları, reseptif olan (%50,9), reseptif olmayan ve kişiselleştirilmiş embriyo transferi yapılmış (%51,6) olan kadınlar arasında benzerlik olduğunu söylemişlerdi (Tan et al., 2018).

Embriyonik anöploidi, özellikle ileri anne yaşı vakalarında insan implantasyonu başarısızlığına büyük önem taşır. Embriyo içinde meydana gelen kromozomal anormalliklerin RIF'in %60'ını oluşturduğu gösterilmiştir (Scot et al., 2013). Euploid (normal) embriyonun transferi, tüm implantasyon başarısızlıklarının embriyonik kusurlardan kaynaklanmadığı için IVF'de %100 başarı oranı sağlamaz fakat hem euploid (normal) embriyo transferi hem de kişiselleştirilmiş embriyo

transferi yapılmış hasta gruplarında başarı oranının daha yüksek olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (Tan et al., 2018).

Ayrıca, euploid embriyonun implantasyon başarısızlığı öyküsü olan hastaların önemli bir kısmının, ERA tarafından tespit edilen farklı bir implantasyon penceresine sahip olduğunu gösterilmiştir. Bu hastalar için, kişiselleştirilmiş embriyo transferi ile sonraki euploid FET'nin sonuçlarını iyileştirebilir (Tan et al., 2018).

ERA göre, klinikte test yapılan hastaların %22,5 farklı bir implantasyon penceresi olduğu tespit edilmiştir. Farklı bir implantasyon penceresi olan hastalar arasında, vakaların büyük çoğunluğu pre-reseptif (%88) olduğunu bildirmişlerdir (Tan et al., 2018).

Dondurulmuş embriyo transferi yapılmış hasta grubu içerisinde kişiselleştirilmiş embriyo transfer grubundaki hastalar ERA yapılmamış hasta grubuna kıyasla daha iyi implantasyon oranı ve daha iyi devam eden gebelik oranlarına sahip olduğu Tan ve ark. tarafından gösterilmiştir. Reseptif olmayan endometrium özellikle RIF hastalarında sıklıkla bulunduğu için, endometriyumun reseptif olduğu zaman embriyo transferinin kişiselleştirilmiş zamanlaması RIF vakalarında implantasyon şansını artıracaktır. Tan ve ark., 2018, euploid (normal) embriyo transferinde başarısız olan hastalarda ERA'nın rolü üzerine bir çalışma yürütmüşlerdir.

Kişiselleştirilmiş bir embriyo transferinden sonra, embriyonun implante olma oranı ve elde edilen gebeliklerin devam etme oranının fazla olduğunu bulmuşlardır (Tan et al., 2019).

5 RIF hastasından birinde farklı implantasyon penceresi (~%18 reseptif olmayan ERA) bulunmuştur (Patel et al., 2019).

Simon ve ark. prospektif randomize çalışmaları ile ilk IVF siklusuna alınan kadınlarda bile rolünü kanıtlamıştır. Kişiselleştirilmiş embriyo transferinden sonra (ERA test sonuçlarına dayanarak), gebelik oranlarının ve devam eden gebelik oranının (%85,7 ve %55,1), ERA testi yapılmamış taze embriyo transferine (%61,7 ve %43,3) veya dondurulmuş embriyo transferine (%60,8 ve %44,6) oranla anlamlı olarak daha fazla olduğunu kanıtlamışlardır (Simon et al., 2000).

Mahajan (2019), çalışmasının Hint popülasyonundaki sonuçları; RIF hastalarında %27,5 oranında endometrial faktör saptamış ve bu da RIF olmayan gruptan %15 anlamlı olarak daha yüksek olduğunu söylemişlerdir (P = 0.04). Kişiselleştirilmiş embriyo transferinden sonra, devam eden genel gebelik oranı %42,4

ve implantasyon oranı %33 olarak bulmuşlar ve bu da 1 yıllık in vitro fertilizasyon sonuçlarıyla eşit olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca ısrarla ince endometriyumlularda ERA testi uygulamış ve bu hastaların %75'inde endometriyumun 6 mm veya daha az olmasına rağmen reseptif olduğunu bulmuşlardır. Bu grupta gebelik oranı %66,7 olarak belirlenmiştir (Mahajan, 2019). Yapılan çalışmaların sonuçlarını doğrulamak için ERA testinin daha çok uygulanması gerekli olsa da günümüzde oldukça yararlı bir teknik haline gelmiştir. Bu sonuçları doğrulamak için daha büyük çalışmalar gerekli olsa da ERA oldukça yararlı bir araç haline gelmiştir.

Üretici firmaya göre ERA, 37 yaşın altındaki hastalar için morfolojik olarak iyi kalitede embriyoların en az 3 veya 3'ten fazla başarısız transferi olan veya 37 yaş üstü hastalarda 2 veya daha fazla başarısız transferi sonucu yapılmalıdır.

Tablo 31: ASRM'de Sunulan Prospektif Randomize Kontrollü Bir Çalışmanın Sonuçları

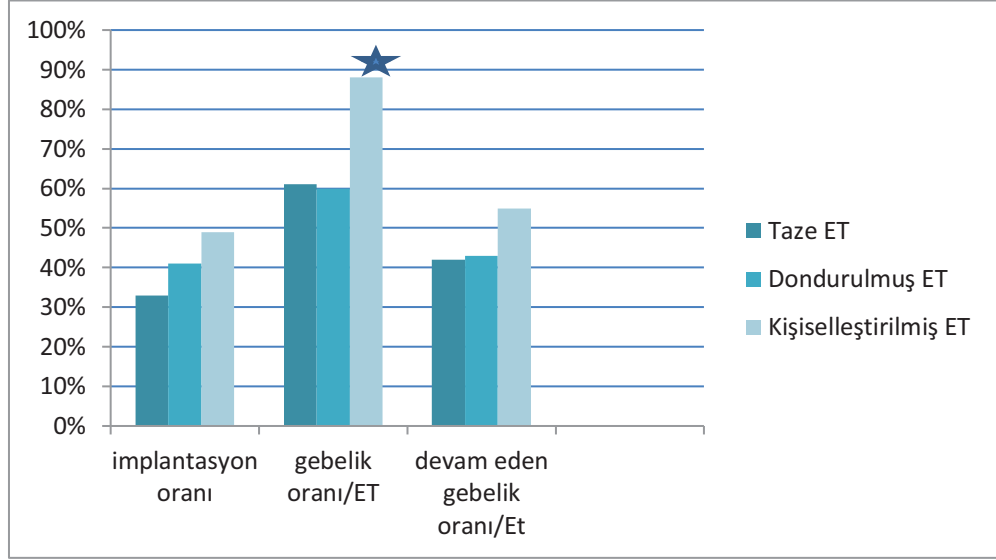
(Gebelik Hızı ve Devam Eden Gebelik Hızındaki iyileşmeyi göstermektedir.)

	Taze ET	Dondurulmuş ET	Kişiselleştirilmiş ET
Hasta(n)	117	122	117
Transfers (n)	60	74	49
Gebelik oranı /ET (%)	%61,7	60 .8%	85 .7 %*
İmplantasyon oranı (%)	%35,3	41.4 %	47.8%
Devam eden gebelik oranı/ET (%)	%44,3	44 .6%	55 .1%

* p=0.003 by Chi-Square test

ET: embriyo transfer

(<https://www.igenomix.com.>, Erişim Tarihi: 17.04.2020)



Şekil 15: ERA Testi implantasyon, gebelik ve devam eden gebelik oranlarını iyileştirmektedir. (<https://www.igenomix.com>, Erişim Tarihi: 17 Nisan 2020)

Kişiselleştirilmiş ET * $p=0.003$ by Chi-Square test

Sonuç olarak ‘microarray’ teknolojisi ile yapılan çalışmalarda elde ettiğimiz bilgiler implantasyon organizasyonu hakkında bize detaylı bilgi vermektedir. Embriyo endometrial epitele tutunurken, endometrium yüzeyinde yuvarlanması, bağlanması ve sonra endometrial hücre yüzeylerindeki karbonhidrat ve proteinler ile köprü kurması, endometriumdaki bu olaylarda yer alan moleküllerin sentezine bağlı olarak gerçekleşir. Bu esnada embriyo-endometrium etkileşimi, büyüme faktörleri ve sitokinler ile sağlanan parakrin mekanizmalar ile gerçekleşir. İmmün sistem ise bu esnada fetal allograftı reddetmeyecek, onu tolare edecek ve hatta kuyacak antibakteriyel ve detoksifikasyon genlerindeki ekspresyon değişikliklerini yapacaktır. Bu sırada birçok olay aynı anda veya ardışık gen ekspresyonlarındaki değişimler ile meydana gelecektir. Sonuç olarak sağlıklı bir embriyo sağlıklı şekilde implante olacak ve gebeliğin sağlıklı ilerlemesi ve sonuçlanması içinde gerekli koşullar da sağlanmış olacaktır.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Embriyo implantasyonu, sağlıklı bir embriyo ile alıcı bir endometrium arasında senkronizasyon gerektiren karmaşık bir süreçtir. Endometrial reseptivitenin (ER) teşhisi zor ve şimdiye kadar mevcut testlerin çoğu güvenilir değildi. Mikroarray teknolojisi, implantasyon penceresinin (WOI) transkriptomik imzasının tanımlanmasına izin verdi. Bu teknoloji, endometrial reseptivitenin tanısı için bir moleküler tanı aracı olan ERA' nın geliştirilmesine yol açmıştır. Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan hastalarda bu testin kullanılması, implantasyon penceresinin bu hastaların dörtte birinde yer değiştirdiğini ve ERA tarafından belirlenen günde kişiselleştirilmiş bir embriyo transferinin kullanılmasının üreme performansını artırdığını göstermiştir.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan infertil hastalarda, endometrial reseptivitenin transkriptomik imzasının tanımlanmasında kullanılan ERA testi ile yapılan kişiselleştirilmiş embriyo transferi ve implantasyon penceresinde doğru zamanlamanın belirlenmesi gebelik sonuçlarının iyileştiği görülmüştür.

İmplantasyon başarısızlığı olan kadınlarda yapılan ERA testi embriyo implantasyon oranını ve dolayısıyla da gebelik oranlarını iyileştirmede iyi bir teknik olarak önerilmektedir. Sağlıklı embriyo transferi, tüm implantasyon başarısızlıkları embriyonik kusurlardan kaynaklanmadığı için IVF'de %100 başarı oranı sağlamaz. Özellikle sağlıklı embriyonun kişiselleştirilmiş bir zamanda yapılan transferi başarılı implantasyon sağlanmasında önemli bir adımdır. Yapmış olduğumuz çalışmamızda da özellikle NGS yapılmış embriyoları olan ve ERA testi ile kişiselleştirilmiş embriyo transferi yapılan hastalarda gebelik oranlarında artış olduğu görülmektedir.

Mevcut literatür verileri de ERA testinin yardımcı üreme teknikleri tedavilerinde implantasyon başarısızlığı olan hastalarda daha sık kullanılmasının fertiliteye katkıda bulunacağını düşündürmektedir. Bazı kliniklerde uygulanması devam etmekte olup önemi vurgulanmıştır.

ERA testinin RIF grubundan da etkinliğinin anlaşılması için en güvenilir bilimsel yöntem randomize kontrollü çalışmalar olacaktır. RIF grubunda sınırlı sayıda çift bulunması, eşdeğer bir kontrol grubu oluşturmanın güçlüğü, testin maliyetinin yüksek olması gibi nedenlerle bizim çalışmamızın gücü yeterli olmamıştır. Çalışmaya

alınmış olan hastaların daha önce implantasyon başarısızlığı olan hastalardan seçilmiş olması ve kişiselleştirilmiş embriyo transferi sonucu gebelik oranında artış olması ERA testinin güvenilir ve yararlı bir test olduğunu göstermektedir.



6. KAYNAKLAR

Achache, H., Reve, A. (2006). Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Human Reproduction Update*, 12(6), 731–746.

Aker, H. (2017), Endometriyum patolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, s: 6-50.

Anamurluoğlu, E. (2017). İn-vitro fertilizasyon hastalarında endometriyal reseptivitenin transvajinal doppler ultrasonografi ile değerlendirilmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, (Danışman: Doç. Dr. Esra Özkavukçu).

Azhari-Zarnagh, F. (2019). Tekrarlayan implantasyon başarısızlığında, doku ve dolaşımdaki mikroRNA'ların etkisi, doktora tezi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, Moleküler Tıp Programı, İstanbul. (Danışman: Prof. Dr. Sadrettin Pençe).

Azem, F., Many, A., Ben-Ami, I., Yovel, I., Amit, A., Lessing, J.B., Kupferminc, M.J. (2004). Increased rates of thrombophilia in women with repeated IVF failures. *Hum Reprod*, 19(2), s:368-70.

Bahar, L., Baykal, T. (2008). Endometriyal reseptivitenin implantasyondaki rolü, *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilim Dergisi*, 1(2), s:2-4.

Bassil, R., Casper, R., Samara, N., Hsieh, T.B., Barzilay, E., Orvieto, R., Haas, J. (2018). Does the endometrial receptivity array really provide personalized embryo transfer? *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 35:1301–1305.

Bastu, E., Mutlu, M.F., Yasa, C., Dural, O., Nehir –Aytan, A., Celik, C., Buyru, F., Yeh J. (2015). Role of Mucin 1 and Glycodelin A in recurrent implantation failure. *Fertil Steril*. 103(4), s:1059- 1064.

Bauer, M.E., Perks, P., Lightman, S.L., Shanks, N. (2001). Are adhesion molecules involved in stress-induced changes in lymphocyte distribution? *Life Sci*, 69:1167-79.

Balkowiec, M., Maksym, R.B., Wlodarski, P.K. (2018). The bimodal role of matrix metalloproteinases and their inhibitors in etiology and pathogenesis of endometriosis (Review). *Mol Med Rep*, 18(3):3123-3136.

Bessonnard, S., Mesnard, D., Constam, D. B. (2015). PC7 and the related proteases Furin and Pace4 regulate E-cadherin function during blastocyst formation. *J Cell Biol*, 210(7), s:1185–1197.

Binder, N., Evans, J., Gardner, D.K., Salamonsen, L.A., Hannan, N.J. (2014). Endometrial signals improve embryo outcome: functional role of vascular endothelial growth factor isoforms on embryo development and implantation in mice, *Hum Reprod*, 29(10), s:2278-86.

Buyru, F. (2001). Uterusta gebelik için oluşan değişimler, hormonal uyarılara yanıt. *Perinatoloji Dergisi*, 9(4), s: 205-267.

Bruchim, I., Werner, H. (2013). Targeting IGF-1 signaling pathways in gynecologic malignancies, *Expert Opin Ther Targets*, 17(3), s:307-20.

Brar, A. K., Handwerger, S., Kessler, C.A., Aronow, B.J. (2001). Gene induction and categorical reprogramming during in vitro human endometrial fibroblast decidualization. *Physiol Genomics*, 7:135-148.

Castro-Rendon, W.A., Castro-Alvarez, J.F., Guzman-Martinez, C., Bueno-Sanchez, J.C. (2006). Blastocyst-endometrium interaction: intertwining cytokine network. *Braz J Med Biol Res*, 39:1373-1385.

Cermik, D., Selam, B., Taylor, H. S. (2003). Regulation of HOXA10 expression by testosterone in vitro and in the endometrium of patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 88:238-243.

Champion, H., Innes, B.A., Robson, S.C., Lash, G.E., Bulmer, J.N. (2012). Effects of interleukin-6 on extravillous trophoblast invasion in early human pregnancy. *Mol Hum Reprod*, 18(8):391-400.

Coştur-Bıyıkşız, P. (2009). Kontrollü ovaryen stimülasyon uygulanmış sıçanlarda sildenafil sitratın endometriyum reseptivitesinde rol oynayan faktörlere etkisi. Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji ve Embriyoloji anabilim Dalı, Doktora Tezi, Kocaeli, (Danışman: Doç. Dr. Serdar Filiz).

Coughlan, C., Ledger, W., Wang, Q., Liu, F., Demirel, A., Gurgan, T., Cutting, R., ..., Li, T.C. (2014). Recurrent implantation failure: definition and management. *Reprod Biomed Online*, 28 (1):14-38.

Collins, J. (2009). Mild stimulation for in vitro fertilization: making progress downward. *Hum Reprod Update*, 15(1):1-3.

Cutting, R., Morroll, D., Roberts, S.A., Pickering, S., Rutherford, A.; BFS and ACE. (2008). Elective single embryo transfer: guidelines for practice British Fertility Society and Association of Clinical Embryologists. *Hum Fertil (Camb)*, 11(3): 131-46.

Çavusoglu, T., Uyanikgil, Y., Kılıç, K.D., Turgut, M. (2016). Integrins as a critical target in determining metastasis and growth of brain tumor. *J Brain Tumors Neurooncol*, 1:105.

Çiçek, N., Mollamahmutoğlu, L. (2009). A'dan Z'ye Yardımcı Üreme Teknikleri. İçinde: Endometriyal reseptivite. Gurgan, T., Demirel, A., Güven, S. (eds.). Ankara: Palme Yayıncılık.

Çimen, T. (2011) Tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olan hastalarda düşük moleküler ağırlıklı heparin kullanımının gebeliğin seyri ve sonuçları üzerine etkisi, Uzmanlık Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Isparta, (Danışman: Doç. Dr. Mehmet Okan Özkaya).

Das, M., Holzer, H.E. (2012). Recurrent implantation failure: gamete and embryo factors. *Fertil Steril*, 97(5):1021-1027.

Davidson, L.M., Coward, K. (2016). Molecular mechanisms of membrane interaction at implantation. *Birth Defects Res C Embryo Today*, 108(1):19-32.

da Costa e Silva Rde C., Moura, K.K., Ribeiro-Júnior, C.L., Guillo, L.A. (2016). Estrogen signaling in the proliferative endometrium: implications in endometriosis. *Rev Assoc Med Bras*. 62(1):72-7.

Dalçık, H., Yıldırım, M. (Çev.) (2008). Klinik yönleriyle insan embriyolojisi. Moore, K.L, Persaud, T.V.N. 2. baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008.

Dey, S.K., Lim, H., Das, S. K. (2004). Molecular cues to implantation. *Endocrine Reviews*, 25:341-373.

Diaz-Gimeno P., Horcajados J, A., Martinez-Conejero J, A., Estebon F, J., Alama P., et al. (2011). A genomic diagnostic tool for human endometrial receptivity based on the transcriptomic signature. *Fertility and Sterility*. Vol 95(1), 50-75.

Díaz-Gimeno, P., Ruiz-Alonso, M., Blesa, D., Bosch, N., Martinez-Conejero, M. (2013). The accuracy and reproducibility of the endometrial receptivity array is superior to histological dating as diagnostic method for the endometrial factor. *Fertility and Sterility*. Vol 99(2), 508-517.

Diaz-Gimeno, P., Ruiz-Alonso, M., Sebastian-Leon, P., Pellicer, A., Valbuena, D. (2017). Window of implantation transcriptomic stratification reveals different

endometrial subsignatures associated with live birth and biochemical pregnancy. *Fertility and Sterility*. Vol 108(4),703-704.

Erel, C.T., Aydın, Y., Kaleli, S., Şentürk, L.M. (2005). Is endometrial apoptosis evidence of endometrial aging in unexplained infertility? a preliminary report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*,121(2):195-201.

Egashira, M., Hirota, Y. (2013). Uterine Receptivity And Embryo– Uterine Interactions İn Embryo İmplantation. *Lessons From Mice, Reprod Med Biol*. 12(4):127-132.

Ergurel, G., Demir, N., Demir, R. (2002) Adezyon moleküllerinin yapısal özellikleri ve fonksiyonları. *T. Klin. J. Med. Sci.* 22:313-327.

Eroschenko, V. P. (2008). Difiore Histoloji Atlası, Ceviri Editoru: Ramazan Demir, Palme Yayıncılık, Ankara, s:391-397.

Fatemi, H.M., Popovic-Todorovic, B. (2013). Implantation in assisted reproduction: a look at endometrial receptivity. *Reprod Biomed Online*, 27(5):530-8.

Fierro-González, J.C., White, M.D., Silva, J.C., Plachta, N. (2013). Cadherin-Dependent Filopodia Control Preimplantation Embryo Compaction, *Nat Cell Biol*. 15(12):1424-33.

Garrido-Gomez, T., Ruiz-Alonso, M., Blesa, D., Diaz-Gimeno, P., Vilella, F., Ph.D., Simon, C. (2013). Profiling the gene signature of endometrial receptivity: clinical results. *Fertility and Sterility*,99(4): 1087-1083

Gellersen, B., Brosens, I.A., Brosens, J. J. (2007). Decidualization of the human endometrium: mechanism, functions, and clinical perspectives. 25(6): 445-453.

Güç, D. (2004). Adezyon molekülleri. *Astım Allerji immünoloji*,2:95-102.

Giudice, L.C. (2006). Application of functional genomics to primate endometrium: insights into biological processes. *Reprod Biol Endocrinol*, 4 Suppl (1):4.

Greco, E., Scarselli, F., Iacobelli, M., Rienzi, L., Ubaldi, F., Ferrero, S., Franco, G., Tesarik, J. (2005). Efficient treatment of infertility due to sperm DNA damage by ICSI with testicular spermatozoa. *Hum Reprod*, 20(1):226-30.

Grandone, E., Colaizzo, D., Lo-Bue, A., Checola, M.G., Cittadini, E., Margaglione, M. (2001). Inherited thrombophilia and in vitro fertilization implantation failure. *Fertil Steril*, 76(1):201-2.

Hamutoğlu, R. Özdenoğlu Kutlu, B., Dağdeviren, T., Bulut.E. (2018). Tekrarlayan implantasyon başarısızlığında hücre adezyon moleküllerinin rolü. *FNG & Bilim Tıp Dergisi*, 4(1):27-36.

Hannan, N.J., Jones, R.L., Critchley, H.O., Kovacs, G.J., Rogers, P.A., Afandi, B., Salamonsen, L.A. (2004). Coexpression of fractalkine and its receptor in normal human endometrium and in endometrium from users of progestin- only contraception supports a role for fractalkine in leukocyte recruitment and endometrial remodeling. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(12):619-6129.

Hantak, A.M., Bagchi, I.C., Bagchi, M.K. (2014). Role of Uterine Stromal-Epithelial Crosstalk in Embryo Implantation. *Int. J. Dev. Biol.* 58;139–146.

Hashimoto, T., Koizumi, M., Doshida, M., Toya, M., Sagara, E. (2017). Efficacy of the endometrial receptivity array for repeated implantation failure in Japan: A retrospective, two-centers study. *Reproductive Medicine Biology*. Vol 16(3), 290-296.

Horstman, L.L., Jimenez, J.J., Ahn, Y.S. (2004). Endothelial microparticles as markers of endothelial dysfunction. *Front Biosci*, 1(9):1118-35.

İltemur- Duvar, C., Şatıroğlu H., Berker, B., Çetinkaya, E., Kahraman, K. (2003). Yardımla üreme tekniklerinde implantasyon ve gebelik oranlarını etkileyen faktörler. *T Clin Jineköl Obst*, 13:466-475.

İrez, T., Erkan, M. (Çev.) (2016). Embriyoloji. Dudek, R.W. İstanbul, İstanbul Tıp Kitapevleri, 12-26s.

Inyawilert, W., Fu, T.Y., Lin, C.T., Tang, P.C. (2014). MicroRNA- 199a Mediates Mucin 1 Expression In Mouse Uterus During İmplantation. *Reprod Fertil Dev*. 26(5):653-64.

Jabbour, HN., Kelly, RW., Fraser, HM., Critchley, H.O.D. (2006). Endocrine regulation of menstruation. *Endocr Rev*, 27:17-46.

Jessmon, P., Leach, R.E., Armant, D.R. (2009). Diverse Functions of HBEGF During Pregnancy. *Mol Reprod Dev*, 76(12):1116-27.

Jones, R.L., Stoikos, C., Findlay, J.K., Salamonsen, L.A. (2006). TGF- β Superfamily expression and actions in the endometrium and placenta. *Society for Reproduction and Fertility*, 132: 217-232.

Junqueira, L.C., Carneiro, J. (2009) Temel Histoloji, Çeviri Editorleri: Seyhun Solakoğlu, Yener Aytekin, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 444-449s.

Kahraman, B. (2013). Missed abortus ve istemli evokuasyon olgularının endometriyumlarında proprotein konvertaz dağılımı, Yüksek Lisans Tezi, Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji Ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Manisa, (Danışman: Prof. Dr. M. Kemal Özbilgin).

Kao, L.C., Tulac, S., Lobo, S., Imani, B., Yang, J.P., Germeyer, A., Osteen, K., ..., Giudice, L.C. (2002). Global gene profiling in human endometrium during the window of implantation. *Endocrinology*, 143:2119-2138.

Kayısı, U.A., Mahutte, N.G., Arıcı, A. (2002). Uterine chemokines in reproductive physiology and pathology. *in American Journal of Reproductive Immunology*, 47:213-221.

Kaya, S. (2009). Yardımlı üreme teknikleri uygulamalarında serviko-vajinal lavaj ve serumdan implantasyon belirteci olarak glikodelin ve makrofaj-koloni stimulan faktör bakılmasının klinik ve prognostik önemi. Uzmanlık Tezi, Başkent Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara, (Danışman: Prof. Dr. Hulusi Bülent Zeyneloğlu).

Kasper, C., Rasmussen, H., Kastrup, J.S., Ikemizu, S., Jones, E.Y., Berezin, V., Bock, E., Larsen, I.K. (2000). Structural basis of cell-cell adhesion by NCAM. *Nat Struct Biol*, 7(5):389-93.

Kao, L.C., Tulac, S., Lobo, S., Imani, B., Yang, J.P., Germeyer, A., Osteen, K., ..., Giudice, L.C. (2002). Global gene profiling in human endometrium during the window of implantation. *Endocrinology*, 143(6): 2119-2138.

Kendirci, R. (2017). 3D endometrium benzeri kültür sistemi kullanılarak *in vitro* implantasyon modelinin geliştirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, Celal Bayar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji- Embriyoloji Bilim Dalı, Manisa, (Danışman: Prof. Dr. H. Seda Vatansever).

Kliman, H., Frankfurter, D. (2019). Clinical approach to recurrent implantation failure: evidence-based evaluation of the endometrium. *Fertility and Sterility*. Vol 111(4), 618-628.

Lala, P.K., Chakraborty, C. (2003). Factors regulating trophoblast migration and invasiveness: possible derangements contributing to pre-eclampsia and fetal injury. *Placenta*. 24:575–587.

Laufer, A., Simon, A. (2012). Recurrent implantation failure: current update and clinical approach to an ongoing challenge. *Fertil. Steril*, 97(5); 1019– 1020.

Lim, H.J., Dey, S.K. (2009). HB-EGF: a unique mediator of embryo-uterine interactions during implantation. *Exp Cell Res*. 315(4):619-26.

Lindhard, A., Bentin-Ley, U., Ravn, V., Islin, H., Hviid, T., Rex, S., Bangsbo, S., Sorensen, S. (2002). Biochemical evaluation of endometrial function at the time of implantation. *Fertil Steril* 78:221-233.

Madazlı, R. (2008), Placenta, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, s: 11-36.

Mahajan, N. (2015). Endometrial receptivity array: Clinical application. *JHRS*. Vol 8 (3), 121-129.

Mammadov, R. (2017). Tekrarlayan in-vitro fertilizasyon (ivf) başarısızlıklarında endometriyal reseptörün iyileştirilmesine yönelik yapılan endometrial yaralama tekniğinin ivf gebelik sonuçları üzerine etkisinin araştırılması, Tıpta Uzmanlık Tezi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim-Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, (Danışman: Doç.Dr. Cihangir Mutlu Ercan).

Moore, K. L., Persuad, T. V. N. (2002) Klinik Yollar ile İnsan Embriyolojisi, Çeviri Editörleri: Mehmet Yıldırım, İmer Okar, Hakkı Dalcık, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 24-28s.

Mokhtar, H.M., Giribabu, N., Muniandy, S., Salleh, N. (2014). Testosterone decreases the expression of endometrial pinopode and L-selectin ligand (MECA-79) in adult female rats during uterine receptivity period. *Int J Clin Exp Pathol*, 7(5): 1967–1976.

Morris, I.D. (2002). Sperm DNA damage and cancer treatment. *Int J Androl*, 25(5):255-61.

Mousa, S.A. (2004). Cell adhesion molecules: potential therapeutic and diagnostic implications. *Methods Mol Med*, 93:157-74.

Mutlu, İ., Mutlu, F.B., Erdem, A. (2017). Tekrarlayan implantasyon başarısızlıklarında güncel durum. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst*, 27(3):150-61.

Niwa, H., Toyooka, Y., Shimosato, D., Strumpf, D., Takahashi, K., Yagi, R., Rossant, J. (2005). Interaction between oct3/4 and Cdx2 determinens trophoctoderm differantiation. *Cell*, 123(5): 917-929.

Norwitz, E.R, Schust, DJ and Fisher, S.J. (2001). Implantation and the survival of early pregnancy. *N Engl Med*, 345:1400-8.

Ovalle, W.K., Nahirney, P.C. (2009) Netter Temel Histoloji, Çeviri Ediörleri: Sevda Muftuoğlu, Figen Kaymaz, Pergin Atilla, **Güneş Tıp Kitapevleri**, Ankara, 412-416s.

Oruc, H. (2013). Hiyaluronik asit'in endometriyum dokusunda $\alpha\beta3$ integrin ve matriks metalloproteina ekspresyonuna etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Denizli, (Danışman: Prof. Dr. Gulcin Abban Mete).

Öner, J., Öner, H. (2007). Immunolocalization of insulin-like growth factor I (IGF-I) during preimplantation in rat uterus. *Growth Horm IGF Res*, 17(4):271-8.

Özcan Metin, T. (2016). İmplantasyon başarısızlığı olan endometriozisli hastaların ve açıklanamayan infertil hastaların mid-sekretuar endometriyumunda kalsiyum metabolizmasında işlev gören proteinlerin ekspresyonunun incelenmesi. Doktora Tezi. Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Mersin, (Danışman: Prof. Dr. Banu Coşkun Yılmaz).

Özcan, T. (2010) Diyabetin, implantasyon penceresi donemindeki sıçan endometriyumunda $\alpha\beta3$ integrin ekspresyonuna ve ince yapıya etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitusu, Histoloji VE Embriyoloji Anabilim Dalı, Mersin, (Danışman: Doç. Dr. Ş. Necat YILMAZ).

Özdemir, B. (2015). İn vitro trofoblast modelinde kalsitoninin etkileri. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji Ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, (Danışman: Prof. Dr. Meral Koyutürk).

Özbek, E., Nureddin Cengiz, Yanar, S. (.2013). Embriyo implantasyonunu destekleyen ve hücre proliferasyonunda önemli rol oynayan immunosupresif bir protein: Erken gebelik faktörü. *Sakarya Medical Journal*, 3(2): 157 – 164

Paiva, P., Menkhorst, E.M., Salamonsen, L.A., Dimitriadis, E. (2009). Leukemia inhibitory factor and interleukin-11: Critical regulators in the establishment of pregnancy. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 20: 319–328.

Pandian, Z., Marjoribanks, J., Ozturk, O., Serour, G., Bhattacharya, S. (2013). Number of embryos for transfer following in vitro fertilisation or intracytoplasmic sperm injection. *Cochrane Database Syst Rev*, 7:16-34.

Patel J, A., Banker J, M., Shah S, I., Banker M, R. (2019). Personalized Embryo Transfer Helps in Improving In vitro Fertilization/ICSI Outcomes in Patients with Recurrent Implantation Failure. *Journal of Human Reproductive Sciences*. Vol 12(1), 59-66.

Penzias, AS. (2012). Recurrent IVF failure: other factors. *Fertil. Steril*, 97(5): 1033–1038.

Polanski, L.T., Baumgarten, M.N., Quenby, S., Brosens, J., Campbell, B.K. (2014). Raine-Fenning NJ. What exactly do we mean by ‘recurrent implantation failure’? A systematic review and opinion. *Reprod Biomed Online*, 28:409-23.

Prutsch, N., Fock, V., Haslinger, P., Haider, S., Fiala, C., Polheimer, J., Knçfler, M. (2012). The role of interleukin-1 β in human trophoblast motility, *Placenta*. 33(9):696-703.

Prins, J.R., Gomez-Lopez, N., Robertson, S. A. (2012). Interleukin-6 in pregnancy and gestational disorder. *J Reprod Immunol*, 95(1-2):1-14.

Popovici, R.M., Kao, L.C., Giudice, L.C. (2000). Discovery of new inducible genes in in vitro decidualized human endometrial stromal cells using microarray technology. *Endocrinology*, 141:3510-3513.

Raziel, A, S., Friedler, M., Schachter, E., Kasterstein, D., Strassburger, R., Ron, E. (2002). Increased frequency of female partner chromosomal abnormalities in patients with high-order implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil. Steril*, 78, (3): 515–9.

Revel, A. (2012). Defective endometrial receptivity. *Fertil Steril*, 97(5):1028-32.

Richter, K.S., Bugge, K.R., Bromer, J.G., Levy, M.J. (2007). Relationship between endometrial thickness and embryo implantation, based on 1,294 cycles of in vitro fertilization with transfer of two blastocyst-stage embryos. *Fertil Steril*, 87(1):53.

Robertson, S.A., Chin, P.Y., Schjenken, J.E., Thompson, J.G. (2015). Female tract cytokines and developmental programming in embryos. *Adv Exp Med Biol*, 843:173-213.

Ross, M.H., Pawlina, W. (2015) *Histology: A Text and Atlas*. 7th Ed., LWW, 848-849.

Ross, M.H., Pawlina, W. (2011). *Histology A Text And Atlas With Correlated Cell and Molecular Biology*, 2011; Sixth Edition.

Ruiz-Alonso M., Blesa D., Diaz-Gimeno P., Gomez E., Fernandez- Sanchez M., et al. (2013). The endometrial receptivity array for diagnosis and personalized embryo transfer as a treatment for patients with repeated implantation failure. *Fertility and Sterility*. Vol 100(3), 818-824.

Sadler, T.W. (2010). Langman's Medical Embryology, Wolters Kluwer. Urogenital system; Female Reproductive System; 14. Baskı, s: 851–99.

Sadler T. W. (2012). Langman’s Medical Embryology. 12. baskı. Maryland, ABD: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.

Samarage, C.R., White, M.D., Álvarez, Y., Fierro-González, J.C., Henon, Y., Jesudason, E.C. (2015). Cortical Tension Allocates the First Inner Cells of the Mammalian Embryo, *Dev Cell*. 34(4):435-47.

Somay, G., Bulkan, M., Mısırlı, H. (2007). Akut serebral iskemili hastalarda E-selektin ve Hs Crp’nin serum seviyeleri. *Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi*, 13:41-9.

Sengupta, J., Ghosh., D. (2014). Multi-level and multiscale integrative approach to the understanding of human blastocyst implantation. *Prog Biophys Mol Biol*, 114(1):49-60.

Simon, C., Martin, J.C., Pellicer, A. (2000). Paracrine regulators of implantation. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 14,815–826.

Simon, A., Laufer, N. (2012). Repeated implantation failure: clinical approach. *Fertil Steril*, 97(5): 1039-43.

Meseguer, M., Pellicer., A, Simon, C. (1998). MUC1 and endometrial receptivity. *Hum Reprod*, (4):1089–98.

Sözen, E. O. (2008). Menstruel döngüde sıçan uterus epitelinde sıkı ve oluklu bağlantı proteinlerinin dağılımlarının immunohistokimyasal olarak belirlenmesi, Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji Ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, (Danışman: Dr. Deniz Erdoğan).

Shufaro, Y., Schenker, J.G. (2011). Implantation failure, etiology, diagnosis and treatment. *Int J Infertil Fetal Med*, 2:1-7.

Speroff, L., Fritz, M.A. (2005). Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. *Lippincott Williams&Wilkins*. Philadelphia, 7. Edition.

Stavreus-Evers, A., Nikas, G., Sahlin, L., Eriksson, H., Landgren, B.M. (2001). Formation of pinopodes in human endometrium is associated with the concentrations of progesterone and progesterone receptors. *Fertil Steril* 76:782-791.

Strowitzki, T., Germeyer, A., Popovici, R., von-Wolff, M. (2006). The human endometrium as a fertility-determining factor. *Hum Reprod Update* 12:617-630.

Şeftalioğlu, A. (1998). Genel ve Özel İnsan Embriyolojisi, Feryal Matbaası, Ankara, 53- 67s.

Tan, J., Kan, A., Taylor, B., Tallon, N., Warraich, G. (2018). The role of the endometrial receptivity array (ERA) in patients who have failed euploid embryo transfers. *Journal Of Assisted Reproduction And Genetics*. Vol 35(4), 683-692.

Taylor, H.S., Bagot, C., Kardana, A., Olive, D., Arıcı, A. (1999). HOX gene expression is altered in the endometrium of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 14(5):1328-31.

Tekelioğlu, M. (2002). Özel Histoloji İnce Yapı ve Gelişme, Ankara, ANTIP A.Ş. Yayınları.

Terekeci, H., Şahan, B., Top, C. (2008). Hücre adezyon molekülleri. *Nobel Med*, 10:1-7.

Tu, Z., Wang, Q., Cui, T., Wang, J., Ran, H., Bao, H., Lu, J., Wang, B., Lydon, J.P., De-Mayo, F. (2015). Uterine RAC1 via Pak1-ERM signaling directs normal

luminal epithelial integrity conducive to on-time embryo implantation in mice. *Cell Death Differ*, 23(1):169-81.

Turhan, F., (2007). Menstrual döngüde sıçan uterus yapısındaki elektron mikroskopik değişiklikler, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, (Danışman: Prof.Dr. Deniz Erdoğan).

Wamaita, S.E., Niakan, K.K. (2018). Human Pre-gastrulation Development, *Curr Top Dev Biol*, 128:295-338.

Wang, C.Y., Daimon, M., Shen, S. J., Engelman, G.L., Ilan, J. (1998). Insulin-like growth factor messenger ribonucleic acid in the developing human placenta and in term placenta diabetics. *Mol. Endocrinol.* 2: 217–229.

Wang, L., Wang, D., Zou, X., Xu, C. (2009). Mitochondrial functions on oocytes and preimplantation embryos. *J. Zhejiang Univ. Sci. B*, 10(7): 483–492.

White, M.D., Bissiere, S., Alvarez, Y.D., Plachta, N. (2016). Mouse Embryo Compaction, *Curr Top Dev Biol*, 120:235-58.

Verberg, M.F.G., Eijkemans, M.J.C., Macklon, N.S., Heijnen, E.M.E.W., Baart, E.B., Hohmann, F.P., Fauser, F.J., Broekmans, F.J. (2009). The clinical significance of the retrieval of a low number of oocytes following mild ovarian stimulation for IVF: a meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 15(1):5-12.

Yılmaz, F., Tekmen, I. (2018). İmplantasyon sürecinde embriyo, endometriyum farklanması ve moleküler yollar. *Türkiye Klinikleri J Med*, (review), s:2-5.

Yuan, J., Deng, W., Cha, J., Sun, X., Borg, J.P., Dey, S.K. (2018). Tridimensional visualization reveals direct communication between the embryo and glands critical for implantation, *Nat Commun*, 9(1):603.

Zhaowei, Tu., Ran, H., Zhang, S., Xia, G., Wang, B., Wang, H. (2014). Molecular determinants of uterine receptivity. *Int J Dev Biol.* 58(2-4):147-54.

Qiong, Z., Jie, H., Yonggang, W., Bin, X., Jing, Z., Yanping, L. (2017). Clinical validation of pinopode as a marker of endometrial receptivity: a randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 108(3):513-517.

Web Sayfaları:

Igenomix, (Erişim Tarihi: 17 Nisan 2020), <https://www.igenomix.com>

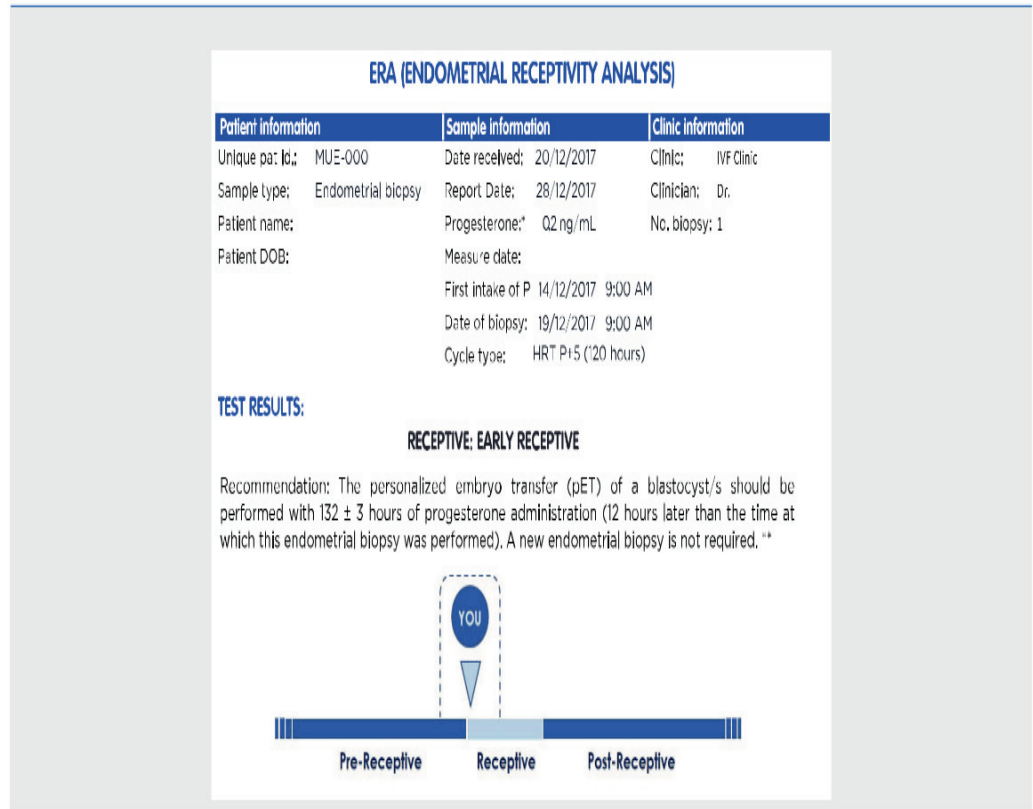


7. EKLER

Ek-1: ERA Test Rapor Örneği



ERA Report





İNFERTİLİTE - GEBELİK TAKİBİ ve DOĞUM - JİNEKOLOJİ - ÜROLOJİ

10.12.2019

BİRÜNİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığına

Yağmur Tülü adlı kişinin 'İmplantasyon Başarısızlığı Olan İnfertil Hastalarda Endometrial Reseptivitenin İncelenmesi' isimli araştırmayı kurumumuzda yapmasında herhangi bir sakınca bulunmamaktadır. Bilgimiz dahilinde çalışmasını yürütmektedir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

İmza

Op. Dr. Erbil Yağmur
Kadın Hast. ve Doğum Uzmanı
Dip. No: 23596/27064
Dip.Sicil No: 91960

Ek -3: Etik Kurul Onayı

Biruni Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu

07.02.2020

Sayın Dr.Öğr.Üyesi.Nazlı Ece ORDUERİ

Biruni Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu yapılan inceleme sonucunda planladığı “**İmplantasyon Başarısızlığı Olan İnfertil Hastalarda Endometrial Receptivitenin İncelenmesi** ” isimli araştırmanızın kurulumuzun **07.02.2020** tarihli toplantısında etik yönden uygun olduğuna karar verilmiştir.


Etik Kurul Başkanı
Prof.Dr.Can Polat EYİGÜN

T.C.
BİRÜNİ ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Tarih: 07.02.2020 Toplantı Sayısı:37	Karar No: 2020/37-22 Dr.Öğr.Üyesi.Nazlı Ece ORDUERİ'nin planladığı “İmplantasyon Başarısızlığı Olan İnfertil Hastalarda Endometrial Reseptivitenin İncelenmesi ” konulu araştırma incelendi, yapılan inceleme sonucunda araştırmanın etik yönden uygun olduğuna karar verildi.				
ÜYELER					
Adı soyadı	Alanı	Bölümü	Katılım	İmza	
Prof.Dr.Can Polat EYİGÜN	Tıp Fakültesi	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D.	Etik Kurul Başkanı		
Prof.Dr.Leman ŞENTURAN	Sağlık Bilimleri Fakültesi	Hemşirelik Bölümü	Etik Kurul Başkan Yardımcısı		
Prof.Dr.Fatma ÇELİK	Sağlık Bilimleri Fakültesi	Beslenme ve Diyetetik Bölümü	Üye		
Doç.Dr.Şölen HİMMETOĞLU	Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyokimya A.D.	Raportör		
Doç.Dr.Burcu KARADUMAN	Diş Hekimliği Fakültesi	Periodontoloji A.D.	Üye	Toplantıya Katılmadı.	
Doç.Dr.Zeynep HOŞBAY	Sağlık Bilimleri Fakültesi	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü	Üye		
Dr.Öğr.Üyesi.Ayşe Dilşad YAKUT	Eğitim Fakültesi	Özel Eğitim	Üye		

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Yağmur Tülü

Doğum Tarihi:

Mail Adresi:

Öğrenim Durumu: Yüksek Lisans

Derece	Okul Adı ve Bölümü	Mezuniyet Yılı
Lisans		
Yüksek Lisans		

9. İNTİHAL RAPORU

KARDEŞ ARACILI SUNULAN DAVRANIŞSAL ÖĞRETİM PROGRAMININ OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUKLARIN SÖZEL DAVRANIŞ BECERİLERİNİ GELİŞTİRMEYE ETKİSİ

ORIJINALLIK RAPORU

% 11	% 5	% 4	% 7
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	% 4
2	Submitted to Anadolu University Öğrenci Ödevi	% 1
3	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	% 1
4	www.uoek2019.com İnternet Kaynağı	% 1
5	Submitted to Abant İzzet Baysal Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
6	dergipark.ulakbim.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
7	Submitted to Istanbul Aydın University Öğrenci Ödevi	<% 1