

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU  
Ankara İli 2. Bölge Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği  
Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Başhekim: Op. Dr. Leyla Mollamahmutoğlu

**İLK İN VİTRO FERTİLİZASYON-EMBRİYO TRANSFERİ  
TEDAVİ SİKLUSUNDA OFİS HİSTEROSKOPİ İLE  
OLUŞTURULAN LOKAL ENDOMETRİAL TRAVMANIN  
GEBELİK VE İMPLANTASYON ORANLARINA ETKİSİ**

Dr. Zeliha FIRAT CÜYLAN  
UZMANLIK TEZİ OLARAK HAZIRLANMIŞTIR

**TEZ DANIŞMANLARI**

Doç. Dr. Berfu DEMİR

Doç. Dr. Berna DİLBAZ

**ANKARA-2013**

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU  
Ankara İli 2. Bölge Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği  
Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Başhekim: Op. Dr. Leyla Mollamahmutoğlu

**İLK İN VİTRO FERTİLİZASYON-EMBRİYO TRANSFERİ  
TEDAVİ SİKLUSUNDA OFİS HİSTEROSKOPİ İLE  
OLUŞTURULAN LOKAL ENDOMETRİAL TRAVMANIN  
GEBELİK VE İMPLANTASYON ORANLARINA ETKİSİ**

Dr. Zeliha FIRAT CÜYLAN  
UZMANLIK TEZİ OLARAK HAZIRLANMIŞTIR

**TEZ DANIŞMANLARI**

Doç. Dr. Berfu DEMİR

Doç. Dr. Berna DİLBAZ

**ANKARA-2013**

## ÖNSÖZ

*Bu tez çalışması döneminde bilgilerini tüm içtenliği ile paylaşarak, yardım ve desteğini esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Berfu DEMİR' e ve çalışmanın hazırlanmasında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocam Sayın Doç. Dr. Berna DİLBAZ' a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.*

*Asistanlık eğitimime katkılarından dolayı başhekimimiz Sayın Op Dr. Leyla MOLLAMAHMUTOĞLU' na, eski başhekimlerimiz Sayın Prof. Dr. Ali HABERAL' a ve Sayın Doç. Dr. Ümit GÖKTOLGA' ya, eğitim görevlilerimiz Sayın Doç. Dr. İsmail DÖLEN' e, Sayın Doç. Dr. Orhan GELİŞEN' e, Sayın Doç Dr. Ömer KANDEMİR' e, Sayın Doç. Dr. Gökhan TULUNAY' a, Sayın Doç. Dr. Fülya KAYIKÇIOĞLU' na, Sayın Doç. Dr. Serdar YALVAÇ' a, Sayın Doç. Dr. Nurettin BORAN' a, Sayın Doç. Dr. Suat DEDE' ye, Sayın Doç. Dr. Taner TURAN' a ; hastanemizden ayrılan eski eğitim görevlilerimiz Sayın Doç. Dr. M. Faruk KÖSE' ye, Sayın Prof. Dr. Serdar DİLBAZ' a, Sayın Doç .Dr. Salim ERKAYA' ya; tüm başasistan ve uzman doktorlara,*

*İstatistiksel analizler aşamasındaki yardımlarından dolayı Ankara Üniversitesi Biyoistatistik ABD Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Kenan KÖSE' ye, beş yıllık asistanlık dönemim boyunca tüm zorlukları ve güzellikleri paylaşarak asistanlık eğitimimin birlikte daha zevkli ve güzel bir ortamda geçmesini sağlayan bütün asistan arkadaşlarıma, beraber çalıştığımız hemşire ve personele teşekkür ederim.*

*Beni yetiştirip bu günlere getiren aileme ve hayatımın her aşamasında olduğu gibi tez sürecimde de bana destek ve yardımcı olan sevgili eşim Gökhan CÜYLAN ve ailesine tüm kalbimle teşekkür ederim.*

*Dr. Zeliha FIRAT CÜYLAN*

*Ağustos 2013*

## İÇİNDEKİLER

|                                                                              |      |
|------------------------------------------------------------------------------|------|
| ÖNSÖZ .....                                                                  | i    |
| İÇİNDEKİLER .....                                                            | ii   |
| ÖZET .....                                                                   | iv   |
| ABSTRACT .....                                                               | vi   |
| SİMGELER VE KISALTMALAR .....                                                | viii |
| TABLO, ŞEKİL ve RESİM LİSTELERİ .....                                        | x    |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                                                       | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                                      | 3    |
| 2.1. IVF' de Prognostik Faktörler .....                                      | 3    |
| 2.1.1. Maternal Yaş .....                                                    | 3    |
| 2.1.2. Over Rezervi .....                                                    | 3    |
| 2.1.3. Daha Önceki Reprodüktif Performans .....                              | 6    |
| 2.1.4. Diğer Nedenler .....                                                  | 6    |
| 2.2. Menstrüel Siklus Sırasındaki Endometrial Histolojik Değişiklikler ..... | 6    |
| 2.2.1. Menstrüel Endometriyum .....                                          | 7    |
| 2.2.2. Proliferasyon Fazı .....                                              | 7    |
| 2.2.3. Sekresyon Fazı .....                                                  | 7    |
| 2.2.4. İmplantasyon Fazı .....                                               | 8    |
| 2.2.5. Endometrial Yıkım Fazı .....                                          | 9    |
| 2.3. İmplantasyon .....                                                      | 10   |
| 2.3.1. Apozisyon .....                                                       | 10   |
| 2.3.2. Adezyon .....                                                         | 11   |
| 2.3.3. İnvazyon .....                                                        | 12   |
| 2.4. İmplantasyonu Etkileyen Faktörler .....                                 | 13   |
| 2.5. Endometrial Reseptivite .....                                           | 15   |
| 2.5.1. Hormonların Rolü .....                                                | 16   |
| 2.5.2. Sitokinlerin Rolü .....                                               | 16   |
| 2.5.3. Büyüme Faktörlerinin Rolü .....                                       | 17   |
| 2.5.4. Homeobox (HOX) Genlerinin Rolü .....                                  | 18   |
| 2.5.5. Diğer Faktörler .....                                                 | 18   |

|                               |    |
|-------------------------------|----|
| 2.6. Endometrial Travma ..... | 18 |
| 2.7. Ofis Histeroskopi .....  | 20 |
| 3. MATERYAL VE METOD.....     | 22 |
| 4. BULGULAR.....              | 26 |
| 5. TARTIŞMA .....             | 31 |
| 6. SONUÇ .....                | 35 |
| 7. KAYNAKLAR .....            | 36 |



## ÖZET

**Amaç:** İlk IVF-ET (In vitro fertilizasyon-embriyo transferi) sikluslarında ofis histeroskopi ile yapılan lokal endometrial travmanın implantasyon ve gebelik oranları üzerine etkisini araştırmak

**Materyal-Metod:** Çalışmamızda, Haziran 2007 - Kasım 2012 tarihleri arasında TCSB Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi IVF kliniğinde tedavi programına alınan hastaların bilgisayar kayıtları incelenmiştir. IVF-ET ilk siklusu olan, 40 yaş altı, transvajnal ultrasonografi (USG) veya histerosalpingografide (HSG) hidrosalpenksi olmayan, normal over rezervine sahip ve yapılan ofis histeroskopisinde kavitede patolojisi olmayan, 372 tanesi çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların 250 tanesine erken proliferatif fazda ofis histeroskopi ile uterusun fundus, ön ve arka duvarında lokal endometrial travma oluşturulmuştur. Kontrol grubunda ise 122 hastaya histeroskopi yapılmış, fakat travma oluşturulmamıştır. Hastaların hepsine long luteal gonodotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonist protokolü uygulanmış ve 273 hastaya takip eden siklusta embriyo transferi yapılmıştır. Embriyo transferi yapılan hastaların implantasyon ve gebelik oranları kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları, vücut kitle indeksleri (VKİ), bazal folikül stimüle edici hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH), östrodiol (E2) düzeyleri, ortalama antral folikül sayıları (AFC), infertilite etyolojileri, toplanan oosit sayıları, intrasitoplazmik sperm enjeksiyon (ICSI) yüzdeleri açısından benzer bulunmuştur ( $p>0,05$ ). Klinik gebelik oranları (% 28,7'e karşılık % 26,1), toplam gebelik oranları (% 43,1'e karşılık %38) ve implantasyon oranları (% 19'a karşılık %12,9) endometrial travma grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Abort oranları arasında gruplar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Sonuçlar:** İlk IVF-ET tedavi siklusundan önce ofis histeroskopi ile oluşturulan endometrial travmanın, gebelik ve implantasyon oranlarını arttırdığı, fakat bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı söylenebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Endometrial travma, implantasyon, in vitro fertilizasyon, embriyo transferi, ofis histeroskopi

**Yazar** : Dr. Zeliha FIRAT CÜYLAN

**Danışman** : Doç. Dr. Berfu DEMİR

Doç. Dr. Berna DİLBAZ



## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the effects of local endometrial injury, that is applied during first IVF-ET (In vitro fertilization - embryo transfer) cycle with office hysteroscopy, on implantation and pregnancy rates.

**Material-Method:** In our study, records of patients that have been admitted to the IVF clinic of TCSB Etlik Zübeyde Hanım Gynecological Diseases Education and Research Hospital between June 2007 and November 2012 have been evaluated. Among those records, 372 of the patients, who had their first IVF-ET treatment cycle, who were under the age of 40, with no hydrosalpinx in the transvaginal ultrasonography (USG) or hysterosalpingography (HSG), had normal ovarian reserves and no pathology in their cavity during office hysteroscopy, were included in this study. Local endometrial injury has been generated to the fundus, anterior and posterior walls of the uterus of 250 of these patients, during office hysteroscopy. The control group, consisting of 122 patients, has undergone office hysteroscopy but did not get endometrial injury. Long luteal gonadotrophin releasing hormone (GnRH) agonist protocol is applied to all of the patients and 273 patients have undergone embryo transfer during the following cycle. Implantation and pregnancy rates of the patients, who have undergone embryo transfer, have been compared to the control group.

**Findings:** Age, body mass index (BMI), basal follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), and estradiol (E2) levels, average antral follicle counts (AFC), infertility etiologies, cumulative oocyte numbers, intracytoplasmic sperm injection (ICSI) percentages were similar ( $p>0.05$ ), in the study group and the control group. Clinical pregnancy rates (28.7% vs 26.1%), total pregnancy rates (43.1% vs 38%) and implantation rates (19% vs 12.9%) of the endometrial injury group were higher than those of the control group, however the difference was not statistically significant ( $p>0.05$ ). There was no statistically significant difference between the abortion rates ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** It is possible to conclude that, local endometrial injury that is generated before the first IVF-ET treatment cycle increases the implantation and pregnancy rate, however this increase is not statistically significant.



**Keywords:** Local endometrial injury, implantation, in vitro fertilization, embryo transfer, office hysteroscopy

**Author** : Dr. Zeliha FIRAT CÜYLAN

**Advisors** : Doç.Dr. Berfu DEMİR  
Doç.Dr. Berna DİLBAZ



## SİMGELER VE KISALTMALAR

|                                |                                                              |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>ABD</b>                     | : Amerika Birleşik Devletleri                                |
| <b>AFC</b>                     | : Antral follikül sayısı                                     |
| <b>AMH</b>                     | : Anti-Müllerian hormon                                      |
| <b>APC</b>                     | : Antijen sunucu hücre                                       |
| <b>CCCT</b>                    | : Klomifen Sitrat İle Uyarı Testi                            |
| <b>COX</b>                     | : Siklooksijenaz                                             |
| <b>CSF-1</b>                   | : Koloni stimüle edici faktör 1                              |
| <b>DNA</b>                     | : Deoksiribonükleik asit                                     |
| <b>DSÖ</b>                     | : Dünya Sağlık Örgütü                                        |
| <b>EFORT</b>                   | : Ekzojen follikül stimüle edici hormon ovaryan rezerv testi |
| <b>EGF</b>                     | : Epidermal büyüme faktör                                    |
| <b>ET</b>                      | : Embriyo Transferi                                          |
| <b>E2</b>                      | : Östrodiol                                                  |
| <b>FGF</b>                     | : Fibroblast büyüme faktörü                                  |
| <b>FSH</b>                     | : Folikül stimüle edici hormon                               |
| <b>GAST</b>                    | : Gonodotropin salgılatıcı hormon agonist uyarı testi        |
| <b>GM-CSF</b>                  | : Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör            |
| <b>GnRH</b>                    | : Gonodotropin salgılatıcı hormon                            |
| <b>GNO<math>\alpha</math></b>  | : Büyüme düzenleyici onkogen $\alpha$                        |
| <b>HB-EGF</b>                  | : Heparin bağlayıcı epidermal büyüme faktörü                 |
| <b>hCG</b>                     | : İnsan koryonik gonodotropin                                |
| <b>HMG</b>                     | : İnsan menopozal gonodotropin                               |
| <b>HOX</b>                     | : Homeobox                                                   |
| <b>HSG</b>                     | : Histerosalpingografi                                       |
| <b>ICSI</b>                    | : İntrasitoplazmik sperm injeksiyonu                         |
| <b>IGF</b>                     | : İnsülin benzeri büyüme faktör                              |
| <b>IGFBP-1</b>                 | : İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1         |
| <b>IFN <math>\gamma</math></b> | : İnterferon $\gamma$                                        |
| <b>IL</b>                      | : İnterlökin                                                 |
| <b>IVF</b>                     | : İn vitro fertilizasyon                                     |

|               |                                              |
|---------------|----------------------------------------------|
| <b>IVF-ET</b> | : İn vitro fertilizasyon – embriyo transferi |
| <b>KOH</b>    | : Kontrollü ovaryan hiperstimülasyon         |
| <b>LIF</b>    | : Lökemi inhibitör faktör                    |
| <b>LH</b>     | : Lüteinize edici hormon                     |
| <b>MIP-1B</b> | : Makrofaj inflamatuvar protein 1B           |
| <b>MMP</b>    | : Matriks metalloproteinaz                   |
| <b>mRNA</b>   | : Mesajcı ribonükleik asit                   |
| <b>MUC-1</b>  | : Müsin 1                                    |
| <b>NS</b>     | : Anlamlı değil                              |
| <b>OKS</b>    | : Oral kontraseptif                          |
| <b>OPN</b>    | : Osteopontin                                |
| <b>OPU</b>    | : Oosit toplama                              |
| <b>PAI-1</b>  | : Plazminojen aktivatör inhibitör-1          |
| <b>PDGF-β</b> | : Platelet kaynaklı büyüme faktörü β         |
| <b>rFSH</b>   | : Rekombinant folikül stimüle edici hormon   |
| <b>SD</b>     | : Standart sapma                             |
| <b>TGF-β</b>  | : Transforme edici büyüme faktörü β          |
| <b>Th-1,2</b> | : T helper 1,2                               |
| <b>TIMP</b>   | : Matriks metalloproteinaz doku inhibitörü   |
| <b>TNF-α</b>  | : Tümör nekrozis faktör α                    |
| <b>uNK</b>    | : Uterin-spesifik natural killer hücresi     |
| <b>USG</b>    | : Ultrasonografi                             |
| <b>VEGF</b>   | : Vasküler endotelyal büyüme faktörü         |
| <b>VKİ</b>    | : Vücut kitle indeksi                        |
| <b>YÜT</b>    | : Yardımcı üreme teknikleri                  |

## TABLO, ŞEKİL ve RESİM LİSTELERİ

### **Tablolar Dizini**

|                                                                                              |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 4.1 Endometrial travma ve kontrol grubunun temel özellikleri .....                     | 27 |
| Tablo 4.2 Endometrial travma ve kontrol grubunun KOH sonuçları .....                         | 28 |
| Tablo 4.3 Endometrial travma ve kontrol grubunun KOH sonuçları .....                         | 28 |
| Tablo 4.4 Endometrial travma ve kontrol grubunun embriyolojik veri ve gebelik sonuçları..... | 29 |
| Tablo 4.5 Endometrial travma ve kontrol grubunun gebelik sonuçları .....                     | 29 |

### **Sekiller Dizini**

|                                                                                                         |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 2.1 Over rezerv testleri .....                                                                    | 4  |
| Şekil 4.1 IVF-ET tedavisi sonuçlarının gebelik ve implantasyon oranları açısından karşılaştırması. .... | 30 |

### **Resimler Dizini**

|                                                                                     |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Resim 2.1 Endometriyum epitelinde sekretuar fazda pinopod ekspresyonu [44] .....    | 9  |
| Resim 2.2 Embriyo ile endometriyum arasındaki ilişkiyi sağlayan faktörler [81]..... | 15 |
| Resim 3.1 Ofis histeroskopi esnasında yapılan endometrial travma .....              | 23 |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite genel olarak bir yıl veya daha fazla korunmasız ilişkiye rağmen gebe kalınamaması olarak tanımlanmaktadır [1]. Sağlıklı genç çiftlerin yaklaşık % 85-90'ı bir yıl içerisinde gebe kalabilmektedir. İnfertilite bu nedenle çiftlerin yaklaşık % 10-15'ini etkilemektedir. Genel algının aksine, infertilitenin insidansı son 30 yılda nispeten değişmeden kalmış ancak infertilitenin değerlendirilmesi ve tedavisi alanında önemli adımlar atılmıştır. Yardımcı üreme tekniklerinin (YÜT) gelişmesi birçok infertil çiftin prognozunu büyük oranda iyileştirmiştir. Aynı zamanda fertilitenin azaldığı ileri yaşlarda çocuk sahibi olmak isteyen hasta sayısı artmıştır. Sonuç olarak günümüzde daha fazla sayıda çift infertilite problemine çözüm aramaktadır.

YÜT, oositlerin vücut dışında direkt manipülasyonlarını içeren tüm teknikleri kapsar. İlk ve en yaygın yöntem in vitro fertilizasyondur (IVF), ancak gün geçtikçe teknolojik yöntemler de sayıca artmaktadır. IVF işlemi eksojen gonadotropin ile yapılan kontrollü ovaryan hiperstimülasyonu (KOH), transvajinal ultrasonografi (USG) altında oosit toplama işlemini (OPU), laboratuvar koşullarında fertilizasyonu ve embriyoların uterusu transservikal olarak transferini içerir.

Son yıllarda yardımcı üreme tekniklerindeki başta ovulatuvar fonksiyonlar, fertilizasyon oranları ve embriyo kalitesindeki artışlara rağmen, klinik gebelik ve canlı doğum oranlarında paralel bir iyileşme sağlayamamıştır. Bu uyumsuzluk implantasyon problemlerine bağlı ortaya çıkmaktadır. İmplantasyona etkili faktörler; embriyo kalitesi, transfer tekniği ve endometrial reseptivite olmak üzere üç gruba ayrılabilir. Endometrial reseptivite; yetersiz endometrial gelişim (ince endometrium, adhezyon molekülü ekspirasyonunun değişmesi), uterin anomaliler (submüköz myomlar, uterin septum) ve çevresel şartlar (hidrosalpenks, enfeksiyon) nedenleri ile azalmaktadır [2].

İnsan embriyosunun implantasyonu kendisini karşılamak için hazırlanmış endometriyum ve fonksiyonel blastokist arasında eş zamanlı çapraz seyir gösteren üç aşamalı bir süreçtir. Bu aşamalar sırasıyla; apozisyon, adezyon ve invazyondur. İmplantasyon, overlerden salgılanan steroidlere bağımlı olarak endometrial reseptivitenin en uygun olduğu siklusun 19. ve 24. günleri arasında sabitleşen optimal pencere döneminde oluşur. İmplantasyon çok karmaşık bir süreç olup endometrial

sitokinlerin sinyalizasyonu sonucunda gelişir ve bu sırada ligandlar yapışmayı sağlarken, inhibitör bileşenler kaybolurlar.

İmplantasyon başarısızlığı, üreme tıbbında çözüme kavuşmamış en önemli sorunlardan biridir. IVF sikluslarında implantasyon oranı yaklaşık %25 düzeylerindedir [3]. İmplantasyon başarısızlığının üçte ikisinden endometrial reseptivite sorumluyken, üçte birinden embriyonun kendisi sorumludur [4]. Endometriyuma lokal travma yapılmasının, implantasyon markerlarını artırabileceği hipotezi günümüzde değer kazanmaktadır [5].

Bu çalışma, hastanemiz IVF kliniğinde takip edilen, ilk IVF siklusu olan hastaların, kavitelerini değerlendirmek için yapılan ofis histeroskopi sırasında uygulanan lokal endometrial travmanın gebelik ve implantasyon oranlarına etkisini araştırmayı amaçlamaktadır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. IVF' de Prognostik Faktörler**

YÜT' lerinin başarısını etkileyen ana faktörler maternal yaş, over rezervi ve daha önceki reproduktif performanstır.

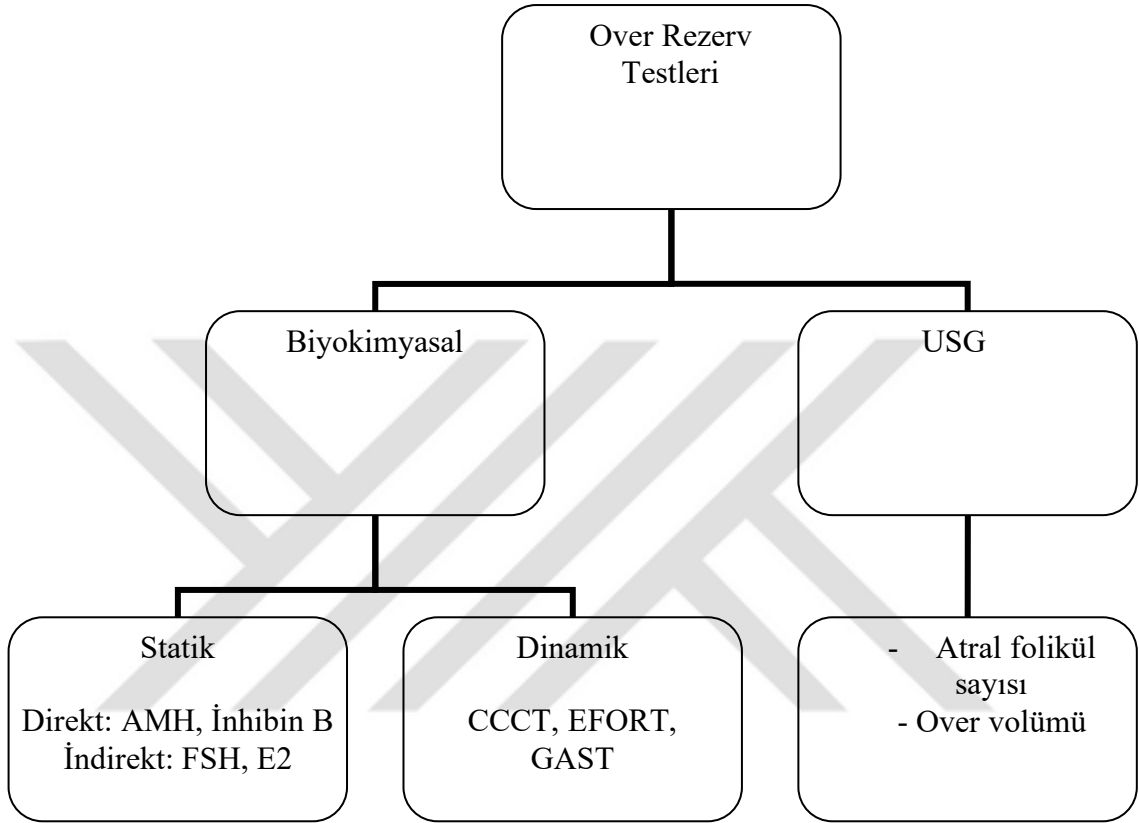
#### **2.1.1. Maternal Yaş**

Maternal yaş, IVF başarısını belirlemede en önemli belirleyici faktördür. Genel olarak, doğurganlık oranları 25-29 yaş kadınlarda % 4-8, 30-34 yaş kadınlarda % 15-19, 35-39 yaş kadınlarda % 26-46 ve 40-45 yaş kadınlarda da % 95 daha düşüktür [6]. Yaşla birlikte oosit kalitesindeki azalma, over stimülasyonuna giderek azalan bir cevaba ve bunun sonucunda daha az oosit ve embriyo sayısı, embriyo implantasyonuna neden olur [7]. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 2007 yılında yapılan bir araştırmada embriyo transferi başına düşen canlı doğum oranları 35 yaş altında %39,6, 35-37 arasında %30,5, 38-40 arasında %20,9, 41-42 için %11,5, 43-44 arasında %5,4'tür [8]. Yaşa bağlı IVF başarısızlığı, yaşlanmış oositlerde anöploidi riskinin artmış olmasından kaynaklanır. Bu durum artan yaşla birlikte gebeliklerin düşükle sonuçlanmasının sıklığında artışa neden olur; 35 yaş altında % 14, 38 yaşında %19, 40 yaşında %28, 44 yaş üzerinde %60'tır [8].

#### **2.1.2. Over Rezervi**

Over rezervi, kabaca geriye kalan ovaryan folikül havuzunun büyüklüğü ve kalitesi anlamında kullanılmaktadır. Kadınların sahip olduğu toplam oosit sayısı genetik olarak belirlenir ve yaşam boyu giderek azalır. Doğumda toplam oosit sayısı 1-2 milyon iken, pubertede 300.000'e, 37-38 yaş arasında 25.000'e kadar düşmektedir. Menopozda ise 1000'den azdır [9]. Folikül sayısı azaldıkça foliküllerin atrezi hızı da artmaktadır [10]. Yaş ilerledikçe, azalan folikül havuzu daha az inhibin B salgılar ve özellikle erken foliküler fazda folikül stimulan hormon (FSH) seviyeleri yükselmeye başlar [11].

Sikluslar arası artan FSH konsantrasyonu erken folikül seçilmesine ve bu da serum östrodiol (E2) seviyelerinin daha erken artışına, daha kısa sıklusa ve tüm sıklusta azalmaya neden olur [12]. Over rezervini değerlendirmek için çeşitli testler kullanılmaktadır.



**Şekil 2.1 Over rezerv testleri**

USG, Ultrasonografi; AMH, Antimülleriye hormon; FSH, Folikül stimüle edici hormon; E2, Östrodiol; CCCT, Kломifen sitrat uyarı testi; EFORT, Ekzojen follikül stimüle edici hormon ovaryan rezerv testi; GAST, Gonadotropin salgılatıcı hormon agonist uyarı testi

Bazal FSH düzeyi en basit ve en sık kullanılan indirek over rezerv testidir. Siklus içinde değişkenlik gösterdiği için en uygun bakılma zamanı erken foliküler fazdır (siklusun 2-4. günleri). Güncel testlerle (Dünya sağlık örgütü (DSÖ) İkinci Uluslararası Referans Hazırlığı, IRP 78/549), 10 IU/L' den daha yüksek FSH düzeyleri (10-29 IU/L), stimülasyona kötü yanıtı öngörmede yüksek özgüllüğe sahiptir (% 80-100), ancak duyarlılığı düşüktür (%10-30) ve eşik değer azaldıkça düşmektedir [13]. FSH düzeyleri siklus içinde ve sikluslar arasında değişkenlik gösterdiği için çoğu hekim testi tekrar yaptırmaktadır. Beklenildiği gibi, tutarlı şekilde yüksek değerler kötü prognoz ile ilişkilidir, ancak tek bir yüksek FSH değeri (> 10 IU/L) stimülasyona kötü yanıtı veya



gebelik elde edilememesini öngörmeye yüksek özgüllüğe sahip değildir [14]. Dalgalanan FSH düzeyleri olan kadınlarda tedavi için en ideal siklusu seçebilmek çabası ile seri test yapılması sonuçları iyileştirmemektedir [15].

Bazal E2 konsantrasyonu, tek başına, over rezervini göstermede çok düşük değere sahiptir [16], ancak bazal FSH seviyesini göstermek için kullanılabilir. Yüksek E2 seviyeleri, FSH seviyelerini baskılar ve bu şekilde yüksek FSH değeri baskılanmış olur. Bazal FSH değerleri normalse ve E2 değerleri yükselmişse ( $>60-80$  pg/mL) , stimülasyona kötü cevap riski artarken, gebelik şansı da düşmektedir [17].

AMH, preantral ve küçük antral foliküllerin granüloza hücrelerinden salgılanan transforme edici büyüme faktörü- $\beta$  (TFG- $\beta$ ) ailesinden dimerik bir glikoproteindir. Küçük antral foliküllerin sayısı kalan folikül havuzunun büyüklüğü ile ilişkilidir ve artan yaşla birlikte AMH düzeyleri ilerleyici şekilde düşerek, menopoza yakın saptanamaz hale gelmektedir [18]. AMH preantral ve küçük antral foliküllerden salgılandığı için, düzeyleri gonodotropinden bağımsızdır ve siklik az değişkenlik gösterdiği için AMH ölçümü siklusun herhangi bir zamanında yapılabilir [19]. Düşük AMH seviyeleri over stimülasyonuna kötü yanıtı, düşük embriyo kalitesini ve gebelik oranlarını göstermektedir [20]. Genel olarak IVF’ de, düşük AMH seviyeleri ( $0.2-0.4$  ng/mL) % 40-97 sensitivite, % 74-92 spesifite, % 22-88 pozitif prediktif değer ve % 97-100 negatif prediktif değer ile kötü cevabı gösterir fakat gebeliği öngörmeye spesifite ve sensitivitesi yoktur [20].

Antral folikül sayısı (AFC) her iki overdeki erken foliküler fazda 2-10 mm arası tüm antral folikül sayısını göstermektedir. Bu foliküller FSH’ a cevap verecek foliküller oldukları için, antral folikül sayısı over rezervinin direkt bir göstergesidir [21]. Stimülasyona over yanıtını 2-6 mm antral folikül sayısı, 7-10 mm antral folikül sayısından daha iyi göstermektedir [22]. Genel olarak AFC’ nin düşük aralığı 3 ve 10 foliküldür. Düşük AFC, azalmış over rezervini göstermektedir [13].

Over rezervini ve over yanıtını en iyi öngören testler AMH ve AFC’ dir [13]. AMH ve AFC ayrıca ovaryan hiperstimülasyon sendromu için iyi prognostik faktörlerdir [23]. Hiçbir over rezerv testi IVF’ de gebeliği öngörmemekte, sadece anormal değerlerde kötü cevabı öngörmeye kullanılabilir [24].

### **2.1.3. Daha Önceki Reprodüktif Performans**

Tüm yaş gruplarında, önceden bir veya daha fazla canlı doğumu olan kadınların IVF başarı oranları daha yüksektir (%2-4) [8]. Dördüncü IVF siklusuna kadar önceki IVF siklus başarısızlıklarının sonraki siklusların başarı oranlarına etkileri yoktur [25]. Önceki başarısız gebelik öyküsünün, başarı oranı üzerinde etkisi gösterilememiştir [8].

### **2.1.4. Diğer Nedenler**

Hidrosalpenksi olan kadınlara IVF öncesi salpenjektomi veya proksimal tubal ligasyonu yapılması ile IVF başarı şansı iki kat artmaktadır [26]. 2009 yılındaki sistematik derlemede submüköz myomektomi sonrası IVF başarısının tedavi edilmeyenlere göre 2 kat arttırdığı gösterilmiştir [27]. İntramural myomların IVF başarısına etkilerini araştıran bazı çalışmalarda, myomların gebelik üzerine olumsuz etkisinin olduğu savunulurken [28-30], bazı çalışmalar ise etkisinin olmadığını göstermektedir [31-33].

Sigara içen kadınlar içmeyenlerle karşılaştırıldığında, sigara içenlerde gebelik oluşması için iki kat daha fazla IVF siklusu gerekmektedir [34]. Vücut kitle indeksi (VKİ)  $25 \text{ kg/m}^2$  ve daha az olan kadınlar,  $\text{VKİ} >25 \text{ kg/m}^2$  olan kadınlarla karşılaştırıldığında, IVF sonrası gebelik şanslarının daha az olduğu, yüksek gonodotropin dozu gerektirdiği ve düşük oranlarının daha fazla olduğu gösterilmiştir [35]. Ayrıca IVF endikasyonlarına göre IVF başarısı değişmektedir [8].

## **2.2. Menstrüel Siklus Sırasındaki Endometrial Histolojik Değişiklikler**

Endometriyum morfolojik olarak fonksiyonel ve bazal tabaka olmak üzere iki kısma ayrılır. Üstteki 2/3'lük kısmını fonksiyonel tabaka, alttaki 1/3'lük kısmı ise bazal tabaka oluşturur. Fonksiyonel tabaka, blastokistin implantasyonun olduğu, proliferasyon, sekresyon ve dejenerasyonun olduğu tabakadır. Bazal tabaka ise menstrüasyon sırasında dökülen fonksiyonel tabakanın yenilenmesini sağlamaktadır [36].

### **2.2.1. Menstrüel Endometriyum**

Menstrüel endometriyum proliferatif ve sekretuar endometriyumu birbirine bağlayan geçici bir evredir. Menstrüel endometriyum, rölatif olarak ince fakat yoğun bir dokudur. Bu yapı stabil, fonksiyonel olmayan bazal birleşenler ve değişken fakat az miktarda bir spongiyöz tabakadan oluşur. Bazal tabakanın deoksiribonükleik asit (DNA) sentezi olan alanları, isthmus ve ostiyumlar hariç, menstrüel siklusun ikinci veya üçüncü gününe kadar üstündeki tabakayı kaybeder. Yeni yüzey epiteli, bazal tabakadaki menstürasyonda döküldükten sonra kalan bez artıklarından gelişir. Siklusun 4. gününe kadar yüzey epitelinin 2/3'ünden fazlası yeni epitelle kaplanır [37].

### **2.2.2. Proliferasyon Fazı**

Proliferasyon fazı, ovaryan folikül gelişimi ve östrojen salınımının artımı ile birliktedir. Başlangıçta bezler ince, tübüler ve alçak kolumnar epitel ile döşelidir. Sonrasında östrojenin de etkisi ile mitoz belirgin hale gelir ve psödostratifikasyon izlenir. Stromal komponent yoğun hücresel menstrüel durumdan kısa bir ödem periyodu geçirerek, gevşek sinsityum benzeri bir duruma geçer. Spiral damarlar stroma içinde seyrederek dallanma göstermeden bazal membranın altına kadar ilerleyerek gevşek kapiller bir ağ oluştururlar. Bütün doku bileşenleri (bezler, stroma hücreleri ve endotel hücreleri) proliferasyon göstererek siklusun 8-10. günlerinde tepe noktasına erişir ve endometriyumda maksimum östrojen reseptör konsantrasyonuna ulaşılır [38]. Endometrial gelişmede östrojenin dominant olduğu evrede ana bulgu siliyate ve mikrovillus hücrelerin artmasıdır. Siliyogenez siklusun 7. veya 8. günü başlar [37]. Sekresyon fazında siliyer hücrelerin konsantrasyonu endometrial sekresyonların mobilizasyonu ve dağılımında önemlidir. Hücre yüzeyindeki mikrovilluslar, östrojene cevap olarak hücre yüzeyinden gelişen çıkıntılardır ve aktif hücre yüzeyini artırır.

### **2.2.3. Sekresyon Fazı**

Ovulasyondan sonra, endometriyum hem östrojen hem de progesterona karşı reaksiyon gösterir. Önemli olarak devamlı östrojen varlığına rağmen endometriyum yüksekliği preovulatar endometriyum yüksekliğinde sabit kalmasıdır. Ovulasyondan üç gün sonra epitel proliferasyonu durur [39]. Bu kontrolün veya inhibisyonun

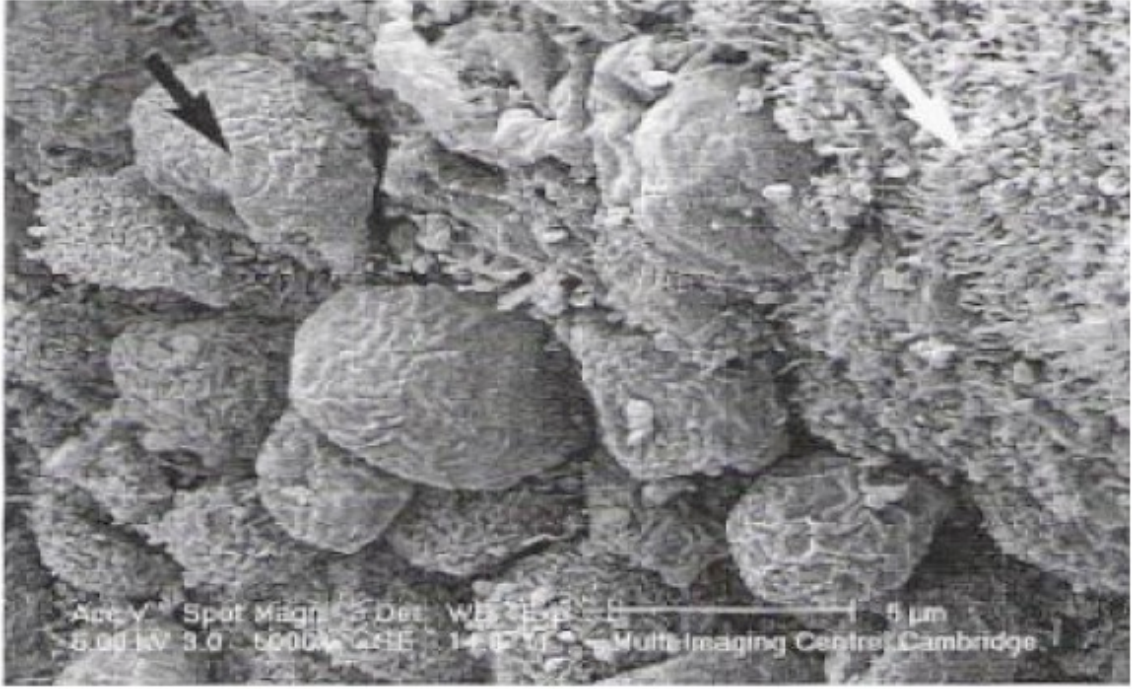
progesteron ile sağlandığı düşünülmektedir. Bu büyümedeki sınırlama, progesteronun hem östrojen reseptör ekspresyonuna olan etkisine hem de östrodiolün östron sülfata dönüşmesini sağlayan 17 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaz ve sülfotransferazı uyarmasına bağlı olarak mitozda ve DNA sentezindeki azalma ile ilişkilidir [40]. Ayrıca östrojen hücre çoğalmasını uyarıcı birçok onkogeni uyarır. Progesteron östrojenin yaptığı onkogen mesajcı ribonükleik asit (mRNA) transkripsiyonunu bloke ederek bu etkiyi antogonize eder [41].

Stromal elemanların her biri büyümeye devam ederken yüksekliğin sabit kalması bezlerde ve spiral damarlarda kıvrılmaya neden olur. Ovulasyon olduğunda ilk histolojik bulgu, siklusun 17-18. günlerinde subnüklear intrasitoplazmik glikojen vakuollerin bez epitelinde gözlenmesidir. Dev mitokondriler ve nükleolar kanal sistemi bez hücrelerinde görülür. Nükleolar kanal sistemi progesterona bağlı olarak görülen özgü bir bulgudur. Bu yapısal değişiklikleri takiben glikoprotein ve peptidlerin kaviteye aktif sekresyonu başlar. Plazmanın transüstasyonu da endometrial sekresyona yardımcı olur. Sekresyonda tepe noktasına siklus ortası gonodotropin zirvesinden 7 gün sonra ulaşılır, bu da blastokistin implantasyonu ile aynı zamana denk gelmektedir [42].

#### **2.2.4. İmplantasyon Fazı**

Endometriyumda, ovulasyon sonrası 7-13. günler arasında önemli değişiklikler olur. Bu periyodun başlangıcında, genişlemiş kıvrımlı sekretuar bezler aradaki çok az stroma ile belirgin haldedir. Ovulasyon sonrası 13. günde, endometriyum üç farklı bölgeye farklılaşır. Endometriyumun 1/4'ünden az bir bölümü, düz damarlarla beslenen ve farklılaşmamış iç şeklinde stroma ile çevrili bazalis tabakasıdır. Endometriyumun orta kısmını, toplam kalınlığın yarısı olacak şekilde spogiyozum tabakası oluşturur. Bu tabakanın üzerinde kompaktum denilen endometriyumun en yüzeysel tabakası bulunur. Buradaki en önemli histolojik yapı genişlemiş polihidral şekilli stromal hücrelerdir. İmplantasyon zamanında en belirgin morfolojik özellik endometrial stromanın ödemidir. Kapiller geçirgenlikteki bu artış östrojen ve progesteronun etkisi ile endometriyum tarafından prostoglandinlerin lokal artışı nedeni ile olabilir [42].

Siklusun 21. günü civarında endometrial reseptiviteyi sağlayan pinopodlar görülür. Pinopodlar, progesteron etkisi ile yüzeysel epitel hücrelerin mikrovilluslarını kaybederek oluşturdukları düz çıkıntılardır. Elektron mikroskobu pinopodları tespit etmek için en yararlı yöntemdir [43].



**Resim 2.1 Endometriyum epitelinde sekretuar fazda pinopod ekspresyonu [44]**

Endometriyum stromal hücreler hormonal uyarılara yanıt olarak desidual hücrelere dönüşürler. Desidualizasyon işlemi progesteronun etkisi ile luteal fazda, parakrin ve otokrin etkilerle başlar. Siklusun 22-23. gününde, öncelikle kan damarlarını çevreleyen, sitonükleer genişleme, artmış mitotik aktivite ve bazal predesidual hücreler ayırt edilebilir. Desidual hücrelerin hem menstürasyonda hem de implantasyon ve plesentasyonda anahtar rolü olduğu belirtilmiştir [45].

Siklusun 26-27. günlerinde endometrial stroma, damar dışına çıkan polimorfonükleer lökositlerle infiltre olur. Bu hücrelerin çoğu endometrial yıkım ve menstürasyonda görev aldığına inanılan makrofajlar ve natural killer hücrelerdir.

#### **2.2.5. Endometrial Yıkım Fazı**

Fertilizasyon ve implantasyon olmadığında, trofoblastlardan insan koryonik gonodotropin desteği bulunmayışı ve korpus luteumun yaşam süresinin tamamlanması sonucu östrojen ve progesteron düzeyi azalır. Östrojen ve progesteron çekilmesi endometriyumda vazomotor reaksiyonlar, apoptoz, doku kaybı ve sonrasında menstürasyon oluşur [42].

### 2.3. İmplantasyon

İmplantasyon, embriyonun uterin duvara tutunmasını, ilk önce epitele ve sonra plasentayı oluşturmak için maternal dolaşım sistemine penetrasyonunu içeren süreç olarak tanımlanabilir. İmplantasyon overlerden salgılanan steroidlere bağımlı olarak endometrial reseptivitenin en uygun olduğu siklusun 20. ve 24. günleri arasında sabitleşen optimal pencere döneminde oluşur.

Döllenme sonucu gelişen zigot, mitoz bölünmeler geçirerek 24-26. saatlerde 2 hücreli, 42-44. saatlerde 4-6 hücreli embriyoyu ve 66-68. saatlerde ise 8-10 hücreli morulayı oluşturur [46]. Morula, fertilizasyonu takiben yaklaşık olarak 3. günde gelişir. Morula hücre sayısını arttırmaya devam ederek 4. günde kompakt embriyoyu geliştirir. Moruladaki hücreler iç hücre kitlesi ve dışta tek katlı bir hücre tabakasını oluşturmak üzere dördüncü günde farklılaşırlar. Bu gelişim sırasında, morula embriyonun gelişiminin 3. gününde uterusu ulaşır. Dördüncü günün sonunda kompaktlaşan embriyoda içi sıvı dolu boşluk olan blastokist boşluğu veya blastosel gelişir. Blastokist boşluğu büyüdükçe hücre farklılaşması artar. İnce olan dış tabaka tek katlı yassı epitel hücrelerinden oluşur ve bu hücrelere trofoektoderm hücreleri denir. Trofoektoderm hücreleri daha sonra trofoblastı oluşturur ve ileride oluşacak plasentanın embriyonik kısmını oluşturur. Merkezi yerleşim gösteren hücreler ise iç hücre kitlesi veya embriyoblast adını alır [46]. Gelişimin bu evresinde embriyoya blastokist adı verilir. İmplantasyon apozisyon, adezyon ve invazyon olmak üzere üç evreden oluşmaktadır.

#### 2.3.1. Apozisyon

İnsan blastokisti ortalama 2 gün boyunca uterin sekresyonlarda kaldıktan sonra zona pellicuda yavaşça dejenere olur ve kaybolur. Zonanın ayrılması (hatching) embriyonun genişlemesi ve hacimce artmasını sağlar. Embriyo bu aşamada uterus boşluğunda kendine uygun bir yer arar ve bu dönem apozisyon fazı olarak isimlendirilir.

Apozisyon sırasında embriyonun iç hücre kitlesi, endometriyuma yakın olacak şekilde yerleşmiş durumda ve trofoblastlar glandüler epitelin lüminal kısmı ile temas halindedir. Lüminal epitelyum mikrovilluslar ile karakterize nötral durumdayken, epitel hücre yüzeyinin düzleşmesi ve polarite kaybı ile karakterize reseptif duruma geçer. Hem endometriyum epitel hücresi hem de trofoblastlar polarize haldeyken birbirine tutunamayacağı için öncelikle depolarize olmaları gerekmektedir. Lüminal epitel

hücrelerin lateral duvarlarından eksprese olan adezyon molekülü E-kaderin polaritenin devamında rol alır. Blastokistin kabulünde polaritenin kaybının sağlanması için intrasellüler kalsiyum konsantrasyonunun değişmesinin tetiklediği E-kaderin azalması implantasyonda önemli bir basamağı oluşturur [47].

Apozisyon evresine özgü önemli bir yüzey değişikliği pinopodların ortaya çıkışıdır. Endometriyum epitelinin düz çıkıntıları olan pinopodlar, progesteron etkisi ile doğal menstürel siklusun 20-21. günlerinde, sadece 2-3 gün için gözlenirler ve apozisyonu kolaylaştırırlar. Pinopodlar, trofoblast hücrelerinin endometriyumun reseptif lüminal epiteline yapıştığı yerde yani implantasyon bölgesinde gözlenirler ve implantasyon penceresinin açıldığının morfolojik göstergesidirler [48].

### 2.3.2. Adezyon

Ovulasyon sonrası 6-7. günlerde gerçekleşen adezyon fazında ise implantasyon penceresi gelişir ve yapışma bu bölgeden gelişmeye başlar. Endometrial luminal epitelin apikal yüzeyi glikoproteinler ile kaplıdır. Bu tabakanın major proteini olan müsin-1 (MUC-1), endometriyumda hem proliferatif hem de sekretuar fazda eksprese olur ve salınımı erken gebeliğe kadar yüksek progesteron hormonu ile artar [49]. Müsin tabakası blastokistin luminal epitelde implantasyon ile ilgili olmayan alanlara tutunmasını engelleyen bir örtü görevi görür. Embriyo tutunma sahasında ise muhtemelen blastokist kaynaklı sinyaller ile MUC-1 azalır [50].

Adezyon; integrinler, selektinler, kaderinler ve trofininler gibi adezyon moleküllerinin koleksiyonunu içeren bir süreçtir. İntegrinler, on sekiz alfa ve sekiz beta zincire sahip glikoprotein yapıda hücre adezyon molekülleridir [51]. İmplantasyon sırasında endometriyumda  $\alpha 1\beta 1$ ,  $\alpha 4\beta 1$  ve  $\alpha 5\beta 3$  olmak üzere üç adet integrin bulunmaktadır. Bu üç integrin endometrial implantasyon hazırlığını ve reseptiviteyi en iyi gösteren immunohistokimyasal belirteçlerdir [52]. İntegrinler kolajen, fibronektin, laminin, osteopontin (OPN) ve ekstraselüler matriksin diğer komponentlerini bağlamak suretiyle embriyonun tutunmasında görev alırlar. Progesteron, indirekt ve direkt yollarla endometriyum epitelinden osteopontin ve onun reseptörü beta-3 integrin ekspresyonunu artırır [53].

İnsanlarda E-selektin, P-selektin ve L-selektin olmak üzere üç adet selektin gen ekspresyonu olduğu bilinmektedir. İnsan implantasyonu için ise L-selektin önemlidir. İmplantasyon sırasında blastokist yüzeyinden L-selektin eksprese olurken,

endometriyumdan selektin ligandların ekspresyonu artar [54]. Embriyonun endometriyuma bağlanması için trofoblastlardan salgılanan L-selektin ile endometriyumdan salgılanan oligosakkarid yapılı L-selektin ligandı köprü oluştururlar. L-selektinin ligandına bağlanmasıyla bir sinyal kaskadı aktif konuma geçerek diğer hücre adezyon moleküllerinin (integrinler, tropofinin gibi) kendi ligandlarına bağlanması gerçekleşir. Böylece embriyonun endometriyuma adezyonu sağlamlaştırılmış olur [55]. Bu nedenle L-selektinler endometrial reseptiviteyi göstermede önemli biyokimyasal belirteçler olabilirler.

Trofin, kalsiyum bağımsız hemofilik adezyon molekülüdür. İnsan embriyo trofoblastlarında ve implantasyon sahasındaki epitel yüzeyinde bulunurlar. Apikal yüzeylerin karşılıklı sunumu ile adezyonu sağlarlar [56].

Galektinler, lektin süper ailesine ait kalsiyum bağımsız  $\beta$ -galaktosid bağlayan protein ailesidir. Galektin-1 hem adeziv hem de anti-adeziv rol üstlenmesinin yanı sıra fetomaternal immüntoleransta immünmodülatör olarak yer alır [57]. Galektin-3 laminin, fibronektin ve integrin ile bağlanarak hücre adezyonunu iletir. MUC-1 redistribüsyonuna neden olur. Galektin-9 pinopodlardan eksprese olur muhtemelen implantasyonun başında rol alır. Galektin-15 ise trofoektoderm tutunması ile ilişkilidir [58].

### 2.3.3. İnvazyon

Adezyonu takiben başlayan invazyon evresi, trofoblastların lüminal epitelden, bazal laminadan geçmesi ve stroma içine doğru penetrasyonu ile karakterize bir süreçtir. İmplantasyon alanındaki trofoblastlar hızla çoğalarak sitotrofoblastlar ve sinsityotrofoblastları oluştururlar. Sitotrofoblastlar hücrel trofoblast olarak tanımlanır ve iç tabakayı oluşturur, sinsityotrofoblastlardan oluşan dış tabaka ise hücre sınırları bulunmayan çok çekirdekli protoplazmik kitleden meydana gelmiştir. Sitotrofoblastlar endometriyumda ilerlerken ekstrasellüler ve villöz sitotrofoblastlara farklılaşırlar.

İnvazyon evresinde sitotrofoblastlar, ekstrasellüler matriksi parçalayacak proteazları salgırlar. Bunlar serin proteaz, katepsin ve matriks metalloproteinazlardır (MMP). MMP ailesi kollajenaz, jelatinaz ve stromelizinlerdir [59]. Serin proteazlar plazminojeni plazmina çevirirler. Plazminler MMP'lerin aktivasyonunu sağlarlar. Sonuçta matriks proteinleri enzimlerle yıkılarak invazyon gerçekleşir. Trofoblastların invazyonunu sınırlayan tüm faktörler tam olarak bilinmemektedir. Maternal desidua,



yüksek seviyede matriks metalloproteinaz doku inhibitörü (TIMP) ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (IGFBP-1) salgılayarak trofoblast inhibisyonu sağlar. Ayrıca invazyon yapan hücreler plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) salgılayarak invazyonu sınırlamada katkıda bulunurlar. Bu aşamada uterin spiral arterioller sitotrofoblastlar ile invaze edilir ve maternal endotel myometriyumun ilk üçte birlik kısmına kadar sitotrofoblastlar ile yer değiştirir [60].

#### **2.4. İmplantasyonu Etkileyen Faktörler**

Endometrial kalınlığın, IVF-ET tedavi sikluslarında hCG verilme günü transvajinal USG ölçümleriyle ince bulunmasının implantasyon oranlarını olumsuz etkilediği geniş ölçüde kabul edilmiştir. hCG verilme günü 9 mm altındaki ölçümlerde gebelik oranları anlamlı olarak düşük bulunmuştur [61]. Yapılan bir çalışmada 7 mm ve daha ince bir endometriyum suboptimal implantasyon göstergesi kabul edilirken, 14 mm ve üstünde ise implantasyon ve gebelik oranlarında ciddi düşmeler olduğu bulunmuştur [62]. Ancak sonrasında yapılan çalışmada hCG verilme günü 14 mm' nin üzerinde endometrial kalınlığın implantasyon oranlarını olumsuz etkilemediği, endometrial kalınlığın foliküler stimülasyon süresi ile doğru orantılıyken, hasta yaşı ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir [63]. Retrospektif olarak 1294 IVF siklusunun incelendiği araştırmada; hasta yaşı ve embriyo kalitesinden bağımsız olarak endometrial kalınlık arttıkça gebelik oranlarının arttığı bulunmuştur [64].

IVF sikluslarında uygulanan KOH doğal fizyolojik süreci değiştirerek endometrial reseptiviteyi etkilemektedir. KOH, östrojen ve progesteron düzeylerini ve bu iki hormonun birbirlerine oranlarını değiştirir. Sonuç olarak, bu hormonların endometrial reseptör ekspresyonu da değişir. KOH sikluslarında, yüksek östrojen seviyelerinin oosit kalitesini değiştirmeden implantasyonu bozduğu gösterilmiştir [65]. Prospektif olarak, IVF-ET tedavi siklusuna dahil olan hastalarda yapılan çalışmada; rekombinant FSH (rFSH), GnRH antagonist ve hCG' nin oosit toplama zamanı endometrial matürasyon üzerine etkisi araştırılmış, stimülasyon başlama günü LH düzeyinin yüksekliği ve antagonist ekleninceye kadar ki rFSH tedavisinin süresinin uzunluğunun, oosit toplama zamanı endometrial matürasyonun normal histolojiye göre daha ileri evrede olmasına neden olduğu bulunmuştur. Normal histolojiye göre üç günün üzerinde gelişmiş endometriyumlarda gebelik gözlenmemiştir [66]. GnRH antagonistlerin endometriyum üzerine direkt negatif etkisi olduğu iddia edilmişse de

gelişen folikül 14 mm' ye ulaşmasını takiben başlanacak antagonist uygulamasının endometriyum üzerine minimal etkisi olacağı gösterilmiştir [67]. KOH sikluslarında GnRH agonistleri ile GnRH antagonistlerin karşılaştırıldığı bir çalışmada GnRH agonistlerinin kullanıldığı grupta endometrial kalınlığın ve gebelik oranlarının daha fazla olmasının endometrial reseptivitenin daha iyi olduğunu gösterebileceği belirtilmiştir [68].

Uterin kavitedeki patolojiler çeşitli mekanizmalarla implantasyonu olumsuz etkileyebilirler. Myomlar infertil kadınların % 5-10'unda saptanmakta ve infertilitesi olan kadınlarda % 1-2' sinde tek anormal bulgudur. Myomlar uterin kaviteye bası, uterin kan akımının bozulması, kronik endometrit ve anormal myometriyal kasılmalar gibi mekanizmalar ile implantasyonu bozabilirler. Glandüler atrofi, yakınlığı ile ilişkili olmak üzere myomların üzerini örten endometriyumda sık görülmekte ve aynı zamanda karşı endometriyumda da görülmesi mekanik bası sonucu oluştuğunu düşündürmektedir [69].

Submüköz myomların IVF' de klinik gebelik oranları ve canlı doğum oranları üzerinde belirgin olumsuz etkileri olduğuna dair fikir birliği mevcuttur [70,71]. Submüköz myomektomi sonrası sonuçları inceleyen çalışmaların 2009 yılına ait sistematik derlemesi, cerrahi sonrasında IVF ile elde edilen klinik gebeliklerin 2 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur [27]. İntramural myomların IVF başarısına etkilerini araştıran bazı çalışmalarda, olumsuz etkisinin olduğu savunulurken [28-30], bazı çalışmalar ise etkisinin olmadığını göstermektedir [31-33].

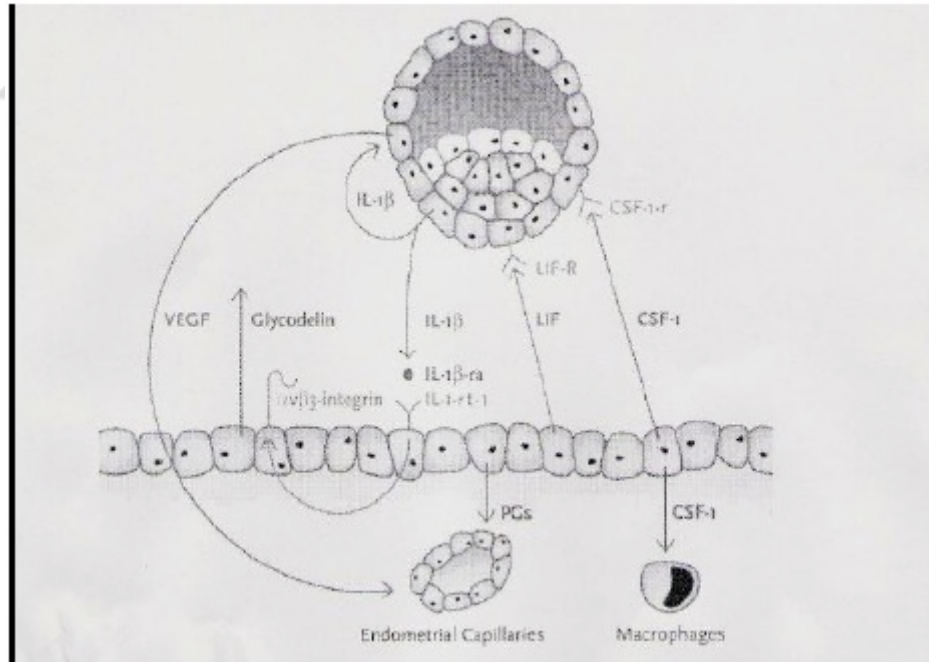
İnfertil kadınlarda endometrial polipler % 3 ile % 10 arasında bulunmaktadır. Endometrial poliplerin progesteron etkisine dirençli olması implantasyonu etkileyebileceği [72]; bölgesel inflamatuvar değişiklikler veya uterin kavitenin şeklinin bozulması da rol oynayabilmektedir [73]. Histeroskopik polipektomi sonrası üreme ile yapılan çalışmalardan elde edilen kanıtlar zayıf ve çelişkilidir [73,74]. KOH sırasında polip saptanan, polipektomi yapılan ve yapılmayan kadınların gebelik oranlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada fark bulunamamıştır [75]. Poliplerin gebelik oranlarını olumsuz etkilediği ise, 215 polipektomi yapılmış veya yapılmamış infertil hastaları karşılaştıran başka bir çalışmada gösterilmiştir [74].

Uterin septum en sık görülen uterin anomalidir [76]. Uterin septumun implantasyonu hangi mekanizmalarla bozduğu tam olarak anlaşılamamıştır. Septumun kanlanmasının kötü olması en olası mekanizmadır [77]. Açıklanamayan infertilitesi olan hastalarda histeroskopik septum rezeksiyonunun klinik gebelik oranlarını ve canlı

doğum oranlarını arttırabileceği gösterilmiştir [78]. İntrauterin sineşilerin de histeroskopik düzeltilmesinin gebelik oranlarını arttırabileceği bulunmuştur [79].

## 2.5. Endometrial Receptivite

Embriyonun başarılı implantasyonu, ovumun kalitesine ve endometriyumun reseptivitesine bağlıdır. Endometriyum normalde implantasyon penceresi olarak adlandırılan dönemin dışında embriyo için reseptif değildir. Bu dönem endometriyumun optimal reseptif olduğu ve refrakter durumda bulunduğu postovulatuvar 6. ve 10. günleri(siklusun 20. ve 24. günleri arası) arasındaki 4 günlük penceredir [80]. Endometrial reseptivite optimal olduğunda bile implantasyon için hazırlanan embriyo endokrin, biyokimyasal ve morfolojik bağlamda endometriyum ile tam bir korelasyon sağlayamayabilir. Bu nedenle gerek doğal gerekse IVF sikluslarında embriyonun mutlaka bu pencerenin açık olduğu zamanda endometriyum ile buluşması ve implantasyon için eksiksiz bir diyalog kurulması gerekir.



**Resim 2.2** Embriyo ile endometriyum arasındaki ilişkiyi sağlayan faktörler [81]

### 2.5.1. Hormonların Rolü

Östrojen ve progesteron, implantasyonda major düzenleyici role sahiptir. Östrojen endometriyum reseptivitesinde birçok mekanizmayı etkileyerek rol oynar. Östrojen endometriyum yüzeyinin negatif yük kaybına, mikrovillusların kısalmasına ve müsin örtünün incelmesine neden olur. Ayrıca endometriyumda östrojen ve progesteron reseptörlerinin ekspresyonunun artmasına neden olur. Sitokinleri de içeren sekresyonların artmasını sağlar ve kan damarlarının permiabilitesini düzenler. Lüминаl epitel hücreleri etkileyerek onları blastokist için duyarlı hale getirir [82].

Progesteron, pinopodların ve desiduanın oluşumunu sağlar. Endometrial bezlerin sekretuar etkisini kontrol eder ve immün sistem üzerine direkt ve indirekt etkileri ile gebeliğin devamında rol alırlar [83]. Steroid hormonlar ayrıca uterin büyüme faktörlerinin (insülin benzeri büyüme faktörü 1 ve 2 (IGF 1-2), epidermal büyüme faktörü (EGF), heprin-bağlayan epidermal büyüme faktörü (HB-EGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), platelet kaynaklı büyüme faktörü- $\beta$  (PDGF- $\beta$ )) etkilerini ve salınımlarını, integrinler ve prostoglandinlerin üretimini sağlayan siklooksijenaz 1 ve 2 (COX-1 ve COX-2) aktivitesini düzenlerler [83].

İnsan koryonik gonodotropin (hCG) embriyo tarafından en erken sekrete edilen moleküldür. hCG korpus luteumun devamlılığının sağlanmasında, progesteron üretiminin stimülasyonunda, embriyo implantasyonu ve trofoblast farklılaşmasının ilerletilmesinde, anjiogenez, desidualizasyonda ve maternal-fetal immün ilişkide rol oynar [84].

### 2.5.2. Sitokinlerin Rolü

Sitokinler, biyolojik etkilerini spesifik hücre yüzey reseptörleri tarafından gerçekleştirilen küçük multifonksiyonel glikoproteinlerdir. İmplantasyon aşamasındaki bütün dokular (oosit, embriyo, endometriyum) yoğun olarak sitokin üretirler, bütün sitokinler implantasyon hazırlığına katılırlar ancak bunlardan lökemi inhibitör faktör (LIF), interlökin-1 (IL-1), IL-11 ve koloni stimüle edici faktör (CFS-1) en etkin rol oynayanlardır [85]. LIF, östrojen etkisi ile uterin bezlerden salgılanan IL-6 tipi sitokin ailesinden glikoproteindir. Endometrial reseptivite ile yakından ilişkili olduğunun kanıtı menstürasyonun sekresyon fazında LIF mRNA üretiminin en yüksek düzeye çıkması ve aynı dönemde LIF reseptörlerinin de ortaya çıkmaya başlamasıdır. Yapılan bir

çalışmada endometrial kavite yıkama sıvılarında LIF düzeyine LH pikinden 10 gün sonra bakılmış, açıklanamayan infertilite tanısı olan hastalarda LIF düzeyinin normal fertil gruba göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur [86]. Ayrıca LIF blastokistin büyümesini, viabilitesini ve hatching sürecini kontrol etmektedir [87].

IL-1, monosit ve makrofajlardan üretilen hücre çoğalmasında ve farklılaşmasında yer alan sitokindir. IL-1 endometriyumdan implantasyonda rol alan IL-6, IL-8, LIF, tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), COX-2, MMP-1 ve 9, TIMP-1,3 gibi moleküllerin salınımını düzenlemektedir [88]. IL-11 stromal hücrelerin desidualizasyonunda ve natural killer hücrelerin desiduaya spesifik matürasyonunda rol oynamaktadır. Trofoblast invazyonunun regülasyonunda katıldığı bulunmuştur [89]. CSF-1 insanda implantasyon ve erken gebelikte artmakta ve desidual fonksiyonlarda ve plasental gelişimde rol oynamaktadır [90].

### **2.5.3. Büyüme Faktörlerinin Rolü**

EGF ve reseptörleri insanlarda hem endometriyumun sekretuar fazında stroma hücrelerinde hem de preimplantasyon embriyo trofoblastik hücrelerde lokalize olduğu bilinmektedir [91]. Morula ve blastokist aşamasında EGF reseptörleri mevcuttur ve kültürde embriyo gelişimi varsa zona hatching olasılığı artar, embriyo gelişimi olumlu etkilendiği gösterilmiştir [92].

HB-EGF, reseptörüne bağlanmak için heparin sülfat proteoglikana kofaktör olarak ihtiyaç duyan transmembran proteinidir ve endometriyumun hem stromal hem de epitel hücrelerinden salgılanmaktadır. HB-EGF hem adezyon da hem de embriyo gelişiminde etkin bir araçtır. İmplantasyon döneminde endometriyumda yoğunlaştığı gösterilmiştir [93]. IGFBP-1 sekretuar endometriyum ve desiduanın önemli bir sekresyonu olup endometrial reseptivite rol aldığı düşünülmektedir [46].

Embriyonun implantasyonu ve plasantasyonu için anjiyogenezis gereklidir. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), anjiyogenezde önemli bir faktör olarak, embriyonun implantasyonunda görev alması muhtemeldir [94]. Bir çalışmada, VEGF düzeyinin kan örneklerinde gonadotropin uygulamasıyla düştüğü ve embriyo transfer zamanı serum VEGF düzeyi yüksek olan IVF hastalarında gebelik oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir [95].

#### 2.5.4. Homeobox (HOX) Genlerinin Rolü

HOX genleri, seks steroidlerinin fonksiyonlarına aracılık ederek, endometrial büyüme, farklılaşma ve reseptivite için önemli rol oynayan transkripsiyon faktörleridir. HOXA-10 ve HOXA-11 mRNA insan endometrial epitel ve stromal hücrelerinden eksprese olur ve bu östrojen ve progesteronun yüksek seviyelerine rastlayacak şekilde, orta ve geç sekretuar fazlarda anlamlı olarak artar [96]. İmplantasyon penceresine spesifik çok sayıda moleküller ve morfolojik belirteçler, örneğin pinopodlar, LIF, beta 3 integrin ve IGFBP-1 HOX genleri ile regüle edilir. Blastokist implantasyonu için endometrial reseptivitenin düzenlenmesinde HOXA-10 geni rol alır. Farelerde yapılan çalışmada HOXA-10 geninin bloke edilmesi endometrial histolojiyi etkilemezken, pinopod sayılarında azalmaya yol açtığı gözlenmiştir [44].

#### 2.5.5. Diğer Faktörler

Glycodelin-A geç sekretuar endometriyum tarafından sentez edilen major glikoproteindir. Glycodelin-A ovulasyondan dört ile beş gün sonra salgılanmaya başlar ve menstrüasyona kadar devam eder. Glycodelin-A immünosupresif özelliğinden dolayı fetüsün yabancı cisim olarak implantasyon alanından reddini önler [81]. Glycodelin-A sahip olduğu karbonhidrat sekansıyla spermin zona pellusidaya yapışmasını engeller.

Glycodelin-A'nın ovulasyon sırasında yokluğu fertilizasyona olanak sağlarken, ovulasyondan sonra artışı implantasyonun ve gebeliğin devamını sağlar. İn vivo çalışmalar göstermiştir ki glycodelin-A salınımı korpus luteumdan salgılanan progesteron ve relaxin hormonları sayesinde gerçekleşmektedir [97].

Ayrıca implantasyon içerisinde ayrıntılı olarak anlatılan pinopodlar, integrinler, selektinler ve MUC-1 endometrial reseptiviteyi gösteren önemli belirteçlerdir.

#### 2.6. Endometrial Travma

İmplantasyon, IVF başarısı için hız sınırlayıcı basamaktır. İmplantasyonu arttırmak için uygulanan yöntemlerden biri endometriyumda biyopsi veya histeroskopi ile oluşturulan lokal travmadır. Endometrial travmanın, endometrial reseptiviteyi ve IVF sikluslarında klinik gebelik oranlarını arttırması üç mekanizma ile ilişkili olabilir.

Bu mekanizmalardan ilki, proliferasyon fazında endometriyuma uygulanan lokal travmanın, desidualizasyonu uyarabileceği ve bunun implantasyon artışına sebep olabileceğidir. Yapılan bir çalışmaya göre, kobay farelerin uteruslarının çizilmesinin endometrial hücrelerin, ki bu hücreler gebelik sırasındaki desidual hücrelerle benzeşmektedir, hızlı büyümesini sağladığı görülmüştür [98]. Aynı etki farelerin endometrial kavitesine yağ enjekte edilmesinden sonra da gözlenmiştir [99]. Barash ve arkadaşları tarafından 2003 yılında yapılan ve lokal endometrial travmanın IVF sikluslarındaki gebelik oranlarına etkisinin araştırıldığı ilk çalışmada da, desidualizasyon artışının, implantasyon oranlarını arttırabileceği değerlendirilmiştir [100].

İkinci mekanizma ise, endometriyuma uygulanan lokal travmanın inflamasyon başlatabileceğidir. İnflamasyon, enfeksiyon veya dokuya mekanik travma ile başlatılan bir süreçtir. İnflamasyon, çok sayıda sitokin ve kimokinlerin salgılandığı ve sonrasında kandan travmalı veya enfekte dokuya bağışıklık hücrelerinin geldiği olaylarla karakterizedir. İnflamasyonlu dokudan salgılanan sitokin türüne bağlı olarak, immün reaksiyon cevabı, T helper 1 (Th1) ve T helper 2 (Th2) hücreleri ile olabilir. Th1 cevabı, IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18, interferon- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlerle olurken, Th2 cevabı IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 ve granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) gibi düzenleyici sitokinler aracılığı ile olur [101].

İmplantasyon, endometrial sitokinler, prostoglandinler ve lökositlerin yüksek seviyede olması ile karakterize bir süreçtir [102]. Endometrial hücrelerden salgılanan kimokin ve sitokinler, blastokistin implantasyon bölgesine tutunmasında rehberlik ederler. İnvazyon sırasında, trofoblast hücreleri epitel ve stromal hücreleri aşarlar. Endometrial doku, büyüyen plasenta ile tamir edilir ve yeniden şekillendirilir. Bu lokal yara iyileşmesine benzeyen süreç, Th1 cevabı ile karakterizedir [103]. Bu süreçte sitokinler çok sayıda immün hücreyi desiduaya çekerler. Bu hücrelerin % 65-70'i uterin-spesifik natural killer (uNK) hücreler ve % 10-20'si makrofaj ve dentritik hücreler gibi antijen-sunucu (APC) hücrelerdir. Makrofajlar ve dentrik hücreler, anti-inflamatuvar sitokinleri (IL4, IL10, IL13) ve doku yenilenmesin ve anjiyogeneze rol oynayan enzimleri, salgılayabilme yeteneğine sahiptirler [104].

TNF- $\alpha$  inflamatuvar cevabın başlaması için önemlidir [105]. TNF- $\alpha$  diğer sitokinlerin salgılanmasını uyarak, makrofajların ve dentritik hücrelerin inflamasyon alanına gelmesini sağlar. Bu hücreler bir yandan uNK hücrelerin farklılaşmasını uyarabilecek, diğer taraftan implantasyonu kolaylaştırmak için, embriyonun uterusu

tutunmasını sağlayan adezyon moleküllerini salgılayan, luminal endometrial hücreleri uyarabilecek çeşitli faktörler salgırlar. Endometrial lokal travmanın inflamasyona neden olarak gebelik oranlarını arttırdığı ilk defa 2010 yılında Gnainsky ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada gözlemlenmiştir. Bahsi geçen çalışmada, proliferatif fazda lokal travma yapılan hastalarda, TNF- $\alpha$ , büyüme düzenleyici onkogen  $\alpha$  (GNO $\alpha$ ), IL15, makrofaj inflamatuvar protein 1B (MIP-1B) ve OPN gibi proinflamatuvar sitokinlerin arttığı ve bunun gebelik sonuçlarıyla korale olduğu gösterilmiştir [106].

Yapılan bir çalışmada IVF sikluslarında, KOH' un embriyo implantasyonunu olumsuz etkileyebileceği gösterilmiştir [107]. Diğer bir çalışmada ise, KOH sikluslarındaki histolojinin ve pinopod matürasyonunun, doğal sikluslar ile karşılaştırıldığında, ileri evrede olduğu gösterilmiştir [108]. Üçüncü mekanizma ise, oluşan bu evre farkının, KOH sikluslarında yapılan lokal travmanın, endometriyumun gelişimini geciktirmesiyle, embriyo ve endometriyum gelişimi arasındaki senkronizasyonu sağlayabileceği hipotezidir [109].

## **2.7. Ofis Histeroskopi**

Histeroskopi, infertil hastaların kavitesini değerlendirmek için altın standart kabul edilmektedir. Endometrial kavitenin değerlendirilmesinde ofis şartlarında yapılan histeroskopi gün geçtikçe yaygınlaşmaktadır [110].

Ofis şartlarında kullanılmak üzere hem rijid hem de fleksible formlarda teleskoplar üretilmektedir. Rijid teleskoplar, çevreleyen dış kılıf ile birlikte 4-6 mm dış çapa sahiptirler. Rijid teleskoplar 0 ile 30 derece objektif lenslere sahiptir. Her ne kadar rijid histeroskopların kullanımı yaygın olsa da, fleksible histeroskoplar servikouterin bileşkesinden geçilmesi zor olan hastaların uterin kavitesine ulaşmakta ve kornual funelingi (bacalaşması) olan hastalarda ostiumların görüntülenmesinde avantaj sağlar [111].

Diagnostik kılıf, distansiyon medyumunun uterin kaviteye akımını sağlayan boru şeklinde bir enstrümandır. Diagnostik kılıfların arka kısmında sıvı akışını kontrol eden musluklar bulunur. Distansiyon medyumlarının girişini sağlayan bu musluklar, içinden teleskopun da geçeceği ana lümene açılır. Dolayısıyla ofis histeroskoplarda teleskop ve distansiyon mayi aynı lümende temas halindedir [111].

Işık sistemleri ve kabloları, optimal görüntü elde edilmesi için vazgeçilmez unsurlardan biridir. Tungsten, metal-halide ve xenon olmak üzere üç tip ışık kaynağı



bulunmaktadır. En basit ve ucuz olanı turuncu-sarı ışık üreten tungsten ışık kaynağıdır. Yeni nesil ışık kaynaklarında ise sıklıkla beyaz ışık üreten xenon jeneratörler kullanılmaktadır [111].

Histeroinsuflatörler, prosedür sırasında uterin kavitede oluşturulacak distansiyonun devamlılığını sağlarken, üzerindeki göstergeler sayesinde intrauterin basıncı ve sıvı giriş hızını istenilen seviyede tutabilme avantajına sahiptirler. İntrakaviter basıncın 100-150 mmHg seviyesinde tutulması histeroskopik cerrahide optimum başarı- komplikasyon dengesini sağlayacaktır. Distansiyon medyumunu girişi ise 300-400 ml/dk'ya ayarlanmalıdır [111].

Histeroskopinin en önemli avantajı, çoğu patolojinin görüldüğü anda tedavi edilebilmesidir. Ofis şartlarında kullanılan histeroskopilerin çoğunda, birçok aracın kullanımına olanak sağlayacak operatif kanal mevcuttur. Örneğin hedeflenen bir polipin çıkarılmasında grasping forsepe, uterin septum rezeksiyonunda makas ve submüköz myom rezeksiyonunda koaksiyal bipolar elektrodlar kullanılabilir [110].

Histeroskopide, distansiyon medyumları gaz ve sıvı olarak ikiye ayrılabilir. Distansiyon için şu an kullanılan tek gaz karbondioksittir. Karbondioksit, kanda yüksek çözünürlüğü olan bir gazdır. Distansiyon için kullanılan sıvı medyumlar da kendi içinde yüksek ve düşük viskoziteliler olarak gruplandırılabilirler. Yüksek viskoziteli medyum hyskondur. Hyskon (% 10 dekstrozu içinde % 32 dekstran 70) renksiz, viskoid bir solüsyondur. Düşük viskoziteli olanlar mannitol, glisin, sorbitol gibi elektrolit olmayanlar ve salin, gibi elektrolit olanlardır. Glisin (% 1,5) ve sorbitol (% 3) distansiyon için kullanılan hipoosmolar medyumlardır. Bu iki medyum hipoosmolar oldukları için hiponatremi ve buna sekonder komplikasyonlara neden olabilirler. Mannitol (%5) ve glisin (%2,2), önceki iki solüsyona göre daha güvenlidir. Ofis histeroskopide monopolar veya bipolar elektrik akımı kullanılabilir. Monopolar elektrik akımı kullanılacaksa elektrolit olmayan sıvı medyumların kullanılması gereklidir [110].

Ofis histeroskopi ile komplikasyonlar ender olarak rastlanır; % 0.28-%2.7'lik bir komplikasyon bildirilmiştir [112]. Komplikasyon oranı yapılan işleme göre ve cerrahın deneyimine göre değişmektedir [113]. Kanama, enfeksiyon, perforasyon, servikal laserasyon, sıvı yüklemesine bağlı sekeller, hiponatremi, hava embolisi, pulmoner ödem, barsak ve mesane yaralanmaları komplikasyonlar arasında sayılabilir.

### 3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda, Haziran 2007 - Kasım 2012 tarihleri arasında TCSB Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi IVF kliniğinde tedavi programına alınan hastaların bilgisayar kayıtları incelenmiştir. İlk IVF-ET tedavi siklusuna başlanılmış olan, 40 yaş altı ve transvajnal USG veya histerosalpingografide (HSG) hidrosalpenksi olmayan ve yapılan ofis histeroskopisinde kavitede patolojisi olmayan, long luteal GnRH protokolü uygulanan 372 tanesi çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmamız TCSB Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama ve Koordinasyon Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastalara, tedavi siklusundan önceki siklusun proliferatif fazında intravenöz sedasyon ile ofis histeroskopi (Storz, Almanya) yapılarak hastaların uterin kaviteleri değerlendirilmiştir. Sedasyon için midazolam (dormicum ampul 5mg/5ml, Roche, İsviçre) 0,02mg/kg, fentanyl (fentanyl citrate ampul, ABD) 1mcg/kg ve propofol (propofol flakon 500mg/ml, Abbott, ABD) 1mg/kg dozlarında kullanılmıştır. Ofis histeroskopiye başlamadan yarım saat önce sefazolin (İespor 1 gr flakon; İ.E.Ulagay, Türkiye) 1 gr , penisilin alerjisi olanlara da gentamisin (Genta 80 mg ampul; İ.E.Ulagay, Türkiye) 80 mg proflaksi için uygulanmıştır. Ofis histeroskopide distansiyon medyumunu olarak glisin % 1,5 (Biofleks %1,5 Glisin İrrigasyon Solüsyonu 3000 ml; Osel, Türkiye) kullanılmıştır. Ofis histeroskopide patoloji saptanmayan çalışma grubundaki 250 hastanın uterusun ön, arka duvar ve fundusuna olmak üzere üç adet ofis histeroskopi makası kullanılarak lokal endometrial travma yapılmıştır. Kontrol grubundaki 122 hastaya ise sadece ofis histeroskopi yapılmış, endometriyal travma oluşturulmamıştır.



**Resim 3.1 Ofis histeroskopi esnasında yapılan endometrial travma**

Tüm hastalara over rezervlerine, yaşlarına ve gonadotropin tedavisine beklenen yanıtı göre long luteal GnRH agonist protokolü uygulanmıştır. Hastalara tedavi siklusundan önceki siklusa spontan menstürasyonun üçüncü gününde oral kontraseptif (OKS) (Desolett; Schering Plough, ABD ) başlanmıştır. OKS başladıktan 16 gün sonra (siklusun 21.günü) GnRH analogu (Lucrin; Abbott, Fransa/ Decapeptyl; Erkim İlaç, Türkiye) hipofiz baskılanması için verilmiştir. Hipofiz baskılanması gerçekleşen (E2 konsantrasyonu < 40 pg/ml, overde >10 mm üzerinde folikül olmayan) hastalara agonist dozu yarıya düşürülerek rFSH (Gonal-F, Serona, İtalya / Puregon; Organon, Hollanda) veya Human Menapozal Gonadotropin (HMG) (Menogon; Ferring, Almanya / Menopur; Ferring, Almanya, Merional; ARİS, Türkiye) stimülasyon için başlanmıştır. Yarı doz agonist hCG gününe kadar devam edilmiştir.

USG ve E2 ölçümleri ile foliküler gelişim izlenmiştir. 3 tane 17 mm ve üzerinde folikül saptandığında rekombinant hCG (Ovitrelle; Serona, Almanya) 250 mcg veya üriner hCG ( Pregnyl, Hollanda) 10.000 IU uygulanmıştır. OPU hCG yapıldıktan sonra, ortalama 36 saat sonra intravenöz sedasyon altında, transvajinal USG ( 8MHz, Logiq, ABD ) eşliğinde yapılmıştır. Sedasyon için midazolam (dormicum ampul 5mg/5ml, Roche, İsviçre) 0,04 mg/kg, fentanyl (fentanyl citrate ampul, Abbott, ABD) 1mcg/kg ve propofol (propofol flakon 500mg/ml, Abbott, ABD) 1mg/kg dozlarında kullanılmıştır. Steril bir kılıf içindeki transvajinal prob (8 MHz) ve beraberinde tutturulmuş tek veya çift lümen aspirasyon iğnesi (Swemed; Vitrolife, İsveç) overleri görmek ve folikülleri en büyük çapından aspire etmek için kullanılmıştır. Özel olarak planlanmış 16-18 G'lik iğneler ile 10mm'den büyük foliküllere keskin olarak girilerek 100-120 mmHg vakum basıncında (Lobectect, Almanya) foliküler sıvı ve oositler aspire edilmiştir. Aspire edilen sıvı, aspirasyon iğnesi çıkarılmadan hemen incelenmiş ve eğer oosit bulunamadıysa folikül içine tekrar sıvı (ASP; Vitrolife, İsveç) verilerek aspirasyon yapılmıştır.

ICSI standart prosedürü uygulanarak elde edilen tercihen grade 1-2 embriyoların 1-3 adedi, OPU sonrası 2-6 gün sonra transabdominal USG (5 MHz, Logiq, Almanya) rehberliğinde genelde yumuşak kateter kullanılarak (Swemed; Vitrolife, İsveç; Gynetics, Hamont-Archel, Belçika) ucu fundusa dokunmadan yaklaşık 0,5–1 cm altında iken kaviteye embriyo transferi yapılmıştır.

OPU gününden başlanarak luteal faz desteği için progesteron jel ( Crinone jel % 8, Watson, ABD) günde iki kere intravajinal olarak gebeliğin 12. haftasına kadar tüm hastalar tarafından kullanılmıştır. Tedavi sonuçlarını değerlendirmek için serum  $\beta$ -hCG

ölçümü 12. günde yapılmıştır. Klinik gebelik değerlendirilmesi için 6. haftada transvajinal USG kullanılmıştır.

İmplantasyon oranı, USG ile belirlenen gestasyonel kese sayısının, transfer edilen embriyo sayısına bölünmesiyle hesaplanmıştır. Klinik gebelik oranı, , klinik gebelik saptanan hastaların sayısının, embriyo transferi yapılan toplam hasta sayısına bölünmesiyle hesaplanmıştır [100].

### **3.1. İstatistiksel Analiz**

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS for Windows 15.0 paket programında yapılmıştır. Değerlendirmelerde; normal dağılan nicel veriler için Student's t testi, dağılmayanlar için Mann-Whitney U testi, nitel veriler için Khi-Kare ve Fisher-Exact testleri kullanılmıştır. Tanımlayıcı değer olarak nicel verilerde aritmetik ortalama  $\pm$  standart sapma, medyan ve minimum/maksimum değerler, nitel veriler için frekans ve yüzde değerleri verilmiştir. İstatistiksel anlamlılık sınırı 0.05 olarak kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 372 hasta dahil edilmiştir. Endometrial travma grubunda 250 hasta, kontrol grubunda 122 hasta mevcuttur. Hastaların temel özellikleri Tablo 4.1’de gösterilmiştir. Hastaların ortalama yaşı, endometrial travma grubunda  $28,00 \pm 4,37$ , kontrol grubunda  $28,28 \pm 4,91$ , ortalama VKİ’ leri endometrial travma grubunda  $24,91 \pm 4,55$ , kontrol grubunda  $25,15 \pm 4,21$  bulunmuştur. Siklusun 3. günü bakılan ortalama bazal FSH düzeyi endometrial travma grubunda  $6,54 \pm 2,37$  IU/L, kontrol grubunda  $6,41 \pm 1,97$  IU/L, ortalama LH düzeyi endometrial travma grubunda  $6,25 \pm 3,76$  IU/L, kontrol grubunda  $6,11 \pm 3,45$  IU/L, ortalama E2 düzeyi endometrial travma grubunda  $43,75 \pm 20,13$  pg/ml, kontrol grubunda  $42,90 \pm 19,98$  pg/ml şeklinde ölçülmüştür. Ortalama antral folikül sayısı endometrial travma grubunda  $14,04 \pm 6,69$ , kontrol grubunda  $13,41 \pm 6,62$  olarak sayılmış ve gruplar arasında temel özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ).

Endometrial travma grubunda, infertilite etiyolojilerine göre hastaların dağılımı erkek faktörü %40,0 (100), tuba peritoneal faktör %4,0 (10), endometriozis %6,0 (15), açıklanmayan infertilite %23,2 (58), azalmış over rezervi %26,8 (67) şeklinde, kontrol grubunda ise erkek faktörü %45,9 ( 56), tuba peritoneal faktör %2,5 (3), endometriozis %2,5 (3), açıklanmayan infertilite %26,2 (32), azalmış over rezervi %23,0 (28) şeklinde bulunmuştur ve gruplar arasında infertilite etiyolojilerinin dağılımında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 4.1 Endometrial travma ve kontrol grubunun temel özellikleri**

| Değişken                   | End. Travma grubu | Kontrol grubu | P değeri |
|----------------------------|-------------------|---------------|----------|
| Kadın yaşı (yıl)           | 28,00 ± 4,37      | 28,28 ± 4,91  | NS       |
| VKI (kg/m <sup>2</sup> )   | 24,91 ± 4,55      | 25,15± 4,21   | NS       |
| D3 FSH (IU/L)              | 6,54± 2,37        | 6,41 ± 1,97   | NS       |
| D3 LH (IU/L)               | 6,25 ± 3,76       | 6,11 ± 3,45   | NS       |
| D3 E <sub>2</sub> (pg/ml)  | 43,75 ± 20,13     | 42,90± 19,98  | NS       |
| Antral folikül sayısı      | 14,04 ± 6,69      | 13,41 ± 6,62  | NS       |
| İnfertilite nedenleri n(%) |                   |               | NS       |
| Erkek faktör               | 100 (% 40,0)      | 56 (% 45,9)   |          |
| Tuba peritoneal faktör     | 10 (% 4,0)        | 3 (% 2,5)     |          |
| Endometriozis              | 15 (% 6,0)        | 3 (% 2,5)     |          |
| Açıklanamayan infertilite  | 58 (% 23,2)       | 32 (% 26,2)   |          |
| Azalmış over rezervi       | 67 (% 26,8)       | 28 (% 23,0)   |          |

Veriler ortalama ±Standart sapma (SD) olarak belirtilmiştir. VKİ, Vücut kitle indeksi; FSH, folikül stimüle edici hormon; LH, luteinize edici hormon; E<sub>2</sub>, östradiol; NS, anlamlı değil.

Çalışmaya katılan hastaların KOH sonuçları Tablo 4.2 ve 4.3' de gösterilmiştir. Ortalama stimülasyon süresi endometrial travma yapılan grupta 9,57 ± 1,89 gün, kontrol grubunda ise 8,75 ± 2,15 gün olarak bulunmuştur. Endometrial travma yapılan grupta stimülasyon günü daha uzun olduğu gösterilmiş ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak fark anlamlı bulunmuştur (p<0,001). Ortalama total gonodotropin dozunun, kontrol grubunda 1990,2 ± 737,23 IU, endometrial travma grubunda 2530,23 ± 1082,67 IU olduğu ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla olduğu görülmüştür (p<0,001).

hCG yapıldığı gün ortalama endometrial kalınlık, endometrial travma yapılan grupta 10,28 ± 2,12 mm, kontrol grubunda 9,98 ± 2,22 mm şeklinde bulunmuş ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (p>0,05). OPU günü ortalama endometrial kalınlık, endometrial travma grubunda 9,45 ± 3,14 mm, kontrol grubunda 10,38 ± 2,32 mm olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde kontrol grubunda daha kalın ölçülmüştür (p<0,05). Endometrial travma yapılan grupta 181 hastaya, kontrol grubunda ise 92 hastaya embriyo transferi yapılmıştır. ET günündeki ortalama endometriyum kalınlığı endometrial travma yapılan grupta 9,67 ±

4,00 mm, kontrol grubunda ise  $11,15 \pm 2,21$  mm bulunmuş ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kalın ölçülmüştür ( $p<0,001$ ).

**Tablo 4.2 Endometrial travma ve kontrol grubunun KOH sonuçları**

| Değişken                                          | End. Travma grubu   | Kontrol grubu         | P değeri  |
|---------------------------------------------------|---------------------|-----------------------|-----------|
| Stimülasyon süresi (gün)                          | $9,57 \pm 1,89$     | $8,75 \pm 2,15$       | $< 0,001$ |
| Total gonadotropin dozu (IU)                      | $1990,2 \pm 737,23$ | $2530,23 \pm 1082,67$ | $< 0,001$ |
| hCG yapıldığı gündeki endometriyum kalınlığı (mm) | $10,28 \pm 2,12$    | $9,98 \pm 2,22$       | NS        |
| OPU günündeki endometriyum kalınlığı (mm)         | $9,45 \pm 3,14$     | $10,38 \pm 2,32$      | $< 0,05$  |
| ET günündeki endometriyum kalınlığı (mm)          | $9,67 \pm 4,00$     | $11,15 \pm 2,21$      | $< 0,001$ |

Veriler ortalama  $\pm$  SD olarak belirtilmiştir. hCG, insan koryonik gonadotropin; OPU, oosit toplama; ET, embriyo transferi; NS, anlamlı değil.

hCG günü transvajinal USG ile ölçülen  $\geq 17$  mm ve 15-17 mm follikül sayısı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p<0,05$ ).

**Tablo 4.3 Endometrial travma ve kontrol grubunun KOH sonuçları**

| Değişken                                              | End. Travma grubu | Kontrol grubu     | P değeri |
|-------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|----------|
| hCG günündeki 15-17 mm folikül sayısı                 | 4 (0 - 29)        | 5 (0 – 23)        | NS       |
| hCG günündeki $\geq 17$ mm folikül sayısı             | 3 (0 - 15)        | 2 (0 – 12)        | NS       |
| hCG yapıldığı gündeki E <sub>2</sub> seviyesi (pg/ml) | 2024 (216 – 7140) | 2555 (660 – 6536) | NS       |

Veriler ortanca olarak belirtilmiştir, parantez içindeki değerler minimum/maksimum değerleridir. hCG, insan koryonik gonadotropin; OPU, oosit toplama; ET, embriyo transferi; NS, anlamlı değil.



**Tablo 4.4 Endometrial travma ve kontrol grubunun embriyolojik veri ve gebelik sonuçları**

| Değişken                       | End. Travma grubu | Kontrol grubu  | P değeri |
|--------------------------------|-------------------|----------------|----------|
| Toplam oosit sayısı            | 13 (1 – 51)       | 14 (1 – 43)    | NS       |
| Metafaz II' deki oosit sayısı  | 10 (0 – 38)       | 10 (0 – 32)    | NS       |
| ICSI yapılan oosit sayısı      | 11 (0 – 45)       | 12 (0 – 36)    | NS       |
| Transfer edilen embriyo sayısı | 2 (0 – 3)         | 3 (0 – 3)      | < 0,001  |
| Fertilizasyon oranı, % n       | 53,4 (0 – 200)    | 51,4 (0 – 150) | NS       |

Veriler ortanca olarak belirtilmiştir, parantez içindeki değerler minimum/maksimum değerleridir. ET, embriyo transferi, ICSI, intrasitoplazmik injeksiyon; NS, anlamlı değil.

Her iki grup arasında; toplam oosit sayısı, metafaz II' deki oosit sayısı ve ICSI yapılan oosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ). Kontrol grubunda transfer edilen embriyo sayısının istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde fazla olduğu görülmüştür ( $p > 0,05$ ). Fertilizasyon oranı, endometrial travma yapılan grupta % 53,4, kontrol grubunda ise %51,4 olarak bulunmuştur. Fertilizasyon oranları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ( $p > 0,05$ ).

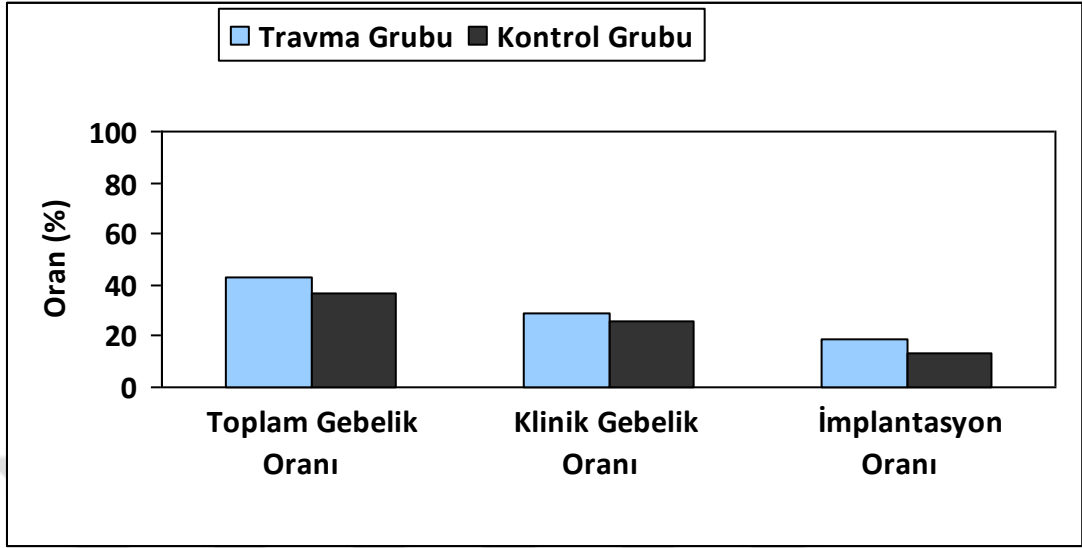
**Tablo 4.5 Endometrial travma ve kontrol grubunun gebelik sonuçları**

| Değişken                     | End. Travma grubu | Kontrol grubu | P değeri |
|------------------------------|-------------------|---------------|----------|
| İmplantasyon oranı, % n      | 19 ± 36,3         | 12,9 ± 26,2   | NS       |
| Klinik gebelik oranı/ET, % n | 28,7              | 26,1          | NS       |
| Toplam gebelik oranı/ET, % n | 43,1              | 37            | NS       |
| Abort oranı, % n             | 12,5              | 9,6           | NS       |

Veriler ortalama ± SD olarak belirtilmiştir. ET, embriyo transferi; NS, anlamlı değil.

Toplam gebelik oranı endometrial travma yapılan grupta % 43,1, kontrol grubunda %37 bulunmuştur. Endometrial travma yapılan grupta klinik gebelik oranı % 28,7, kontrol grubunda ise %26,1 şeklinde saptanmıştır. Toplam ve klinik gebelik oranı kontrol grubuna göre daha fazla bulunmuş, fakat gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ). Abort oranları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark görülmemiştir ( $p > 0,05$ ). İmplantasyon oranı, endometrial travma yapılan grubunda % 19, kontrol grubunda ise % 12,9 olacak şekilde daha fazla

gözlenmiştir. Ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olamadığı bulunmuştur ( $p>0,05$ ).



Şekil 4.1 IVF-ET tedavisi sonuçlarının gebelik ve implantasyon oranları açısından karşılaştırması.

## 5. TARTIŞMA

İlk IVF-ET tedavi siklusunda normal over rezervine sahip, 40 yaş altında ve uterin kavitesinde patolojisi olmayan hastaların dahil edildiği bu çalışmada, hastalara IVF-ET tedavi siklusundan önceki siklusun erken proliferatif fazında, ofis histeroskopi ile endometrial travma oluşturulmuş; bunun gebelik ve implantasyon oranlarına etkisini araştırılmıştır. Endometrial travma oluşturulan grupta kontrol grubuna göre klinik gebelik, toplam gebelik ve implantasyon oranlarının arttığı, fakat bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur.

İlk IVF-ET tedavi siklusunda endometrial travmanın etkisini araştıran ilk çalışma 2010 yılında Karimzade ve arkadaşları tarafından yapılmıştır [114]. Bu prospektif randomize kontrollü çalışmada 38 yaş altında, ilk IVF-ET tedavi siklusu olan 77 hastaya OPU günü Novak küret ile uterus ön ve arka duvara iki adet endometrial örneklem şeklinde travma yapılmıştır. Kontrol grubunda 79 hastaya endometrial travma yapılmamıştır. İmplantasyon oranı (% 7,9'a karşılık % 22,9), klinik gebelik oranı (%12,3'e karşılık %32,9) ve devam eden gebelik oranı (%9,6'ya karşılık %29,1) ile endometrial travma grubunda anlamlı olarak daha az bulunmuştur. Bu çalışmanın en önemli limitasyonu endometrial travmanın OPU'yu takiben ve Novak küret kullanılarak yapılmış olmasıdır. Yaptığımız çalışmada, bahsi geçen çalışmadan farklı olarak, stimülasyondan önceki siklusta ofis histeroskopi ile endometrial travma oluşturuldu ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, implantasyon ve klinik gebelik oranları arasında fark bulunmadı.

Uterin kavitenin ilk IVF-ET tedavi siklusundan önce ofis histeroskopi ile değerlendirilmesinin IVF sonuçlarına etkisini göstermek için 2005 yılında Doldi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, kavitesi normal olan hastalarda ofis histeroskopi yapılmasının gebelik oranını arttırdığı gösterilmiştir [115]. Bu çalışmada 300 hastaya ilk IVF-ET tedavi siklusundan önce ofis histeroskopi yapılmış ve 180 hastanın histeroskopisi normal bulunmuştur. Ofis histeroskopisi normal olan bu hastalara ek işlem yapılmamıştır. Bu nedenle histeroskopinin kendisinin mi, yoksa distansiyon medyumunun mu endometrial travmaya neden olduğu belli değildir. Bunun aksine 2008 yılında Lorusso ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada ilk IVF-ET

tedavi siklusundan önce ofis histeroskopi yapılmasının IVF sonuçlarını etkilemediği belirtilmiştir [116].

Tekrarlayan IVF başarısızlığı olgularında, endometrial travmanın IVF sonuçlarına etkisi ile ilgili ilk çalışma 2003 yılında Barash ve arkadaşları tarafından yapılmıştır [100]. Tekrarlayan IVF başarısızlığı olan 134 hasta bu çalışmaya katılmıştır. Bu hastalardan 45 tanesine IVF-ET tedavi siklusundan önce spontan menstürasyonun 8, 12, 21 ve 26. günlerinde biyopsi kateteri ile endometrial örnekleme yapılmış ve bu hastalarda implantasyon, klinik gebelik ve canlı doğum oranının iki kat arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada ayrıca endometrial travmanın desidualizasyona neden olarak endometriyumu daha reseptif hale getirdiği belirtilmiştir. Bu çalışmadan sonra 2007 yılında tekrarlayan IVF başarısızlığı olan 60 hasta ile yapılan bir çalışmada luteal fazın 21 ve 26. günlerde endometrial travma oluşturulmuş ve implantasyon ve gebelik oranının kontrol grubuna göre daha fazla olduğu gözlenmiştir [117].

Karimzade ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptıkları randomize kontrollü çalışmada en az iki tane başarısız IVF-ET tedavi siklusu olan 58 hastaya IVF-ET tedavisinden önceki siklusun 21 ve 26. günlerde endometrial travma yapılmıştır. Bu çalışmada da benzer olarak klinik gebelik ve implantasyon oranının arttığı gösterilmiştir [118]. Başka bir prospektif randomize kontrollü çalışmada tekrarlayan IVF başarısızlığı olan hastalara siklusun 7-10 ve 24-25. günlerinde iki defa endometrial travma yapılmış; canlı doğum oranı, klinik gebelik ve implantasyon oranı kontrol grubundan fazla bulunmuştur [119].

Tekrarlayan IVF başarısızlığı olan hastalarda kavitedeki intrauterin lezyonları belirlemek için histeroskopi yapılan randomize, kontrollü bir çalışmada, kavitesi normal bulunan hastalarda ofis histeroskopiden sonraki IVF-ET tedavi siklusunda klinik gebelik oranlarının kontrol grubuna göre arttığı gözlenmiştir [120]. Sonrasında bu çalışmaya benzer olarak tekrarlayan IVF başarısızlığı olan hastalarla yapılan iki çalışmada daha klinik gebelik oranlarının arttığı bulunmuştur [121,122]. Bu çalışmalarda da Doldi ve arkadaşlarının çalışmasında [115] olduğu gibi kavitesi normal olan hastalara ek işlem yapılmamıştır.

Endometrial travmanın siklusun hangi fazında yapılması gerektiği ile ilgili görüş birliği bulunmamaktadır. Çalışmamızda endometrial travma, Huang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya [123] benzer olarak, erken proliferatif fazda oluşturulmuştur. Bununla birlikte erken proliferatif faz ile birlikte luteal fazda [100,119] ve sadece luteal fazda yapılmış [117,118] olan çalışmalar da bulunmaktadır. Bu farklılığa rağmen, bu

Çalışmaların hepsinde endometrial travmanın klinik gebelik oranlarını arttırdığı gösterilmiştir. Ancak luteal fazda yapılan endometrial travmanın daha fazla desidualizasyona yol açarak endometrial reseptiviteyi daha fazla arttırdığına dair görüşler bulunmakla birlikte, birinin diğeriine üstün olduğuna dair kesin sonuçlar yoktur.

Histeroskopi ile yapılan endometrial travmanın kavitenin hangi bölgesine ve ne derecede yapılacağı belli değildir. Sadece 2011 yılında yapılan bir çalışmada, tekrarlayan IVF başarısızlığı olan hastalarda histeroskopi ile siklusun 4.-7. günleri posterior endometriyuma, orta hatta fundustan 10-15 mm uzakta bölge-spesifik endometrial travma yapılmış ve kontrol grubuna göre, implantasyon ve klinik gebelik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur [123]. Yaptığımız çalışmada, ofis histeroskopi makası ile fundus, n ve arka duvarda üç adet lokal endometrial travma oluşturulmuştur.

Endometrial reseptiviteyi etkilemek için tek mi, yoksa çok sayıda mı travma yapılması gerektiği ile ilgili yeterli kanıt yoktur. Barash ve arkadaşlarının çalışmasında, siklusun 8, 12, 21 ve 26 günlerinde dört kez, diğeri çalışmalarda ise iki adet endometrial travma yapılmıştır [100,117-119]. Bu çalışmalardan farklı olarak, bizim çalışmamızda erken proliferatif fazda bir defa endometrial travma yapılmıştır.

Endometrial travma ile stimülasyon arasındaki süre hakkında kesin bir görüş birliği bulunmamaktadır. Klinik protokolümüz gereğince, literatürdeki bazı çalışmalara [100,117,118] benzer olarak, travma stimülasyondan önceki siklusta oluşturulmuştur. Fakat endometrial travmanın stimülasyon ile aynı siklusta yapıldığı bazı çalışmalar da bulunmaktadır [109,114,123]. Liang Zhou ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptığı çalışmada stimülasyon siklusunda yapılan endometrial travma sonrasında; implantasyon, klinik gebelik ve canlı doğum oranlarının arttığı gösterilmiş ve bu durumun endometrial travmanın endometriyumun gelişmesini gerileterek, endometriyum ile embriyo evresinin senkronize olmasını sağlaması ile açıklanabileceği belirtilmiştir [109]. Fakat sonrasında Karimzade ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı çalışmada, OPU günü yapılan endometrial biyopsinin kontrol grubuna göre, klinik gebelik ve implantasyon oranlarının daha az olduğu bulunmuş ve bunun sonucu olarak stimülasyon sırasında yapılan endometrial travmanın embriyo implantasyonunu olumsuz etkileyebileceği belirtilmiştir. Bu çalışmada, stimülasyon öncesinde luteal fazda yapılan endometrial travmanın gen ekspresyonu, sitokin üretimi artışı ve diğeri olumlu etkileri sağladığı, buna karşın stimülasyon sırasında yapılan endometrial travmanın oluşturduğu protein profilinin embriyo ve reseptif endometriyuma olumsuz

etki yapabileceği ve bu nedenle travma ile transfer arasında belirli bir süre olması gerektiğini belirtmiştir [114].

Özetle, çalışmamız sonucunda ilk IVF siklusunda lokal endometrial travma oluşturmanın, klinik gebelik ve implantasyon oranlarını anlamlı olarak etkilememektedir. Çalışmamızın retrospektif analiz olması temel kısıtlayıcı durumdur. Bu nedenle ilk IVF siklusu öncesinde endometrial travmanın klinik yararlılığının araştırılması amacıyla prospektif olarak planlanmış çalışmalar bu konuda yol gösterici olacaktır.



## 6. SONUÇ

Çalışmamız sonucunda, ilk IVF-ET tedavi siklusundan önce yapılan endometrial travmanın klinik gebelik, toplam gebelik ve implantasyon oranlarını kontrol grubuna göre arttırdığı, fakat gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bulundu.



## 7. KAYNAKLAR

1. Practice Committee of American Society for Reproductive M. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertility and sterility* 2013;99:63.
2. Margalioth EJ, Ben-Chetrit A, Gal M Eldar-Geva T. Investigation and treatment of repeated implantation failure following IVF-ET. *Human reproduction* 2006;21:3036-3043.
3. de los Santos MJ, Mercader A, Galan A, Albert C, Romero JL Pellicer A. Implantation rates after two, three, or five days of embryo culture. *Placenta* 2003;24 Suppl B:S13-19.
4. Achache H Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Human reproduction update* 2006;12:731-746.
5. Almog B, Shalom-Paz E, Dufort D Tulandi T. Promoting implantation by local injury to the endometrium. *Fertility and sterility* 2010;94:2026-2029.
6. Maroulis G. Effect of aging on fertility and pregnancy. *Seminars Reprod Endocrinol* 1991;9.
7. Sauer MV, Paulson RJ Lobo RA. Reversing the natural decline in human fertility. An extended clinical trial of oocyte donation to women of advanced reproductive age. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1992;268:1275-1279.
8. Prevention CfDCa. 2007 Assisted Reproductive Technology Success Rates. . Atlanta, GA2009 2009.
9. Battaglia DE, Goodwin P, Klein NA Soules MR. Influence of maternal age on meiotic spindle assembly in oocytes from naturally cycling women. *Human reproduction* 1996;11:2217-2222.



10. Faddy MJ, Gosden RG. A model conforming the decline in follicle numbers to the age of menopause in women. *Human reproduction* 1996;11:1484-1486.
11. Knauff EA, Eijkemans MJ, Lambalk CB, ten Kate-Booij MJ, Hoek A, Beerendonk CC, Laven JS, Goverde AJ, Broekmans FJ, Themmen AP, de Jong FH, Fauser BC Dutch Premature Ovarian Failure C. Anti-Mullerian hormone, inhibin B, and antral follicle count in young women with ovarian failure. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2009;94:786-792.
12. van Zonneveld P, Scheffer GJ, Broekmans FJ, Blankenstein MA, de Jong FH, Looman CW, Habbema JD te Velde ER. Do cycle disturbances explain the age-related decline of female fertility? Cycle characteristics of women aged over 40 years compared with a reference population of young women. *Human reproduction* 2003;18:495-501.
13. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Human reproduction update* 2006;12:685-718.
14. Roberts JE, Spandorfer S, Fasouliotis SJ, Kashyap S, Rosenwaks Z. Taking a basal follicle-stimulating hormone history is essential before initiating in vitro fertilization. *Fertility and sterility* 2005;83:37-41.
15. Abdalla H, Thum MY. Repeated testing of basal FSH levels has no predictive value for IVF outcome in women with elevated basal FSH. *Human reproduction* 2006;21:171-174.
16. Eldar-Geva T, Ben-Chetrit A, Spitz IM, Rabinowitz R, Markowitz E, Mimoni T, Gal M, Zylber-Haran E, Margalioth EJ. Dynamic assays of inhibin B, anti-Mullerian hormone and estradiol following FSH stimulation and ovarian ultrasonography as predictors of IVF outcome. *Human reproduction* 2005;20:3178-3183.
17. Buyalos RP, Daneshmand S, Brzechffa PR. Basal estradiol and follicle-stimulating hormone predict fecundity in women of advanced reproductive age undergoing ovulation induction therapy. *Fertility and sterility* 1997;68:272-277.
18. Sowers MR, Eyvazzadeh AD, McConnell D, Yosef M, Jannausch ML, Zhang D, Harlow S, Randolph JF, Jr. Anti-mullerian hormone and inhibin B in the definition of

ovarian aging and the menopause transition. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2008;93:3478-3483.

19. Hehenkamp WJ, Looman CW, Themmen AP, de Jong FH, Te Velde ER Broekmans FJ. Anti-Mullerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2006;91:4057-4063.

20. Muttukrishna S, McGarrigle H, Wakim R, Khadum I, Ranieri DM Serhal P. Antral follicle count, anti-mullerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology? *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2005;112:1384-1390.

21. Scheffer GJ, Broekmans FJ, Bancsi LF, Habbema JD, Looman CW Te Velde ER. Quantitative transvaginal two- and three-dimensional sonography of the ovaries: reproducibility of antral follicle counts. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2002;20:270-275.

22. Haadsma ML, Bukman A, Groen H, Roeloffzen EM, Groenewoud ER, Heineman MJ Hoek A. The number of small antral follicles (2-6 mm) determines the outcome of endocrine ovarian reserve tests in a subfertile population. *Human reproduction* 2007;22:1925-1931.

23. Broer SL, Dolleman M, Opmeer BC, Fauser BC, Mol BW Broekmans FJ. AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Human reproduction update* 2011;17:46-54.

24. Scott RT, Jr., Elkind-Hirsch KE, Styne-Gross A, Miller KA Frattarelli JL. The predictive value for in vitro fertility delivery rates is greatly impacted by the method used to select the threshold between normal and elevated basal follicle-stimulating hormone. *Fertility and sterility* 2008;89:868-878.

25. Meldrum DR, Silverberg KM, Bustillo M Stokes L. Success rate with repeated cycles of in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertility and sterility* 1998;69:1005-1009.

26. Johnson N, van Voorst S, Sowter MC, Strandell A Mol BW. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation. Cochrane database of systematic reviews 2010:CD002125.
27. Pritts EA, Parker WH Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertility and sterility* 2009;91:1215-1223.
28. Eldar-Geva T, Meagher S, Healy DL, MacLachlan V, Breheny S Wood C. Effect of intramural, subserosal, and submucosal uterine fibroids on the outcome of assisted reproductive technology treatment. *Fertility and sterility* 1998;70:687-691.
29. Stovall DW, Parrish SB, Van Voorhis BJ, Hahn SJ, Sparks AE Syrop CH. Uterine leiomyomas reduce the efficacy of assisted reproduction cycles: results of a matched follow-up study. *Human reproduction* 1998;13:192-197.
30. Healy DL. Impact of uterine fibroids on ART outcome. *Environmental health perspectives* 2000;108 Suppl 5:845-847.
31. Farhi J, Ashkenazi J, Feldberg D, Dicker D, Orvieto R Ben Rafael Z. Effect of uterine leiomyomata on the results of in-vitro fertilization treatment. *Human reproduction* 1995;10:2576-2578.
32. Surrey ES, Lietz AK Schoolcraft WB. Impact of intramural leiomyomata in patients with a normal endometrial cavity on in vitro fertilization-embryo transfer cycle outcome. *Fertility and sterility* 2001;75:405-410.
33. Oliveira FG, Abdelmassih VG, Diamond MP, Dozortsev D, Melo NR Abdelmassih R. Impact of subserosal and intramural uterine fibroids that do not distort the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection. *Fertility and sterility* 2004;81:582-587.
34. Lintsen AM, Pasker-de Jong PC, de Boer EJ, Burger CW, Jansen CA, Braat DD van Leeuwen FE. Effects of subfertility cause, smoking and body weight on the success rate of IVF. *Human reproduction* 2005;20:1867-1875.

35. Maheshwari A, Stofberg L Bhattacharya S. Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology--a systematic review. *Human reproduction update* 2007;13:433-444.
36. Chan RW, Schwab KE Gargett CE. Clonogenicity of human endometrial epithelial and stromal cells. *Biology of reproduction* 2004;70:1738-1750.
37. Ludwig H Spornitz UM. Microarchitecture of the human endometrium by scanning electron microscopy: menstrual desquamation and remodeling. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1991;622:28-46.
38. Bergeron C, Ferenczy A Shyamala G. Distribution of estrogen receptors in various cell types of normal, hyperplastic, and neoplastic human endometrial tissues. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology* 1988;58:338-345.
39. Tabibzadeh S. Proliferative activity of lymphoid cells in human endometrium throughout the menstrual cycle. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1990;70:437-443.
40. Falany JL Falany CN. Regulation of estrogen sulfotransferase in human endometrial adenocarcinoma cells by progesterone. *Endocrinology* 1996;137:1395-1401.
41. Kirkland JL, Murthy L Stancel GM. Progesterone inhibits the estrogen-induced expression of c-fos messenger ribonucleic acid in the uterus. *Endocrinology* 1992;130:3223-3230.
42. Speroff L Fritz MA. *Clinical gynaecologic endocrinology and infertility*. 8th ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2011:129-131.
43. Martel D, Frydman R, Glissant M, Maggioni C, Roche D Psychoyos A. Scanning electron microscopy of postovulatory human endometrium in spontaneous cycles and cycles stimulated by hormone treatment. *The Journal of endocrinology* 1987;114:319-324.

44. AM SJaS. Regulation of embryo-endometrial interactions at implantation. Textbook of In Vitro Fertilization and Assisted Reproduction: Parthenon Publications Group; 2005.
45. Lockwood CJ Schatz F. A biological model for the regulation of peri-implantational hemostasis and menstruation. Journal of the Society for Gynecologic Investigation 1996;3:159-165.
46. Moore KM. PT. Human Embryology. 6th ed: W.B. Saunders Co. Philadelphia, PA; 2002.
47. Singh H Aplin JD. Adhesion molecules in endometrial epithelium: tissue integrity and embryo implantation. Journal of anatomy 2009;215:3-13.
48. Nikas G Aghajanova L. Endometrial pinopodes: some more understanding on human implantation? Reproductive biomedicine online 2002;4 Suppl 3:18-23.
49. Hey NA, Graham RA, Seif MW Aplin JD. The polymorphic epithelial mucin MUC1 in human endometrium is regulated with maximal expression in the implantation phase. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 1994;78:337-342.
50. Aplin JD. Glycans as biochemical markers of human endometrial secretory differentiation. Journal of reproduction and fertility 1991;92:525-541.
51. Hynes RO. Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines. Cell 2002;110:673-687.
52. Lessey BA. Endometrial integrins and the establishment of uterine receptivity. Human reproduction 1998;13 Suppl 3:247-258; discussion 259-261.
53. Lessey BA. Two pathways of progesterone action in the human endometrium: implications for implantation and contraception. Steroids 2003;68:809-815.
54. Genbacev OD, Prakobphol A, Foulk RA, Krtolica AR, Ilic D, Singer MS, Yang ZQ, Kiessling LL, Rosen SD Fisher SJ. Trophoblast L-selectin-mediated adhesion at the maternal-fetal interface. Science 2003;299:405-408.

55. Fazleabas AT Kim JJ. Development. What makes an embryo stick? Science 2003;299:355-356.
56. Fukuda MN Sugihara K. Cell adhesion molecules in human embryo implantation. Sheng li xue bao : [Acta physiologica Sinica] 2012;64:247-258.
57. Blois SM, Ilarregui JM, Tometten M, Garcia M, Orsal AS, Cordo-Russo R, Toscano MA, Bianco GA, Kobelt P, Handjiski B, Tirado I, Markert UR, Klapp BF, Poirier F, Szekeres-Bartho J, Rabinovich GA Arck PC. A pivotal role for galectin-1 in fetomaternal tolerance. Nature medicine 2007;13:1450-1457.
58. Farmer JL, Burghardt RC, Jousan FD, Hansen PJ, Bazer FW Spencer TE. Galectin 15 (LGALS15) functions in trophectoderm migration and attachment. FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology 2008;22:548-560.
59. Cohen M, Meisser A Bischof P. Metalloproteinases and human placental invasiveness. Placenta 2006;27:783-793.
60. Burrows TD, King A Loke YW. Trophoblast migration during human placental implantation. Human reproduction update 1996;2:307-321.
61. Noyes N, Liu HC, Sultan K, Schattman G Rosenwaks Z. Endometrial thickness appears to be a significant factor in embryo implantation in in-vitro fertilization. Human reproduction 1995;10:919-922.
62. Weissman A, Gotlieb L Casper RF. The detrimental effect of increased endometrial thickness on implantation and pregnancy rates and outcome in an in vitro fertilization program. Fertility and sterility 1999;71:147-149.
63. Yoeli R, Ashkenazi J, Orvieto R, Shelef M, Kaplan B Bar-Hava I. Significance of increased endometrial thickness in assisted reproduction technology treatments. Journal of assisted reproduction and genetics 2004;21:285-289.
64. Richter KS, Bugge KR, Bromer JG Levy MJ. Relationship between endometrial thickness and embryo implantation, based on 1,294 cycles of in vitro fertilization with transfer of two blastocyst-stage embryos. Fertility and sterility 2007;87:53-59.

65. Chen QJ, Sun XX, Li L, Gao XH, Wu Y, Gemzell-Danielsson K, Cheng LN. Effects of ovarian high response on implantation and pregnancy outcome during controlled ovarian hyperstimulation (with GnRH agonist and rFSH). *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2007;86:849-854.
66. Kolibianakis E, Bourgain C, Albano C, Osmanagaoglu K, Smitz J, Van Steirteghem A, Devroey P. Effect of ovarian stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone, gonadotropin releasing hormone antagonists, and human chorionic gonadotropin on endometrial maturation on the day of oocyte pick-up. *Fertility and sterility* 2002;78:1025-1029.
67. Hernandez ER. Embryo implantation and GnRH antagonists: embryo implantation: the Rubicon for GnRH antagonists. *Human reproduction* 2000;15:1211-1216.
68. Orvieto R, Meltzer S, Robinson J, Zohav E, Anteby EY, Nahum R. GnRH agonist versus GnRH antagonist in ovarian stimulation: the role of endometrial receptivity. *Fertility and sterility* 2008;90:1294-1296.
69. Sharma SP, Misra SD, Mittal VP. Endometrial changes--a criterion for the diagnosis of submucous uterine leiomyoma. *Indian journal of pathology & microbiology* 1979;22:33-36.
70. Ezzati M, Norian JM, Segars JH. Management of uterine fibroids in the patient pursuing assisted reproductive technologies. *Women's health* 2009;5:413-421.
71. Benecke C, Kruger TF, Siebert TI, Van der Merwe JP, Steyn DW. Effect of fibroids on fertility in patients undergoing assisted reproduction. A structured literature review. *Gynecologic and obstetric investigation* 2005;59:225-230.
72. Mittal K, Schwartz L, Goswami S, Demopoulos R. Estrogen and progesterone receptor expression in endometrial polyps. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists* 1996;15:345-348.

73. Spiewankiewicz B, Stelmachow J, Sawicki W, Cendrowski K, Wypych P Swiderska K. The effectiveness of hysteroscopic polypectomy in cases of female infertility. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology* 2003;30:23-25.
74. Perez-Medina T, Bajo-Arenas J, Salazar F, Redondo T, Sanfrutos L, Alvarez P Engels V. Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective, randomized study. *Human reproduction* 2005;20:1632-1635.
75. Lass A, Williams G, Abusheikha N Brinsden P. The effect of endometrial polyps on outcomes of in vitro fertilization (IVF) cycles. *Journal of assisted reproduction and genetics* 1999;16:410-415.
76. Acien P. Incidence of Mullerian defects in fertile and infertile women. *Human reproduction* 1997;12:1372-1376.
77. Burchell RC, Creed F, Rasoulpour M Whitcomb M. Vascular anatomy of the human uterus and pregnancy wastage. *British journal of obstetrics and gynaecology* 1978;85:698-706.
78. Bakas P, Gregoriou O, Hassiakos D, Liapis A, Creatsas M Konidaris S. Hysteroscopic resection of uterine septum and reproductive outcome in women with unexplained infertility. *Gynecologic and obstetric investigation* 2012;73:321-325.
79. Bettocchi S, Achillarre MT, Ceci O Luigi S. Fertility-enhancing hysteroscopic surgery. *Seminars in reproductive medicine* 2011;29:75-82.
80. Swierz L GL. Unexplained infertility and the role of uterine receptivity. *Clinics of North America* 1997;8:523-43.
81. Hoozemans DA, Schats R, Lambalk CB, Homburg R Hompes PG. Human embryo implantation: current knowledge and clinical implications in assisted reproductive technology. *Reproductive biomedicine online* 2004;9:692-715.
82. Makrigiannakis A Minas V. Mechanisms of implantation. *Reproductive biomedicine online* 2007;14:102-109.



83. Yoshinaga K. Research on Blastocyst Implantation Essential Factors (BIEFs). American journal of reproductive immunology 2010;63:413-424.
84. Ticconi C, Zicari A, Belmonte A, Realacci M, Rao Ch V Piccione E. Pregnancy-promoting actions of HCG in human myometrium and fetal membranes. Placenta 2007;28 Suppl A:S137-143.
85. Sharkey A. Cytokines and implantation. Reviews of reproduction 1998;3:52-61.
86. Laird SM, Tuckerman EM, Dalton CF, Dunphy BC, Li TC Zhang X. The production of leukaemia inhibitory factor by human endometrium: presence in uterine flushings and production by cells in culture. Human reproduction 1997;12:569-574.
87. Dunglison GF, Barlow DH Sargent IL. Leukaemia inhibitory factor significantly enhances the blastocyst formation rates of human embryos cultured in serum-free medium. Human reproduction 1996;11:191-196.
88. Minas V, Loutradis D Makrigiannakis A. Factors controlling blastocyst implantation. Reproductive biomedicine online 2005;10:205-216.
89. von Rango U, Alfer J, Kertschanska S, Kemp B, Muller-Newen G, Heinrich PC, Beier HM Classen-Linke I. Interleukin-11 expression: its significance in eutopic and ectopic human implantation. Molecular human reproduction 2004;10:783-792.
90. Kauma SW, Aukerman SL, Eierman D Turner T. Colony-stimulating factor-1 and c-fms expression in human endometrial tissues and placenta during the menstrual cycle and early pregnancy. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 1991;73:746-751.
91. Dey SK, Lim H, Das SK, Reese J, Paria BC, Daikoku T Wang H. Molecular cues to implantation. Endocrine reviews 2004;25:341-373.
92. Jones RL, Stoikos C, Findlay JK Salamonsen LA. TGF-beta superfamily expression and actions in the endometrium and placenta. Reproduction 2006;132:217-232.

93. Birdsall MA, Hopkisson JF, Grant KE, Barlow DH Mardon HJ. Expression of heparin-binding epidermal growth factor messenger RNA in the human endometrium. *Molecular human reproduction* 1996;2:31-34.
94. Ghosh D, Sharkey AM, Charnock-Jones DS, Dhawan L, Dhara S, Smith SK Sengupta J. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and placental growth factor (PIGF) in conceptus and endometrium during implantation in the rhesus monkey. *Molecular human reproduction* 2000;6:935-941.
95. Dorn C, Reinsberg J, Kupka M, van der Ven H Schild RL. Leptin, VEGF, IGF-1, and IGFBP-3 concentrations in serum and follicular fluid of women undergoing in vitro fertilization. *Archives of gynecology and obstetrics* 2003;268:187-193.
96. Taylor HS, Arici A, Olive D Igarashi P. HOXA10 is expressed in response to sex steroids at the time of implantation in the human endometrium. *The Journal of clinical investigation* 1998;101:1379-1384.
97. Yeung WS, Lee KF, Koistinen R, Koistinen H, Seppala M, Ho PC Chiu PC. Roles of glycodelin in modulating sperm function. *Molecular and cellular endocrinology* 2006;250:149-156.
98. L. L. Uber die experimentelle erzeugung von knoten von deciduagewebe in dem uterus des meerschweinchens nach stattgefundenener copulation. *Zbl Allg Path Path Anat* 1907;18:5.
99. Humphrey KW. The effects of some anti-oestrogens on the deciduoma reaction and delayed implantation in the mouse. *Journal of reproduction and fertility* 1968;16:201-209.
100. Barash A, Dekel N, Fieldust S, Segal I, Schechtman E Granot I. Local injury to the endometrium doubles the incidence of successful pregnancies in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertility and sterility* 2003;79:1317-1322.
101. Challis JR, Lockwood CJ, Myatt L, Norman JE, Strauss JF, 3rd Petraglia F. Inflammation and pregnancy. *Reproductive sciences* 2009;16:206-215.

102. Kelly RW, King AE Critchley HO. Cytokine control in human endometrium. *Reproduction* 2001;121:3-19.
103. Dominguez F, Yanez-Mo M, Sanchez-Madrid F Simon C. Embryonic implantation and leukocyte transendothelial migration: different processes with similar players? *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 2005;19:1056-1060.
104. Renaud SJ Graham CH. The role of macrophages in utero-placental interactions during normal and pathological pregnancy. *Immunological investigations* 2008;37:535-564.
105. Haider S Knofler M. Human tumour necrosis factor: physiological and pathological roles in placenta and endometrium. *Placenta* 2009;30:111-123.
106. Granot I, Gnainsky Y Dekel N. Endometrial inflammation and effect on implantation improvement and pregnancy outcome. *Reproduction* 2012;144:661-668.
107. Macklon NS Fauser BC. Impact of ovarian hyperstimulation on the luteal phase. *Journal of reproduction and fertility Supplement* 2000;55:101-108.
108. Mirkin S, Nikas G, Hsiu JG, Diaz J Oehninger S. Gene expression profiles and structural/functional features of the peri-implantation endometrium in natural and gonadotropin-stimulated cycles. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2004;89:5742-5752.
109. Zhou L, Li R, Wang R, Huang HX Zhong K. Local injury to the endometrium in controlled ovarian hyperstimulation cycles improves implantation rates. *Fertility and sterility* 2008;89:1166-1176.
110. Nezhat C, Nezhat F Nezhat C. Nezhat's operative gynecologic laparoscopy and hysteroscopy: Cambridge University Press; 2008:98-100.
111. Oral PDÖ. Histeroskopi - Klinik Uygulamalar ve Güncel Yaklaşımlar. 1st ed 2010:237.

112. Jansen FW, Vredevoogd CB, van Ulzen K, Hermans J, Trimbos JB Trimbos-Kemper TC. Complications of hysteroscopy: a prospective, multicenter study. *Obstetrics and gynecology* 2000;96:266-270.
113. Propst AM, Liberman RF, Harlow BL Ginsburg ES. Complications of hysteroscopic surgery: predicting patients at risk. *Obstetrics and gynecology* 2000;96:517-520.
114. Karimzade MA, Oskouian H, Ahmadi S Oskouian L. Local injury to the endometrium on the day of oocyte retrieval has a negative impact on implantation in assisted reproductive cycles: a randomized controlled trial. *Archives of gynecology and obstetrics* 2010;281:499-503.
115. Doldi N, Persico P, Di Sebastiano F, Marsiglio E, De Santis L, Rabellotti E, Fusi F, Brigante C Ferrari A. Pathologic findings in hysteroscopy before in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET). *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2005;21:235-237.
116. Lorusso F, Ceci O, Bettocchi S, Lamanna G, Costantino A, Serrati G Depalo R. Office hysteroscopy in an in vitro fertilization program. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2008;24:465-469.
117. Raziel A, Schachter M, Strassburger D, Bern O, Ron-El R Friedler S. Favorable influence of local injury to the endometrium in intracytoplasmic sperm injection patients with high-order implantation failure. *Fertility and sterility* 2007;87:198-201.
118. Karimzadeh MA, Ayazi Rozbahani M Tabibnejad N. Endometrial local injury improves the pregnancy rate among recurrent implantation failure patients undergoing in vitro fertilisation/intra cytoplasmic sperm injection: a randomised clinical trial. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology* 2009;49:677-680.
119. Narvekar SA, Gupta N, Shetty N, Kottur A, Srinivas M Rao KA. Does local endometrial injury in the nontransfer cycle improve the IVF-ET outcome in the subsequent cycle in patients with previous unsuccessful IVF? A randomized controlled pilot study. *Journal of human reproductive sciences* 2010;3:15-19.

120. Demirel A Gurgan T. Effect of treatment of intrauterine pathologies with office hysteroscopy in patients with recurrent IVF failure. *Reproductive biomedicine online* 2004;8:590-594.
121. Makrakis E, Hassiakos D, Stathis D, Vaxevanoglou T, Orfanoudaki E Pantos K. Hysteroscopy in women with implantation failures after in vitro fertilization: findings and effect on subsequent pregnancy rates. *Journal of minimally invasive gynecology* 2009;16:181-187.
122. Rama Raju GA, Shashi Kumari G, Krishna KM, Prakash GJ Madan K. Assessment of uterine cavity by hysteroscopy in assisted reproduction programme and its influence on pregnancy outcome. *Archives of gynecology and obstetrics* 2006;274:160-164.
123. Huang SY, Wang CJ, Soong YK, Wang HS, Wang ML, Lin CY Chang CL. Site-specific endometrial injury improves implantation and pregnancy in patients with repeated implantation failures. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E* 2011;9:140.