



T.C.

SAğLIK BAKANLIğI

ANKARA İLİ 2. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİğİ

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ANKARA ETLİK ZÜBEYDE HANIM SAğLIK UYGULAMA ARAşTIRMA  
MERKEZİ

HASTANE YÖNETİCİSİ

Doç. Dr. Özlem MORALOğLU TEKİN

**İYİ KALİTEDEKİ EMBRİYO TRANSFERİ YAPILMIş NORMAL  
CEVAPLI HASTALARDA ENDOMETRİAL KALINLIğIN VE  
PATERNİN TEDAVİ SONUÇLARINA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nazife KARTAL KARA

TEZ DANIşMANI

Doç. Dr. İnci KAHYAOğLU

MART 2017, ANKARA



T.C.

SAğLIK BAKANLIğI

ANKARA İLİ 2. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİğİ

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ANKARA ETLİK ZÜBEYDE HANIM SAğLIK UYGULAMA ARAşTIRMA  
MERKEZİ

HASTANE YÖNETİCİSİ

Doç. Dr. Özlem MORALOğLU TEKİN

**İYİ KALİTEDEKİ EMBRİYO TRANSFERİ YAPILMIş NORMAL  
CEVAPLI HASTALARDA ENDOMETRİAL KALINLIğIN VE  
PATERNİN TEDAVİ SONUÇLARINA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nazife KARTAL KARA

TEZ DANIşMANI

Doç. Dr. İnci KAHYAOğLU

MART 2017, ANKARA

# İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER .....	I
TEŞEKKÜR.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	iii
TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
1.GİRİŞ .....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	2
2.1.İnfertilite.....	2
2.2.Kadın İnfertilitesi .....	3
2.3.Erkek İnfertilitesi .....	5
2.4.Yardımla Üreme.....	5
2.5.Gonadotropinlere Ovarian Cevap .....	9
2.6.Endometrial Reseptivite .....	10
2.7.Endometrial Reseptivitenin Non-İnvaziv Olarak Belirlenmesi .....	12
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	14
3.1.İstatistiksel Yöntem.....	16
4.BULGULAR.....	17
5.TARTIŞMA VE SONUÇ .....	23
7.ÖZET .....	28
8.SUMMARY .....	30
6.KAYNAKÇA.....	31

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecinde verdiği destekler ile tez çalışmam sırasında çalışmanın derlenmesi, yapılması ve geliştirilmesi aşamasında yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, örnek aldığım değerli hocam Sayın Doç. Dr. İnci KAHYAOĞLU'na teşekkür ederim.

Ayrıca asistanlık eğitimime katkılarından dolayı hastane yöneticimiz Sayın Doç.Dr. Özlem MORALOĞLU TEKİN'e, hastane eski yöneticimiz Op.Dr.Leyla MOLLAMAHMUTOĞLU'na, klinik şeflerimiz Sayın Prof. Dr. Serdar DİLBAZ'a, Sayın Prof. Dr. Berna DİLBAZ'a, Sayın Doç.Dr. Salim ERKAYA'ya, Sayın Doç. Dr. Fulya KAYIKÇIOĞLU'na, Sayın Doç.Dr. Gökhan TULUNAY'a, Sayın Doç. Dr. Nurettin BORAN'a, Sayın Doç. Dr.Ahmet Taner TURAN'a, Sayın Doç.Dr.Sertaç ESİN'e, Sayın Doç.Dr. Ömer KANDEMİR'e, Sayın Doç.Dr. Serdar Yalvaç'a, Sayın Doç. Dr. Metin ALTAY'a, Sayın Doç. Dr. Sevgi KOÇ'a, Sayın Doç. Dr. Berfu DEMİR'e, Sayın Doç.Dr. Ömer Lütfi TAPISIZ'a, Sayın Doç.Dr. Şadıman KIYKAÇ ALTINBAŞ'a ve Sayın Doç.Dr. Saynur Sarıcı Yılmaz'a, tüm başasistanlarımıza, uzman doktorlarımıza ve Dr. Metin KAPLAN'a teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum mezun olmuş ve hala çalışmakta olan tüm asistan arkadaşlarıma özellikle bu süreçte her zaman destek olan başta Dr.Okan AYTEKİN olmak üzere çok sevgili eşkıdemli asistan arkadaşlarıma, fakülte arkadaşlarıma, hemşirelerimize, ameliyathane ve klinik personellerimize teşekkür ederim.

Hayatımın her anında sevgilerini hissettiğim, kararlarımda daima arkamda duran, bana cesaret ve azim aşılayan, bugünlere gelmemde en büyük payın sahibi olan annem Seviye KARTAL'a, babam Ahmet KARTAL'a, kardeşim Kansu KARTAL'a ve motivasyon ve mutluluk kaynağım, en büyük destekçim sevgili eşim Enver İlkan KARA'ya sonsuz teşekkür ederim.

Dr.Nazife KARTAL KARA

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- AMH:** Antimullarian Hormone
- ASRM:** American Society for Reproductive Medicine
- ART:** Assisted Reproductive Technology
- BMI:** Body Mass Index
- CDC:** Centers of Disease Control and Prevention
- D&C:** Dilatation and Curretage
- E2:** Östradiol
- EMT:** Endometrial Thickness
- ESHRE:** European Society of Human Reproduction and Embryology
- ET:** Embriyo Transferi
- EXU:** Ekstrauterin gebelik
- FSH:** Follicle Stimulating Hormone
- GnRH:** Gonadotropin Releasing Hormone
- hCG:** Human Chorionic Gonadotropin
- hMG:** Human Menopausal Gonadotropin
- HS:** Histeroskopi
- ICSI:** Intracytoplasmic Sperm Injection
- IU:** İnternasyonel Ünite
- IVF:** In Vitro Fertilization
- KOH:** Kontrollü Ovarian Hiperstimülasyon
- LH:** Luteinizing Hormone
- MESA:** Mikrocerrahi Epididimal Sperm Aspirasyonu
- MRI:** Magnetic Resonance Imaging
- OHSS:** Ovarian Hiperstimulasyon Sendromu
- OK:** Oral kontraseptif

**OPU:** Oocyte Pick-Up

**ORT:** Ovarian Rezerv Testi

**PCR:** Polimeraz Zincir Reaksiyonu

**PGD:** Preimplantation Genetic Diagnosis

**POR:** Poor responder

**SART:** Society for Assisted Reproductive Technology

**SC:** Subcutaneous

**TESE:** Testiküler Sperm Ekstraksiyonu

**TVUSG:** Transvajinal Ultrasonografi

**ÜYTE:** Üremeye Yardımcı Tedavi

**WHO:** World Health Organization

## TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 1.** Kadınlarda ve çiftlere genel olarak bakıldığında infertilite nedenlerinin yzdelere gbre dağılımları

**Tablo 1.** Semen analizi-fertil erkekte alt sınır değerleri(WHO)

**Tablo 2.** ICSI siklusuna alınma endikasyonlarına gbre hastaların dağılımları

**Tablo 3.** Hastalara uygulanan tedavi protokollerinin dağılımları

**Tablo 4.** Tm siklusların demografik özellikleri ve değerlendirilen KOH parametreleri

**Tablo 5.** Gebelik elde edilen ve edilemeyen siklusların demografik özellikleri, değerlendirilen KOH parametreleri, embriyo grade ve transfer yapılan gne gbre değerlendirilmeleri

**Tablo 6.** Gebelik elde edilen ve edilemeyen sikluslarda hCG gne ait endometrial kalınlık ve endometrial paternin değerlendirilmesi

**Tablo 7.** Gebelik elde edilen ve edilemeyen sikluslarda embriyo transfer gnu endometrial kalınlık ve endometrial paternin değerlendirilmesi

**Tablo 8.** Gebelik elde edilen ve edilemeyen siklusların dağılımları ve gebelik elde edilen siklusların sonuçları

## 1.GİRİŞ

İn vitro fertilizasyon (IVF) ve embriyo transferinin başarısı ağırlıklı olarak embriyo kalitesine ve endometrial reseptiviteye bağlıdır. IVF başarısı ayrıca merkezler arasında yaygın şekilde değişkenlik gösteren lokal deneyim ve başarı oranlarına bağlıdır [1]. Son yıllarda kontrollü ovarian stimülasyon, fertilizasyon ve embriyo kültür tekniklerindeki gelişmeler embriyo transferine uygun sayı ve kalitede embriyoların elde edilmesine katkı sağlamıştır. Ancak endometrial reseptivite aynı paralellikte gelişim gösterememiştir. Bu durum suboptimal embriyo implantasyon oranlarının sebebi gibi görünmektedir [2].

Endometrial reseptivite blastokistin tutunmasına, penetre olmasına ve uyarılmış stromal değişikliklerle implantasyonun gelişmesine, plasentasyona, gebeliğin devamına ve doğumdan sonra plasental ayrılmaya izin verecek normal bir endometrial gelişime bağlıdır. Endometrial reseptivitenin kanıtının altın standardı konsepsiyondur. İmplantasyon ayrıca embriyo kalitesine bağlı olsa da bu iki faktörün arasındaki değişkenlik hiçbir zaman kesin olmamıştır.

Bu çalışmada primer infertilitesi olan, ilk siklusundaki, histeroskopide düzenli kavitesi olan hastalar incelemeye alınmıştır. Çok düşük veya yüksek hormon düzeylerinin endometrium üzerindeki olası olumsuz etkilerini en aza indirmek amacıyla 8-15 oosit elde edilen sikluslar (normoresponder) çalışmaya dahil edilmiştir [3-6]. Düşük kalitedeki embriyo transferinin implantasyon başarısı üzerine olumsuz etkilerini elimine etme amacıyla yalnızca iyi kalitedeki tek embriyo transferleri incelemeye alınmıştır. Sonuç olarak diğer parametreler olabildiğince standardize edilerek endometriumun kalınlık ve patern açısından değerlendirilmesinin yapılması ve bu şekilde tek başına reseptivite üzerinde etkinliği olup olmadığının anlaşılması amaçlanmaktadır.

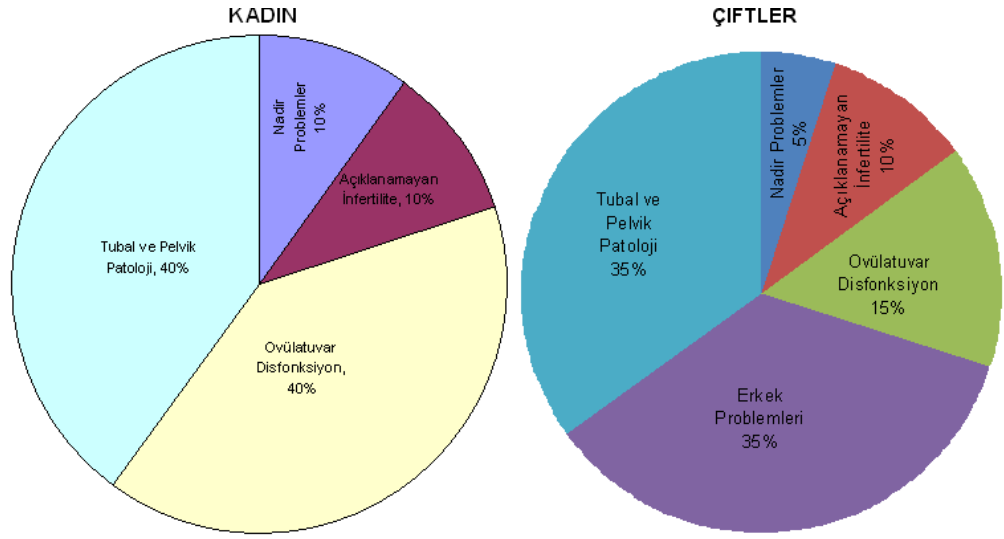
## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.İnfertilite

İnfertilite genel olarak bir yıl korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebe kalınmaması olarak tanımlanmaktadır [7]. Sağlıklı genç çiftlerin yaklaşık %85-90'ı, çoğu 6 ay içinde olmak üzere, bir yıl içinde gebe kalmaktadır [8, 9]. İnfertilite çiftlerin %10-15'ini etkilemektedir. İnfertilitenin toplam sıklığı son 30 yılda nispeten değişmeden kalmakla birlikte değerlendirme ve tedavisi bu süre içinde çarpıcı biçimde değişmiştir.

İnfertilitenin ana nedenleri ovulatuvar işlev bozuklukları (%20-40), tubal ve peritoneal patolojiler (%30-40) ve erkek faktördür (%30-40). Uterin patolojiler göreceli olarak nadirdir. Kalanların nedeni de büyük ölçüde açıklanamamaktadır.

Primer infertilite daha önce hiç gebelik oluşmamış olması, sekonder infertilite ise daha önceden bir gebelik öyküsü (pozitif gebelik testi, histolojik veya ultrasonografik olarak doğrulanmış gebelik) olması şeklinde tanımlanır [10].



Şekil 1. Kadınlarda ve çiftlere genel olarak bakıldığında infertilite nedenlerinin yüzdelere göre dağılımı [11]

## 2.2.Kadın İnfertilitesi

Kadın infertilitesi nedenleri

- 1) Ovulasyon bozuklukları: Anovulasyon, Düşük over rezervi
- 2) Uterusa ait nedenler: Uterus anomalileri, Myom-Polip, Adenomyozis, İntrauterin yapışıklılar, Enfeksiyon
- 3) Tuboperitoneal faktörler: Tubal obstrüksiyon- Tuboperitoneal yapışıklıklar, Endometriozis

Yardımcı üreme teknikleri ile gebelik oranları son 20 yılda tüm yaş gruplarındaki kadınlarda gittikçe artmasına rağmen, 1989 yılından beri Amerika Birleşik Devletleri'nde Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri'nin (CDC) topladığı kayıtlı verilerden elde edilen yıllık raporlar, yaşın üremeye yardımcı tedavi (ÜYTE) başarı oranlarını etkileyen en önemli tek faktör olduğunu tutarlı şekilde göstermektedir. Bu yaşa bağlı azalma sadece doğurganlıktaki azalmayı değil gebelik kayıplarındaki artışı da yansıtmaktadır [12-14]. Yaşlanan ve küçülen follikül havuzundaki anormal oositlerin artışına bağlanabileceği düşünülmektedir. Yaşlanmanın uterus üzerine belirgin bir olumsuz etkisi yok gibi görünmektedir. Yaş endometriumun steroid uyarımına yanıt olarak gelişimini veya işlevini olumsuz etkiliyor gibi görünmemektedir [15].

Son 20 yılda üremeyle ilgili yaşlanmada rol oynayan mekanizmalar ve klinik sonuçları ile ilgili çalışmalar kalan ovaryan follikül havuzunun büyüklüğünü ve kalitesini tanımlayan “over rezervi” ni ölçme çabalarını tetiklemiştir. Bu rezervi belirleyebilmek amacıyla aşağıdaki birtakım testler yapılabilmektedir [16]:

Biyokimyasal testler: a) Statik testler:

- Bazal serum follikül stimüle edici hormon (FSH)
- Bazal östradiol (E2)
- İnhibin B

- AMH

b) Dinamik testler:

- Klomifen sitrat uyarı testi

- GnRH-a stimulasyon testi

- Ekzojen FSH ovarian rezerv testi

Ultrasonografik belirteçler:

- Antral follikül sayımı

- Over volümü

- Ovarian stromal akım

### 2.2.1.Açıklanamayan İnfertilite

Açıklanamayan infertilite tüm infertilite nedenlerinin yaklaşık %15'ini oluşturur. İnsidans %0'dan %37'ye kadar değişkenlik gösterir. Bu değişiklik çalışma popülasyonundaki değişiklik kadar, referans merkezlerindeki infertilite uygulamalarında seçim kriterlerine göre de değişir. İnsidans ayrıca infertilite süresine göre de değişiklik gösterebilir. Korunmasız düzenli ilişkiye rağmen 1 yıl içinde gebelik elde edememiş (kadın yaşı  $\geq 35$  ise 6 ay) çiftlere yapılan tüm infertilite değerlendirilme testleri normal sınırlarda saptandığında açıklanamayan infertilite tanısı konur [17, 18].

### 2.3. Erkek İnfertilitesi

Son 20 yılda erkek üreme sisteminin anlaşılması ve infertilitede erkek faktörün öneminin ortaya çıkması oldukça hızlanmıştır. Günümüzde infertil çiftlerin %20'sinde erkekteki anormalliklerin tek neden olduğu; %20-40'ında ise önemli bir etken olarak erkek infertilitesinin eşlik ettiği bilinmektedir [19]. Erkek infertilitesi nedenleri hipotalamik-hipofizer bozukluklar (%1-2), primer gonadal bozukluklar (%30-40), sperm transport bozuklukları (%10-20) ve idiopatik (%40-50) olarak sınıflandırılabilir. Çoğu erkekte doğru tanı ve tedavi durumunda tıbbi veya cerrahi müdahaleler ile düzeltilebilecek bir bozukluk mevcuttur. ÜYTE başarıya ulaşmada yardımcıdır ve intrastoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) yöntemiyle yapılan in-vitro fertilizasyonda olgun oosit içine sperm enjeksiyonu yöntemi ile umutsuz olan infertil erkeklerde bile çocuk sahibi olma şansı yakalanabilir.

WHO (2010) semen analizinde aşağıdaki referans değerleri önermektedir [20, 21].

**Tablo 1-Semen Analizi:Fertil erkekte alt sınır değerleri(%95 güven aralığı)**

Volüm (ml)	1.5 (1.4-1.7)
Sperm konsantrasyonu (milyon/ml)	15 (12-16)
Total sperm sayısı (milyon /ejekulat)	39 (33-46)
Total motilite (PR+NP, %)	40 (38-42)
Progresif motilite (PR, %)	32 (31-34)
Sperm morfolojisi (Normal formlar, %)	4 (3-4)
Vitalite (canlı sperm, %)	58 (55-63)

### 2.4. Yardımla Üreme

Yardımla üreme teknolojisi (ART) oositlerin vücut dışında direkt manipulasyonlarını içeren tüm teknikleri kapsar. İlk ve en yaygın yöntem in-vitro fertilizasyondur. Gün geçtikçe teknolojik yöntemler de sayıca artmaktadır. IVF işlemi ekzojen gonadotropin ile yapılan kontrollü ovarian hiperstimülasyonu, transvajinal ultrasonografi altında oosit toplama işlemi,

laboratuarda fertilizasyonu ve embriyoların uterusu transservikal olarak transferini içerir. IVF’te ilk gebelik 1976 yılında sağlanmıştır ve bir ektopik gebeliktir. Dünyaya gelen ilk sağlıklı gebelik 1978’de sağlanmıştır [22]. ART 30 yıldan uzun bir süredir gelişmekte ve yaygınlaşmaktadır.

ART ejakulat, mikrocerrahi epididimal sperm aspirasyonu (MESA) veya testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) ile elde edilmiş spermelerin intrastoplazmik olarak enjekte edildiği yöntemleri, yardımcı embriyo tutunma tekniğini (assisted hatching) ve implantasyon öncesi genetik tanıyı (PGD) içermektedir. Donör oosit ve/veya donör sperm kullanılabilir.

IVF ilk olarak onarılamaz tubal hastalık için planlanmıştır. Ancak günümüzde infertilitenin hemen her sebebinde kullanılabilir. IVF birden çok infertilite faktörü olanlar için de en uygun yöntemdir. Çünkü bu metod altta yatan tüm sebepleri aşabilecek bir yöntemdir.

IVF endikasyonları:

- Tubal faktör infertilitesi (%9)
- Endometriozis (%5)
- Erkek faktör infertilitesi (%18)
- Ovulasyon bozukluğu (%7)
- Açıklanamayan infertilite (%12)
- Ovarian yetmezlik (%10)
- Uterin faktör (%1)
- Diğer nedenler (%8) olarak sınıflandırılabilir.

IVF siklusu başlangıcındaki prognostik faktörler maternal yaş, over rezervi, tanı ve geçmiş üreme performansıdır. IVF öncesi hastalara ek birtakım testler yapılmaktadır. Bunlar over rezervinin değerlendirilmesi, semen analizi, enfeksiyon hastalıkları taraması, deneme transferi ve uterin kavite görüntülenmesidir.

Konvansiyonel IVF tekniği tipik olarak %50-70 arasında fertilizasyon oranına sahiptir. IVF ile ilişkili başarı oranları çoğu bilinmeyen birçok faktöre bağlıdır. Bir kısmı tedavi

başlamadan bilinmeyen faktörlere (stimülasyona cevap), bir kısmı ise tedavi bitimine kadar bilinmeyen faktörlere (embriyo sayısı ve kalitesi) bağlıdır.

ICSI için ilk endikasyon erkek faktör infertilitesidir. Eşik semen parametreleri merkezden merkeze farklılık gösterir ama tipik olarak şiddetli oligospermi (<5 milyon/ml), astenospermi (<%5 ileri hareketlilik) veya teratospermi (Kruger kriterlerine göre <%4) dahildir. ICSI cerrahi olarak sperm elde edilen durumlarda (olgun sperm sayısı daha az olacağından), PGD planlanan durumlarda (konvansiyonel inseminasyonda PCR sonucunu etkileyebilecek şekilde zonaya fazladan sperm tutunmuş olabileceğinden), daha önce IVF başarısızlığı olanlarda ya da fertilizasyon sağlanamayanlarda uygulanabilir. Düşük fertilizasyonla beraberlik gösterebilecek diğer durumlar da ICSI için endikasyon teşkil eder. Tahmin edilemeyen veya saptanamayan sperm fonksiyon anormalliklerinden korunmak amacıyla bazı merkezler açıklanamayan infertiliteye sahip kadınların oositlerinin en azından bir kısmına ICSI uygulamaktadırlar [23-25].

IVF'teki amaç gebelik oranını olabildiğince yüksek tutarken eş zamanlı olarak çoğul gebelikten korunmaktır. Embriyo sayısının değişen yaş ve klinik özelliklere göre belirlendiği en iyi rehber genellikle bireysel programlardan elde edilir. Böyle bir bilgi birikiminin yokluğunda ise SART ve ASRM'nin önerdiği rehberler kullanılabilir [26].

İdeal IVF için uygulanan ovarian stimülasyon rejimlerinin düşük iptal oranları vardır. İlaç maliyeti, riskleri ve yan etkileri azdır. Sınırlı sayıda monitorizasyona ihtiyaç duyulur ve tek gebelik şansı en fazladır. Hiçbir uyarım yapmamaktan (doğal siklus) minimal uyarım yapmaya kadar (klomifen sitrat) veya hafif uyarımdan (klomifen sitrat ve düşük doz ekzojen gonadotropin ile ardışık tedavi) agresif uyarıma kadar (GnRH agonisti veya antagonisti ile beraber veya tek başına yüksek doz gonadotropin tedavisi) kadar birçok seçenek olabilir.

GnRH agonisti ile folliküller yeterince gelişip olgunlaşınca kadar indüksiyona devam edilebilir. GnRH tedavisi süresinde oynama yapılarak gonadotropin tedavisine başlanma zamanında esneklik ve kolaylık sağlanabilir. Bu avantajları nedeniyle uzun protokol zamanla en çok tercih edilen seçenek haline gelmiştir. İdeal olarak etkin GnRH agonisti ile serum östradiol baskılanması (<30-40 pg/ml) ve over follikül aktivitesinin baskılanması (erken dönemde yapılan transvajinal ultrasonografide -TVUSG 10 mm çapından daha büyük follikül saptanmaması) gonadotropin uyarımı başlanmadan önce not edilmelidir. Gonadotropin dozu yaş, over rezerv

testi sonuçları ve daha önce gözlenmiş süperovulasyon veya IVF sikluslarına göre ayarlanmalıdır. Yapılan çalışmalarda hiçbir gonadotropin tipinin ötekine üstünlüğü saptanmamıştır [27-30]. 2008 yılındaki bir sistematik derlemede ise insan menopozal gonadotropini (hMG) uyarımı ile canlı doğum oranlarında belirgin artış gösterilmiştir [31].

Seri serum östradiol tayini ve over follüküllerinin TVUSG değerlendirilmesi ile uyarıya cevap takip edilebilir. Çoğu kadın 7-12 günlük bir uyarı dönemi gerektirir. Bir kez hedeflenen cevap ortaya çıktıktan sonra son follüküler maturasyon için insan korionik gonadotropini (hCG) verilir.

Kısa veya flare protokoller hem uzun dönemli bir GnRH agonistinin ilk başta ortaya koyduğu agonistik etkiyi hem de daha uzun tedavi döneminde uyarılan endojen gonadotropin salgısındaki baskılamayı sağlaması açısından uygun alternatif yaklaşımlardır [32, 33]. Öncesinde bir OK ile adetler kontrol edilmedikçe azalmış zamanlama esnekliği flare protokolün önemli bir dezavantajıdır.

İlk önce uyarı ama daha sonra inhibe eden uzun etkili agonistlerin tersine GnRH antagonistleri doz bağımlı şekilde GnRH reseptörlerini bloke ederler ve genellikle çabuk bir şekilde gonadotropin salınımını inhibe ederler [34, 35].

GnRH antagonistleri agonistlere göre birçok potansiyel avantajı bünyesinde barındırır. Birincisi, antagonist ile tedavi süresi agoniste göre daha kısadır. Amaç endojen bir prematür LH artışını engellemek olduğundan etkisi hızlıdır ve bu yüzden follüküler evrenin geç aşamalarına kadar uygulanabilir (5-7.güne kadar). Agonistlerle tedavi edilen kadınlarda ortaya çıkabilecek östrojen eksikliği belirtileri ise daha azdır [36]. İkinci olarak, agonistlerin ekzojen gonadotropin uyarısına verilecek cevabı azaltma ihtimali ortadan kalktığı için kullanılan indüksiyon dozu daha düşük olabilecektir [36, 37]. Aynı nedenden dolayı antagonist kullanılan uyarı protokolleri daha önce agonistlerle başarısız olduğu bilinen kötü yanıtı hastalarda daha başarılı olabilmektedir [36, 38]. Üçüncüsü, agonistlerin flare etkisi ortadan kalktığı için GnRH antagonistler altında follükül kisti oluşma ihtimali daha azdır. Son olarak, antagonistlerde ovarian hiperstimülasyon sendromu (OHSS) riski agonist kullanılanlara göre daha az gibi görünmektedir [39-41].

GnRH antagonistlerinin bazı potansiyel dezavantajları mevcuttur. Günlük düşük dozlarda uygulandığı zaman reçete edilen tedaviye mutlak uymak esastır [36]. Antagonistler aynı zamanda agonistlere göre endojen gonadotropin salgısını daha kesin durdururlar. Agonistler sırasında her ne kadar serum LH seviyesi folliküler gelişim için yeterli düzeylerde kalsa da düşük dozlarda antagonist alan hastalarda bile yetersiz LH seviyeleri saptanabilir. Hatta antagonist tedavisi başlandığında östradiol seviyeleri plato yapabilir veya düşebilir [36, 42, 43]. Her ne kadar folliküler gelişim çok etkilenmese de bazıları düşük dozda hMG eklemeyi tercih edebilir (75IU). 2016 yılındaki bir Cochrane metaanalizinde uzun agonist protokol kullananlarla antagonist tedavi alanların canlı doğum oranları arasında fark yoktur. Antagonist kullanımı OHSS riskini azaltmıştır [44].

## 2.5.Gonadotropinlere Ovarian Cevap

Oosit toplama işlemi (OPU) öncesi siklusların çoğu yetersiz cevap (yaklaşık %7-18'i) nedeniyle, bir kısmı ise aşırı cevap nedeniyle iptal edilir [45]. Aşırı yanıt artmış masif ovarian genişleme, bütün boyutlardaki folliküllerde artış ve belirgin serum östradiol artışı (> 5000 pg/ml) ile beraberdir. Bu durumda ovarian hiperstimülasyon riski belirgin olarak artmıştır [46, 47]. Yüksek cevaplılardaki takip siklus iptali, coasting, embriyo dondurulması, transferi 5.güne kadar geciktirip semptomların izlenmesi şeklinde yapılabilir. Kötü yanıt veren hastalarla mücadele daha zordur. Bu gruba yüksek doz gonadotropin uyarısına az follikül (<3-5) ile cevap veya tepe östradiol seviyesi düşük olan (<500-1000 pg/ml) olan hastalar girmektedir.

İlk defa 1983 yılında tubal inferilite nedeniyle IVF uygulanan ve kontrollü ovarian hiperstimülasyon (KOH) yapılan hastalar, periferik östradiol yanıtlarına göre aşırı, orta ve düşük cevaplı olarak klasifiye edilmişlerdir [48]. Otuz yıl önce böyle bir sınıflama yapılmış olsa da bu grupların tanımı günümüzde çok açık değildir. Çalışmaların odak noktasını gebelik başarısı oranı düşük olan düşük cevaplı hastalar ile OHSS açısından risk taşıyan aşırı cevaplı hastalar oluşturmuştur. Normal cevaplı hastalar ise düşük ya da aşırı cevaplı olmayan hastalar olarak tanımlanabilir [49].

Kötü cevap verenleri tam olarak tanımlayan bir kriter yoktur. Kötü over yanıtı tanımı çeşitlilik göstermektedir. Bir çalışmada stimülasyona cevabına göre hastalar değerlendirilmiştir. hCG günü E2 <500 pg/ml olan ya da oosit toplama günü <5 oosit elde edilen, bazal FSH>11

IU/L olan hastalar zayıf cevaplı; E2 <3000 pg/ml olan ya da elde edilen oosit sayısı  $\leq 15$  olanlar normal cevaplı; E2>3000 pg/ml olan ve/veya >15 oosit elde edilenler yüksek cevaplı olarak değerlendirilmiştir [4]. On beş ve üzeri oosit eldesini yüksek cevap kabul eden [5, 6] ve E2>3000 pg/m olmasını yüksek cevap kabul eden [50] çalışmalar mevcuttur. hCG uygulama günü follikül sayısı <3-5 [51, 52], toplanan oosit sayısı <4-6 olması [53], siklustaki en yüksek E2 düzeyinin <300-500 pg/ml olması [54, 55], stimülasyonun 5.gününde E2 düzeyinin <100 pg/ml olması [56] gibi tanımlar yapılmış ve bu parametrelerin kombinasyonları çeşitli yazarlarca kullanılmıştır.

ESHRE'nin 2011 yılında Bologna'da yaptığı konsensus toplantısında kötü over yanıtlı (POR-poor responder hastalar) tanımlanmıştır. Aşağıdaki kriterlerden en az 2'sinin bulunması gerekmektedir:

- 1) İlerlemiş kadın yaşı ( $\geq 40$ ) veya POR için herhangi bir risk faktörünün varlığı,
- 2) Daha önce yaşanmış bir POR siklusu varlığı,
- 3) Anormal over rezerv testi (ORT)

Maksimum dozla yapılmış iki ayrı denemede de POR varlığı, ilerlemiş kadın yaşı veya anormal ORT olmasa da bir hastaya kötü over yanıtlı demek için yeterli kabul edilmiştir [57].

## 2.6.Endometrial Reseptivite

İnsan embriyosunun implantasyonu kendisini karşılamak için hazırlanan endometrium ve fonksiyonel blastokist arasında eşzamanlı çapraz seyir gösteren üç aşamalı (apozisyon, adezyon, invazyon) bir süreçtir. İmplantasyon overden salgılanan steroidlere bağımlı olarak endometrial reseptivitenin en uygun olduğu siklusun 20.-24.günleri (postovulatar 6-10.gün) arasında sabitleşen optimal pencere döneminde oluşur [58].

İmplantasyonun gerçekleşebilmesi için proliferatif fazdaki yeterli proliferasyon ve diferansiasyonu, luteal fazda stromal desidualizasyonla sekretuar değişikliklerin takip etmesi gerekmektedir. Spontan fertil sikluslarda luteal faz boyunca progesteron uyarımı endometrial

gland aktivitesini artırarak lümenlerine sekretuar ürünleri salmalarını sağlar. Bu değişiklikler hormonal çevreden etkilenir.

Östrojen ve progesteron endometriumu implantasyon için hazırlayan hormonlardır [59]. Östradiol myometrial ve endometrial hücrelerin hem sayı hem de boyut bakımından stimülasyonunu artırır ve endometrial kalınlığı değiştirir. Endometrial maturite E2 reseptör gelişimine bağlıdır. Bu da kişisel bazda farklılık gösteren genetik kodlarla planlandığından aynı seviyedeki serum östrojeni farklı bireylerde farklı düzeyde endometrial maturitenin oluşmasına sebep olur.

İmplantasyon çok karmaşık bir süreç olup endometrial sitokinlerin sinyalizasyonu sonucundan gelişir. Bu sırada ligandlar yapışmayı sağlarken inhibitör bileşenler kaybolur. Embriyo implante olurken çok sayıda molekül arabulucu olarak görev yapar. Bunlar adezyon molekülleri (integrinler), anti-adezyon molekülleri (müsin), sitokinler, büyüme faktörleri, lipidler ve diğerleridir [60]. Genetik faktörler, steroid reseptörler, yaş faktörü, morfolojik belirteçlerin (pinopodlar, epitelyal tight-junction değişimleri, apoptozis) implantasyon üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir. Yaşla ilgili endometrial değişiklikler kanıta dayalı olarak hala gösterilebilmiş değildir [61, 62].

Endometrial günlemenin standart metodu endometrial biyopsi örneğinin histolojik olarak incelenmesidir [63]. Ancak endometrial biyopsi invaziv olması nedeniyle günümüzde yardımcı üreme sikluslarında kullanılmamaktadır [64]. Son yıllarda inferilite ve ART konusundaki baş döndürücü gelişmelere rağmen klinik gebelik ve canlı doğum oranlarında paralel bir gelişme sağlanamamıştır. Bu uyumsuzluk endometrial reseptivite ve implantasyon problemlerine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır [65].

Gebe kalamayan hastalardaki endometriumun squamöz hücreli metaplazi, kemik metaplazisi ya da endometrial kemikleşme, muskuler metaplazi, endometrial tuberkulozis, refrakter endometrium, yükselen östrojen seviyelerine yetersiz proliferasyon cevabı gibi patolojik anomalilerle ilgili olabileceği fikri öne sürülmüştür. Bunlar çok nadir olsalar da sanılandan daha sık karşımıza çıkarlar. Uzun süredir infertil olan kadınlarda akla gelmelidirler [66, 67]. Endometrial suboptimal cevap endometrial antikorlar, endometrial fibrozis, enfeksiyon, dilatasyon ve küretaj (D&C), intrauterin sineşi, düşük östrojen seviyeleri, zayıf uterin kanlanma, intrinsik uterin patoloji ya da ilerlemiş yaşa bağlı olabilir [68, 69].

Bilgilerimiz uterin kan akımı, hormon düzeyleri ve endometrial protein sekresyonu gibi birçok biyolojik mekanizmanın implantasyonu düzenlediğini ve kontrol ettiğini gösterse de hala oldukça yetersizdir. Dolayısıyla uterin reseptiviteyi belirleyebilecek ideal bir metod henüz saptanamamıştır [70].

## **2.7.Endometrial Reseptivitenin Non-İnvaziv Olarak Belirlenmesi**

Endometrial reseptivitenin potansiyel fonksiyonel belirteçleri güncel olmakla birlikte pahalı, invaziv ve kısıtlıdır. Endometrial biyopsi invaziv olduğundan ve hormonal durum değerlendirilmesi hatalı olabildiğinden endometrial gelişimin değerlendirilmesi konusundaki ihtiyaç, yüksek rezolüsyonlu ultrasonun endometrial reseptivite değerlendirilmesinde non-invaziv bir yöntem olarak öne çıkmasını sağlamıştır. Ultrason ölçümleri kolaylıkla uygulanabilir, tekrar edilebilir ve iyi bir intra-interobserver doğruluk gösterir [71-73]. Ovarian hormonların stimülasyonu sonrası menstrual siklus boyunca endometrial yapıdaki değişiklikler ultrason değerlendirmesiyle kolaylıkla tanımlanabilir [74]. Endometrial sonografik cevap değerlendirme günü tedavi rejimine ve hormonal çevredeki farklılıklara bağlı olarak değişkenlik gösterir [75]. Endometrial kalınlık ovulasyon zamanında maksimumdur. Ancak ultrasonun gebelik tahmininde başarılı olması için tam olarak ne zaman yapılması gerektiği konusunda bir standardizasyon bulunmamaktadır. Pratikte hCG gününde ölçüm yapmak stimülasyon protokolünde gerekli değişiklikleri yapmak, oosit toplama programını yapmak ya da ertelenecek transferlerde embriyo dondurulması için yeterli zamanı kazanmak için kullanılabilir [76, 77]. Zhao ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı bir çalışmada endometrium kalınlığı ve paterni değerlendirilmiş olup, ortalama endometrium kalınlığında trilaminar patern varlığı başarılı klinik sonuçlarla ilişkili bulunmuştur [78].

Reseptif bir uterusu non-invaziv bir yöntemle prospektif olarak değerlendirmek tedavi etkinliğine ve yardımla üreme başarısına maliyet etkin, paha biçilemez bir etki yapacaktır. Bu nedenle zaman içinde invaziv olmayan alternatif metodlar geliştirilmiştir. Bunlar:

1) Transvaginal sonografi ile endometrial kalınlığın ölçülmesi ve endometrial patern değerlendirilmesi,

2) Uterin arter ve spiral arter doppler ölçümleri,

3) Üç boyutlu endometrial volümetrik ölçümler,

4) Üç boyutlu power doppler ultrasonografik inceleme,

5) Endometrial subepitelyal perfüzyonu ve vaskülarizasyon değerlendirilmesi, histero-fiberskopik laser flowmetre ile endometrial doku akımları ölçülmesidir.

İnferilite pratiğinde henüz rutin yeri olmamasına rağmen manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile endometrium değerlendirilebilir. Ancak bu alanda araştırmalara gereksinim vardır [79].

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ankara Etlik Zübeyde Hanım Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi- Üremeye Yardımcı Tedavi (ÜYTE) merkezinin Kasım 2010-Kasım 2016 yılları arasındaki klinik bilgilerinin taranmasıyla retrospektif olarak dizayn edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalar primer infertilitesi olan, normal uterin kaviteye sahip (diagnostik H/S de düzenli kavite), ilk tedavi siklusundaki, oosit toplama işlemi ile 8-15 oosit elde edilmiş normal cevaplı olarak değerlendirilen, ICSI uygulanmış, Grade 1 veya Grade 2 tek embriyo transferi yapılmış, embriyoları 3.veya 5.günde transfer edilmiş olanlardır. Elde edilen oosit sayısı <8 olan zayıf cevaplı hastalar, >15 oosit elde edilen aşırı cevaplı hastalar, ejakulattan sperm elde edilemeyen ağır erkek faktörü olanlar, zor embriyo transferi yapılmış olanlar, 3.gün ve 5.gün dışındaki günlerde yapılmış transferler, PGD siklusları ve donma-çözme siklusları çalışmaya dahil edilmemiştir.

Belirtilen tarih aralığında OPU işlemi ile 8-15 oosit elde edilmiş 755 hastadan dahil edilme ve dışlanma kriterlerini karşılayan ve çalışmada kullanılacak bilgilerine ulaşılabilen 101 tanesi ile çalışma yürütülmüştür. Hastaların yaş, vücut kitle indeksi (BMI), infertilite süresi, tedavi endikasyonu, bazal FSH, E2 ve progesteron düzeyleri, antral follikül sayısı, bazal endometrium kalınlığı (EMT), kullanılan tedavi protokolü, stimülasyon süresi, kullanılan toplam gonadotropin dozları değerlendirilmiştir. hCG enjeksiyonu günündeki östrojen ve progesteron düzeyleri incelenmiş, bu tarihteki endometrium kalınlıkları <8 mm (Grup 1), 8-14 mm (Grup 2), >14 mm (Grup 3) olarak sınıflandırılmıştır. Hastalardan elde edilen oosit sayısı, matür oosit sayısı ve 2PN (iki pronukleer veya iki polar body varlığı) sayısı değerlendirilmiştir. Embriyo transfer günündeki endometrium kalınlıkları <8 mm (Grup A), 8-14 mm (Grup B), >14 mm (Grup C) olarak belirlenmiştir. Ayrıca hCG günü ve transfer günü bakılan endometrium paternleri trilaminar görünümdeyse T+, bu patern izlenmediyse T- olarak değerlendirilmiştir. Hastalara 3.gün veya 5.günde G1 veya G2 tek embriyo transferi gerçekleştirilmiştir. Bu hastaların verileri tedavi siklusu sonucunda gebelik elde edilip edilememesine göre karşılaştırılmıştır.

Hastalar erken folliküler fazda antral follikül sayıları, endometrial kalınlıkları, FSH, östrojen ve progesteron düzeyleri ile değerlendirilerek hastaya uygun stimülasyon protokolleri (OK luteal long, antagonist, luteal E2 antagonist, mikrodoz flare up) hastaların yaşına, infertilite nedenine, ovarian cevaplarına ve eşlik eden medikal özelliklerine göre belirlenmiştir. Hormon

düzeı ve TVUSG ile bireyselleştirilmiş sıklus takibinde rekombinant FSH ve/veya hMG kullanılmıştır.

En az 2 adet 17 mm follikül tespit edildiğinde hastaların östrojen ve progesteron düzeyleri görölerek, endometriümları değerlendirilerek hCG ile ovulasyon tetiklenmiş ve 35,5-36 saat sonra plastik steril bir kılıf içindeki transvajinal prob ve beraberinde tutturulmuş aspirasyon iğnesi ile overler görölerek maskeli genel anestezi altında OPU işlemi geręekleřtirilmiřtir. OPU'da elde edilen tüm matür oositlere ICSI işlemi uygulanarak, ICSI işlemini takiben 16-18. saatte fertilizasyon bulguları (iki pronukleer veya iki polar body varlığı) kontrol edilmiştir. Embriyo derecelendirilmesi blastomer simetrisi ve fragmantasyon derecesine göre yapılmıştır [80]. Blastomerleri eşit büyüklükte olan ve sitoplazmik fragmantasyonları olmayan veya çok az olan (<%5) preembriyolar "Grade 1"; blastomerlerinin büyüklükleri eşit olan, minör sitoplazmik fragmantasyonlar içeren (%5-10) preembriyolar "Grade 2"; blastomer büyüklükleri eşit olmayan, daha yoğun sitoplazmik fragmantasyonlar içeren (%10-25) preembriyolar "Grade 3"; blastomer büyüklükleri eşit olan ya da olmayan, majör sitoplazmik fragmantasyonlar içeren (>%25) preembriyolar "Grade 4" olarak sınıflandırılmıştır.

Transfer işlemi ICSI sonrası 3. veya 5. günde litotomi pozisyonunda mesane dolu iken transabdominal USG eşliğinde yumuşak kateter kullanılarak geręekleřtirilmiřtir. Hastaların endometrium kalınlık ve paternleri değerlendirilmiş, USG ile kavite içinde yerleşen embriyo izlenmiştir. Uterusun merkezi longitudinal aksı boyunca endometrium ve myometrium planları arasındaki maksimal mesafe endometrial kalınlık olarak nitelendirilmiştir [81]. Triple line patern belirgin hiperekoik dış duvarları olan, santral ekojenik çizgisi olan hipoekoik endometrium görünüüünü ifade etmektedir ve çalışmada T+ olarak belirtilmiştir. Bunun dışındaki endometrium görünüümleri T- olarak nitelendirilmiştir [82].

İşlem sonrası hastaların en az 30 dakika istirahat etmesi sağlanmış hepsine luteal destek günde iki kez olmak üzere vajinal progesteron (%8 Jel) ve intramuskuler progesteron (100 mg/gün) verilmiştir. Transfer sonrası 12. günde konsepsiyon varlığı  $\beta$ hCG düzeyleri ile değerlendirilmiş ve  $\beta$ hCG >10 IU/L olması pozitif kabul edilmiştir.

### 3.1.İstatistiksel Yöntem

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov test ile ölçülmüştür. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem T test, Mann-Whitney U test kullanılmıştır. Nitel bağımsız verilerin analizinde Ki -Kare test kullanılmıştır. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır. P <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



## 4.BULGULAR

Çalışmamızda dahil edilme kriterlerini karşılayan 101 siklusun 32'sine açıklanmayan infertilite (%31,7), 55'ine erkek faktör (%54,5), 6'sına düşük over rezervi (%5,9), 6'sına tubal faktör (%5,9) ve 2'sine hormonoovulatuvar bozukluk (%2) endikasyonu ile tedavi başlanmıştır.

**Tablo 2. ICSI siklusuna alınma endikasyonlarına göre hastaların dağılımı**

Tanı	Siklus Sayısı	%
Açıklanamayan İnfertilite	32	31,7
Erkek Faktör	55	54,5
Düşük Over Rezervi	6	5,9
Tubal Faktör	6	5,9
Hormonoovulatuvar Bozukluk	2	2,0

Hastalar bireysel özelliklerine göre değerlendirilerek tedavi protokolü seçilmiş ve 40'ına antagonist (%39,6), 53'üne OK luteal long (%52,5), 7'sine luteal E2 antagonist (%6,9), 1'ine de mikrodoz flare up (%1) uygulanmıştır.

**Tablo 3. Hastalara uygulanan tedavi protokollerinin dağılımı**

Protokol	Siklus Sayısı	%
Antagonist	40	39,6
OK Luteal Long	53	52,5
Luteal E2 Antagonist	7	6,9
Mikrodoz Flare Up	1	1,0

Tüm sikluslar değerlendirildiğinde hastaların yaşları 18-41 arasında değişmekle birlikte ortalama yaş  $27,7 \pm 3,4$  yıl olarak saptanmıştır. BMI ortalama  $26 \pm 4,6$  kg/m<sup>2</sup>, infertilite süresi  $62,1 \pm 39,2$  aydır. Hastaların bazal FSH düzeyi ortalama  $7,1 \pm 2,3$  mIU/mL, bazal E2 düzeyi

ortalama  $32,8 \pm 17,7$  pg/ml, bazal progesteron düzeyi ortalama  $0,9 \pm 1,2$  ng/ml, antral follikül sayısı ortalama  $15 \pm 5,9$ , bazal endometrial kalınlık ortalama  $4,1 \pm 1,7$  mm'dir. Hastalara uygulanan stimülasyonun ortalama süresi  $9,6 \pm 1,8$  gündür. Kullanılan toplam gonadotropin dozu  $2016 \pm 834$  IU 'dir. Hastalardan OPU ile elde edilen ortalama oosit sayısı  $11,3 \pm 2,3$  'tür. Elde edilen matür oosit sayısı  $8,9 \pm 2,4$ ; 2PN sayısı ise  $5,0 \pm 2,4$  'tür.

**Tablo 4. Tüm siklusların demografik özellikleri ve değerlendirilen KOH parametreleri**

	Ort.±s.s.
Yaş (yıl)	27,7 ± 3,4
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,0 ± 4,6
İnfertilite Süresi (ay)	62,1 ± 39,2
Bazal FSH (mIU/ml)	7,1 ± 2,3
Bazal Östrojen Düzeyi (pg/ml)	32,8 ± 17,7
Bazal Progesteron Düzeyi (ng/ml)	0,9 ± 1,2
Antral Follikül Sayısı	15,0 ± 5,9
Bazal Endometrial Kalınlık (mm)	4,1 ± 1,7
Stimülasyon Süresi (gün)	9,6 ± 1,8
Toplam Gonadotropin Dozu (IU)	2016 ± 834
Elde Edilen Oosit Sayısı	11,3 ± 2,3
Matür Oosit Sayısı	8,9 ± 2,4
2PN Sayısı	5,0 ± 2,4

101 siklusun 61 tanesinde gebelik elde edilmiş (%60,4), 40 tanesinde gebelik elde edilememiştir (%39,6). Gebelik elde edilen ve edilemeyen sikluslar değerlendirildiğinde gebelik elde edilemeyen grupta ortalama yaş  $28,3 \pm 3,5$ , gebelik elde edilen grupta  $27,3 \pm 3,3$ 'tür ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ( $p > 0,05$ ). Gebelik elde edilemeyen grupta BMI ortalama  $26,4 \pm 4,9$  kg/m<sup>2</sup> elde edilen grupta  $25,8 \pm 4,4$  kg/m<sup>2</sup>'dir ve istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı bir fark yoktur ( $p > 0,05$ ). İnfertilite süreleri değerlendirildiğinde gebelik elde edilemeyen grupta ortalama  $55,1 \pm 28,9$  ay infertil geçmişken, gebelik elde edilen grupta bu süre  $66,7 \pm 44,4$  aydır ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ( $p > 0,05$ ). Bazal FSH düzeyleri değerlendirildiğinde gebelik elde edilen grupta ortalama  $7,0 \pm 1,7$  mIU/ml, gebelik elde edilemeyen grupta ortalama  $7,1 \pm 3$  mIU/ml'dir ve bu iki grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

Gebelik elde edilemeyen grupta ortalama bazal E2 düzeyi  $31,2 \pm 14,7$  pg/ml, progesteron düzeyi  $0,9 \pm 0,7$  ng/ml iken, gebelik elde edilen grupta bazal E2 düzeyi  $33,9 \pm 19,5$  pg/ml,

progesteron düzeyi  $0,9\pm 1,4$  ng/ml'dir. Her iki grupta E2 ve progesteron düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ( $p>0,05$ ). Gebelik elde edilemeyen grubun bazal EMT ortalama  $4.0\pm 1,5$  mm, gebelik elde edilen grubun bazal ortalama EMT  $4.1\pm 1,9$  mm'dir ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ( $p>0,05$ ).

Gebelik elde edilemeyen grupta ortalama stimülasyon süresi  $9,8\pm 2$  gün iken; gebelik elde edilen grupta  $9,5\pm 1,7$  gündür ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ( $p>0,05$ ). Gebelik elde edilemeyen sikluslarda uygulanan toplam gonadotropin dozu ortalama  $2183\pm 1109$  IU, gebelik elde edilen sikluslarda uygulanan toplam gonadotropin dozu ortalama  $1907\pm 572$  IU'dir. Gebelik elde edilemeyen sikluslarda elde edilen oosit sayısı ortalama  $11,1\pm 2,4$ , gebelik elde edilen sikluslarda elde edilen oosit sayısı ortalama  $11,5\pm 2,3$ 'tür. Uygulanan toplam gonadotropin dozu ve elde edilen oosit sayıları arasında her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ( $p>0,05$ ). Gebelik elde edilemeyen sikluslarda ortalama matür oosit sayısı  $8,7\pm 2,6$  ve 2PN sayısı  $4,7\pm 2,5$  olarak saptanmış; gebelik elde edilen sikluslarda ise matür oosit sayısı  $9\pm 2,2$  ve 2PN sayısı ortalama  $5,2\pm 2,3$  olarak bulunmuştur. Bu iki parametre açısından da gebelik elde edilen ve edilemeyen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ( $p>0,05$ ).

Gebelik elde edilemeyen ve edilen sikluslar embriyo derecelerine göre değerlendirildiklerinde G1 embriyo transferi yapılan 70 hastanın 26'sında gebelik elde edilememiş (%65), 44'ünde gebelik elde edilebilmiştir (%72,1). G2 embriyo transferi yapılan 31 hastanın 14'ünde gebelik elde edilememiş (%35), 17'sinde gebelik elde edilebilmiştir (%27,9). Hastalar embriyo derecelerine göre gebelik eldesi açısından değerlendirildiklerinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ( $p>0,05$ ). Hastalar embriyo transferi yapılan günlere göre değerlendirildiklerinde 3.günde embriyo transferi yapılan 57 hastanın 27'sinde gebelik elde edilememiş (%67,5), 30'unda gebelik elde edilebilmiştir (%49,2). 5.günde embriyo transferi yapılan 44 hastanın 13'ünde gebelik elde edilememiş (%32,5), 31'inde gebelik elde edilebilmiştir (%50,8). Hastalar transfer yapılan günlere göre gebelik eldesi açısından değerlendirildiklerinde aralarında istatistiki olarak anlamlı fark yoktur ( $p>0,05$ ).

**Tablo 5. Gebelik elde edilen ve edilemeyen siklusların demografik özellikleri, değerlendirilen KOH parametreleri, embriyo grade ve transfer yapılan güne göre değerlendirilmeleri**

	Gebelik (-) (n=40)		Gebelik (+) (n=61)		p	
	Ort.±s.s.		Ort.±s.s.			
Yaş (yıl)	28,3 ± 3,5		27,3 ± 3,3		0,149 <sup>t</sup>	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,4 ± 4,9		25,8 ± 4,4		0,496 <sup>t</sup>	
İnfertilite Süresi (ay)	55,1 ± 28,9		66,7 ± 44,4		0,338 <sup>m</sup>	
Bazal FSH (mIU/ml)	7,1 ± 3,0		7,0 ± 1,7		0,433 <sup>m</sup>	
Bazal Östrojen Düzeyi (pg/ml)	31,2 ± 14,7		33,9 ± 19,5		0,699 <sup>m</sup>	
Bazal Progesteron Düzeyi (ng/ml)	0,9 ± 0,7		0,9 ± 1,4		0,059 <sup>m</sup>	
Antral Follikül Sayısı	16 ± 6		14,7 ± 5,8		0,570 <sup>m</sup>	
Bazal Endometrial Kalınlık (mm)	4,0 ± 1,5		4,1 ± 1,9		0,939 <sup>m</sup>	
Stimulasyon Süresi	9,8 ± 2,0		9,5 ± 1,7		0,597 <sup>m</sup>	
Toplam Gonadotropin Dozu (IU)	2183 ± 1109		1907 ± 572		0,617 <sup>m</sup>	
Elde Edilen Oosit Sayısı	11,1 ± 2,4		11,5 ± 2,3		0,348 <sup>m</sup>	
Matür Oosit Sayısı	8,7 ± 2,6		9,0 ± 2,2		0,597 <sup>m</sup>	
2PN Sayısı	4,7 ± 2,5		5,2 ± 2,3		0,401 <sup>m</sup>	
		n-%		n-%	p	
Embriyo Grade	G1	26	65,0	44	72,1	0,447 <sup>X<sup>2</sup></sup>
	G2	14	35,0	17	27,9	
Transfer Yapılan Gün	3.Gün	27	67,5	30	49,2	0,069 <sup>X<sup>2</sup></sup>
	5.Gün	13	32,5	31	50,8	
<sup>m</sup> Mann-Whitney U test / T test / X <sup>2</sup> Ki-Kare test						
n= hasta sayısı / %= oran / Ort.±s.s.= Ortalama ± Standart Sapma						

Gebelik elde edilemeyen grupta hCG günü ulaşılan maksimum E2 düzeyinin ortalaması 2760±1392 pg/ml, elde edilen grupta 2456±1150 pg/ml; gebelik elde edilemeyen grupta hCG günü progesteron düzeyi ortalama 1,3±1,0 ng/ml, elde edilen grupta 1,1±0,5 ng/ml olarak saptanmıştır. hCG günü östrojen ve progesteron düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p>0,05). hCG günü ortalama endometrial kalınlık gebelik elde edilemeyen grupta 10,3±1,7 mm, gebelik elde edilen grupta 10,5±1,7 mm olarak bulunmuştur (p>0,05).

Sikluslar hCG günü endometrial kalınlıklarına göre <8 mm (Grup 1), 8-14 mm (Grup 2), >14 mm (Grup 3) olarak gruplandırıldığında Grup 1'deki 7 hastanın 4'ünde gebelik elde edilememiş (%10), 3'ünde gebelik elde edilebilmiştir (%4,9). Grup 2'deki 92 hastanın 36'sında gebelik elde edilememiş (%90), 56'sında gebelik elde edilebilmiştir (%91,8). Grup 3'teki 2 hastanın ikisinde de gebelik elde edilebilmiştir (%3,3). Bu gruplar değerlendirildiğinde

aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ( $p>0,05$ ). hCG günü endometrial paterne göre hastalar trilaminar paterne sahip olanlar T+, trilaminar patern izlenmeyenler T- olarak gruplandırılmışlardır. T+ olan grupta gebelik elde edilemeyen hasta sayısı 34 (%85), gebelik elde edilen hasta sayısı 44 (%72,1)'tür. T- olan hasta grubunda gebelik elde edilemeyen hasta sayısı 6 (%15), gebelik elde edilen hasta sayısı 17 (%27,9)'dir. Trilaminar patern izlenen ve izlenmeyen hastalar gebelik elde edilip edilmemesi açısından değerlendirildiklerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur( $p>0,05$ ).

**Tablo 6. Gebelik elde edilen ve edilemeyen sikluslarda hCG gününe ait endometrial kalınlık ve endometrial paternin değerlendirilmesi**

		Gebelik (-) (n=40)		Gebelik (+) (n=61)		p	
		n-%		n-%			
hCG Günü Endometrial Kalınlık	<8 mm(Grup 1)	4	10	3	4,9	0,325	X <sup>2</sup>
	8-14 mm(Grup 2)	36	90	56	91,8		
	>14 mm(Grup 3)	0	0	2	3,3		
hCG Günü Endometrial Patern	T+	34	85	44	72,1	0,131	X <sup>2</sup>
	T-	6	15	17	27,9		

X<sup>2</sup> Ki-Kare test

Hastalar embriyo transferi (ET) yapılan gün parametrelerine göre değerlendirildiğinde ET günü EMT, gebelik elde edilemeyen grupta ortalama  $10,3\pm 2,3$  mm, gebelik elde edilen grupta  $11\pm 2,5$  mm olarak bulunmuştur. Gruplar arasında ortalama EMT açısından anlamlı fark yoktur ( $p>0,05$ ). Hastalar transfer günü endometrial kalınlıklarına göre <8 mm (Grup A), 8-14 mm (Grup B), >14 mm (Grup C) olarak gruplandırıldığında; Grup A'daki 6 hastanın hiçbirisinde gebelik elde edilememiştir. Bu gruptaki 6 hastanın gebelik elde edilemeyen 40 hasta içindeki oranı %15'tir. EMT <8 mm (Grup A) içinde gebelik elde edilemeyen grup, gebelik elde edilebilen gruptan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksektir ( $p<0,05$ ). Grup B'deki 85 hastanın 31'inde gebelik elde edilememiş (%77,5), 54'ünde gebelik elde edilebilmiştir (%88,5). Grup C'deki 10 hastanın 3'ünde gebelik elde edilememiş (%7,5), 7'sinde gebelik elde edilebilmiştir (%11,5). Hastalar transfer günü endometrial paternlerine göre trilaminar patern izlenenler T+ ve izlenmeyenler T- olarak gruplandırılmışlardır. T+ olan 52 hastanın 19'unda gebelik elde edilememiş (%47,5), 33'ünde gebelik elde edilebilmiştir (%54,1). T- olan 49 hastanın 21'inde gebelik elde edilememiş (%52,5), 28'inde ise gebelik elde edilebilmiştir (%45,9). Transfer günü endometrial patern açısından hastalar gebelik eldesine göre değerlendirildiklerinde aralarından anlamlı fark yoktur ( $p>0,05$ ).

**Tablo 7. Gebelik elde edilen ve edilemeyen siklularda embriyo transfer günü endometrial kalınlık ve endometrial paternin değerlendirilmesi**

		Gebelik (-) (n=40)		Gebelik (+) (n=61)		p	
		n	%	n	%		
Transfer Günü Endometrial Kalınlık	<8 mm(Grup A)	6	15,0	0	0,0	0,007	X <sup>2</sup>
	8-14 mm(Grup B)	31	77,5	54	88,5		
	>14 mm(Grup C)	3	7,5	7	11,5		
Transfer Günü Endometrial Patern	T+	19	47,5	33	54,1	0,516	X <sup>2</sup>
	T-	21	52,5	28	45,9		

X<sup>2</sup> Ki-Kare test

Çalışmaya dahil olan 101 siklusun gebelik elde edilen 61 tanesi gebelik sonuçlarına göre değerlendirilmiştir. 8 hastada biyokimyasal gebelik (%13,1), 6 hastada abortus (<12.haftada gebelik kaybı-%9,8), 1 hastada exu (%1,6) izlenmiştir. Çalışma yapılırken gebeliği devam eden (>12.gebelik haftası) 3 hasta bulunmaktadır (%4,9). 42 hasta tek canlı doğum yapmıştır (%68,8). Gebelik elde eden hastaların birinin bebeği doğumdan sonra ex olmuştur (%1,6). Çalışma grubumuzda çoğul gebelikle karşılaşmamıştır. Siklusların hiçbirinde OHSS gelişimi olmamıştır.

**Tablo 8. Gebelik elde edilen ve edilemeyen siklusların dağılımı ve gebelik elde edilen siklusların sonuçları**

	n	%
Gebelik Elde Edilemeyen Siklus Sayısı	40	39,60
Gebelik Elde Edilen Siklus Sayısı	61	60,40
<b>Toplam</b>	<b>101</b>	<b>100</b>
<b>Gebelik Elde Edilen Siklusların Sonuçları</b>		
Biyokimyasal Gebelik	8	13,1
Abort	6	9,8
Exu	1	1,6
Devam eden gebelik	3	4,9
Tek Canlı doğum	42	68,9
Doğup Ölen Bebek	1	1,6
Çoğul Gebelik	0	0,0
<b>Toplam</b>	<b>61</b>	<b>100</b>

## 5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda gebelik elde edilen ve edilemeyen gruplar arasında hCG günü ve embriyo transferi günü endometrial kalınlık ve endometrial patern açısından farklılık olmadığı fakat transfer günü değerlendirilen endometrial kalınlığın <8 mm olduğu grupta gebelik elde edilemediği görülmüştür. Dahil edilen hastaların yaş, BMI, infertilite süresi, bazal FSH, bazal E2, bazal progesteron, antral follikül sayısı, bazal EMT, stimülasyon süresi, toplam gonadotropin dozu, elde edilen oosit sayısı, matür oosit sayısı ve 2PN sayıları arasında, gebelik elde edilen ve edilemeyen sikluslar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ( $p>0,05$ ).

Endometrial kalınlığın doğal ovulatuvar sikluslarda [83, 84] ve ovarian stimülasyon sikluslarında [85-87] serum östradiol/progesteron konsantrasyonlarıyla korele olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [88]. Aksine bazı araştırmacılar doğal ya da ovarian stimülasyon sikluslarında serum östradiol konsantrasyonu ile ultrason ile değerlendirilen endometrial kalınlık ve/veya patern arasında bir ilişki bulamamışlardır [87, 89-103]. Yapılan farklı yayınlarda stimülasyon yapılan sikluslarda suprafizyolojik düzeydeki E2 seviyeleri endometrial reseptiviteyi etkilemezken [4], bazı çalışmalarda endometriumda yıkım oluşturabilmektedir [104-109]. Gonadotropin stimülasyonunun luteal faz fonksiyonlarını etkilediği bilinmektedir. Postovulatuvar ve erken lutel faz endometriumundaki prematür sekretuar değişikliklerin endometrial reseptiviteyi etkilediği öne sürülmüştür [110]. Her ne kadar aşırı E2 dozlarında implantasyon negatif etkilenmekte ise de östrojen ve progesteronun hangi düzeylerinin sağlıklı bir reseptivite için gerekli olduğu henüz anlaşılabilmiş değildir [111]. Çalışmamızda hCG günü östrojen düzeyi gebelik elde edilen grupta ortalama 2456pg/ml, elde edilemeyen grupta ortalama 2760 pg/ml'dir. Bazal ve hCG günü bakılan östrojen ve progesteron düzeylerinin gebeliğe ulaşmada istatistiksel olarak anlam ifade etmediği sonucuna ulaşılmıştır.

Konsepsiyonel sikluslarda, non-konsepsiyonel sikluslara göre anlamlı derecede fark yaratacak ortalama endometrial kalınlığın ne olduğu merak konusudur. Kabul edilebilir minimum endometrium kalınlığı ile gebelik ilişkisi konusunda çelişkiler devam etmektedir [87, 90-93]. Bazı çalışmalarda endometrial kalınlığın IVF/ICSI sikluslarında gebelik sonuçlarını etkilemediği sonucuna varılmıştır [68, 70, 73, 76, 79, 87, 90-92, 96, 98, 99, 101, 112-158]. Bazı çalışmalarda EMT gebelik sonucunu etkileyen bir faktör olarak değerlendirilmiştir. Örneğin EMT<7 mm olanların klinik gebeliğe ulaşma şansının daha az olduğunu ileri süren çalışmalar

mevcuttur [101, 115, 122, 130, 132, 159-162]. Bununla birlikte çok ince ya da çok kalın endometriumun gebelik sonuçlarını olumsuz etkilediğini ileri süren çalışmalar da vardır [78, 90, 97, 163-166]. Aksine ince endometrium implantasyon olasılığını dışlamadığını gösteren çalışmalar da vardır [116, 167-169]. Bu çalışmaların bazılarında EMT 6 mm hatta 4 mm olan IVF sikluslarında elde edilmiş klinik gebeliklerden bahsedilmektedir [89, 93, 122, 167, 169-172]. Bununla birlikte endometriumun çok kalın olmasının gebelik üzerine herhangi bir olumsuz etkisi olmadığını öne süren çalışmalar da mevcuttur [68, 113, 137, 173-177]. Bir olgu sunumunda oosit toplama gününde EMT 20 mm olan bir kadında başarılı bir ikiz IVF gebeliği tanımlanmıştır [176]. Bizim çalışmamızda hCG günü en düşük 6,5 mm, en yüksek 15,8 mm ile; embriyo transferi günü en düşük 8 mm, en yüksek 18 mm ile gebelik elde edilebilmiş ve bu hastalar canlı doğum yapmışlardır.

2010 yılında yayınlanan hastanemizde yapılan bir çalışmada Kınay ve arkadaşları GnRH antagonist ile down-regulasyon yapılan 40 ICSI siklusunda hCG günü endometrial kalınlık ile gebelik sonuçlarını incelemiş ve endometrial kalınlığın prognostik bir faktör olmadığı sonucuna varmışlardır [136]. 2014 yılına ait bir derlemede endometrial cut-off değerini  $\leq 7$  mm ve  $> 7$  mm alan çalışmalar [75, 78, 82, 117, 136, 162, 174, 178-181] ve farklı cut-off değerlerini alan çalışmalar [73, 113, 126, 137, 163, 175, 182-186] değerlendirilerek güncel bilginin, EMT nin IVF ile gebelik elde etme şansı düşük hastaları belirlemede limitli bir kapasitesinin olduğu sonucuna varılmıştır. EMT nin siklus ertelemesi, tüm embriyoların dondurulması ya da ilerideki IVF tedavisinden kaçınılması kararlarında bir araç olarak kullanılmasının güncel meta-analizlere dayanarak haklı olmadığı sonucuna varılmıştır [115]. Bunun aksine endometrial kalınlığın prediktif olabileceğini savunan çalışmalar da mevcuttur [3, 64, 66, 68, 75, 77, 78, 82, 85, 87, 89, 93, 94, 97, 102, 115-117, 119, 121, 127, 141, 142, 146, 149, 159, 160, 162, 164, 165, 168, 172-175, 179, 180, 182, 184, 185, 187-206]. 2015 yılında Bu ve arkadaşları tarafından yapılan ilk IVF siklusundaki GnRH analogu ile uzun protokol uygulanan 10,406 hastayı retrospektif olarak değerlendiren çalışmada hastalar zayıf cevaplı ( $\leq 5$  oosit), orta cevaplı (6-14 oosit) ve yüksek cevaplı ( $\geq 15$  oosit) olmak üzere 3 gruba ayrılmış; hCG günündeki endometrium kalınlıklarına göre de ince endometrium ( $\leq 7$  mm), ortalama endometrium (8-13 mm) ve kalın endometrium ( $\geq 14$  mm) olmak üzere 3 gruba ayrılmışlardır. IVF yapılan farklı cevaplı hasta gruplarında hCG günündeki ince endometriumun gebelik sonuçlarını olumsuz etkilediği sonucuna ulaşılmıştır [3]. 2016 yılında yayınlanan Fang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ilk IVF/ICSI siklusundaki retrospektif olarak değerlendirilen 756 hastanın hCG günündeki endometrium kalınlığı  $EMT \geq 8$  mm olduğunda daha yüksek gebelik oranlarına

ulaşıldığı, EMT>14 mm olmasının gebelik sonuçlarını olumsuz etkilemediği, endometrial paternin gebeliğe ulaşmada prognostik olmadığı sonuçları elde edilmiştir [191].

Bizim çalışmamızda hCG günü ve embriyo transferi günündeki endometrial kalınlıklar değerlendirilmiş olup hCG günü EMT değerinin gebelik üzerine anlamlı etkisi olmadığı görülmüştür. ET günü EMT <8 mm olan grup, 8-14 mm ve >14 mm grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük gebelik elde edildiği görülmüştür (p<0,05). Bu durum ET günü EMT'nin gebelik sonucunu etkilediğini savunan çalışmalarla benzerlik göstermektedir [170, 197].

Endometrial paternin gebelik elde etmede prediktif olduğunu iddia eden çalışmaların yanında [66, 68, 78, 82, 85, 89, 96, 97, 99, 118, 121-123, 132, 139, 142, 143, 153, 156, 170, 178, 181, 192, 193, 207] aksini savunanlar da mevcuttur [77, 82, 94, 96, 112, 113, 116, 119, 125-128, 131, 133, 140, 161, 162, 186, 191, 208-211]. Khalifa ve arkadaşları tarafından 74 siklusta hCG günü ile ET günü endometrial kalınlığının ve paternin karşılaştırıldığı prospektif bir çalışmada endometrial patern ile gebelik sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır [98]. Santral ekojenik çizgisi olmayan tamamen homojen hiperekojenik düşük dereceli bir endometrial paternin triple line paternle karşılaştırıldığında sıklıkla non-konsepsiyonel sikluslarla ilişkili olduğu öne sürülmüştür [68, 85, 89, 93, 96-99, 121-123, 139, 141, 172, 193-198, 212]. Bizim çalışmamızda da gebelik elde edilen ve edilemeyen sikluslarda hCG günü ve ET günü endometrial patern açısından anlamlı fark izlenmediği görülmüştür.

Çalışmamızda embriyo bağımlı faktörleri elimine edilebilmek amacıyla yalnızca iyi kalitedeki tek embriyo transferleri incelemeye alınmıştır. Birçok çalışma IVF sikluslarında gebeliği belirlemede embriyo kalitesinin en iyi gösterge olduğu fikrini öne sürmektedir [114, 213-215]. Bizim çalışmamızda G1 embriyo transfer edilen grubun gebelik elde edilebilen tüm hastalar içerisindeki oranı %72,1; G2 embriyo transferi yapılan grubun oranı ise %27,9'dur. G1 ve G2 embriyo transferi yapılan gruplar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde gebelik eldesi üzerinde aralarında anlamlı fark yoktur (p>0,05). G1 embriyo transferi yapılan 70 hastanın 44'ü gebelik elde etmiş, G2 embriyo transferi yapılan 31 hastanın ise 17'si gebelik elde edebilmiştir (%62,8-%54,8).

Glujovsky ve arkadaşları tarafından 2012 yılında yayınlanan ve 23 randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği bir Cochrane metaanalizinde 2-3. Gün ve 5-6.gün embriyo

transferlerinin tedavi sonuçları değerlendirilmiş ve 2-3.gün transferleri ile karşılaştırıldığında 5-6.gün transferlerinin daha iyi gebelik sonuçlarıyla ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır [216]. Embriyo transferi yapılan günün gebelik sonuçlarına etkisini incelemek amacıyla çalışmamıza sadece 3.gün ve 5.gün embriyo transferleri dahil edilmiştir. Transferi 3.günde yapılan hasta grubunun gebelik elde edebilen hastalar içerisindeki oranı %49,2, transferi 5.günde yapılan grubun oranı ise %50,8'dir. Transferi 3.günde yapılan 57 hastanın 30'u (%52,6) gebe kalabilmiş, 5.günde yapılan 44 hastanın ise 31'i (%70,4) gebe kalabilmiştir. Bu oranlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ancak 5.gün transferleri daha başarılı gibi görünmektedir.

Birçok çalışma olmasına rağmen kesin sonuç elde edilememesinin başlıca sebepleri kadın yaşı, elde edilen oosit sayısı, transfer edilen embriyoların sayı ve kalitesi gibi temel parametrelerin çoğu çalışmada değerlendirilmemiş olması, endometrial değerlendirme için farklı tekniklerin kullanılması (TVUSG, transabdominal USG), stimülasyon için farklı protokollerin uygulanması, transfer edilen embriyoların kalitesindeki heterojenite, retrospektif çalışmalarda örneklem sayısının göreceli olarak düşük olması, endometrial morfoloji sınıflamalarının doğasında var olan subjektivite, endometrial kalınlığın IVF/ICSI sikluslarının farklı günlerinde (HCG günü, oosit toplama günü, embriyo transfer günü vb.) değerlendirilmiş olmasıdır [3, 133, 217].

Bizim çalışmamızda örneklem sayısının az olması, özellikle de <8 mm ve >14 mm endometrial kalınlık gruplarında az sayıda hasta olması çalışmanın gücünü sınırlandırmaktadır. Ancak bu durum sıkı şekilde belirlenmiş dahil etme ve dışlama kriterlerinden kaynaklanmaktadır. Bu kriterlerle endometriumu daha net değerlendirebilmek amacıyla endometrium dışı faktörler olabildiğince standardize edilmeye çalışılmıştır. Normoresponder olarak değerlendirilen 8-15 oosit elde edilmiş hastalar dahil edilerek çok yüksek veya düşük hormon düzeylerinin endometrium üzerindeki olası olumsuz etkileri ekarte edilmeye çalışılmıştır. Primer infertil ve ilk siklusu olan, PGD ve donma-çözme siklusları haricindeki hastalar dahil edilerek daha önceki tedavilerin endometrium üzerindeki olası olumsuz etkilerinin dışlanması amaçlanmıştır. Diagnostik H/S'de normal kavite varlığı ile implantasyonu olumsuz etkileyebilecek myom, polip, sineşi gibi parametreler ve ejakulattan sperm elde edilen hastalar alınarak ağır erkek faktörün embriyo kalitesi üzerindeki olası olumsuz etkisi ekarte edilmeye çalışılmıştır. G1 ve G2 embriyo transferleri dahil edilerek morfolojik olarak en iyi kalitedeki dolayısıyla en yüksek implantasyon potansiyeli olduğu düşünülen embriyolar değerlendirilmiş ve zor transferler çalışmaya katılmayarak myometrial kontraksiyonların olası implantasyon bozucu etkileri ekarte edilmeye çalışılmıştır. Daha önce yapılan çalışmalar incelendiğinde

endometrial durumun gebelik sonucuna etkisini bu kadar izole şekilde değerlendiren başka bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Özetle hCG günü ve transfer günü endometrium kalınlığının ve paterninin gebeliği predikte etmede kullanılabilir bir parametre olmadığı düşünölmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da hCG günü ve transfer gününde -özellikle hCG günündeki- trilaminar patern varlığı oran olarak daha yüksek gebelik eldesi ile ilişkilidir. Endometrial kalınlık ve patern fikir verici olsa da siklus iptali veya transfer ertelenmesi kararı alınırken hastayla detaylı şekilde konuşulmalı ve sadece bu parametrelere bakılarak karar verilmemelidir. Bu konuda yapılacak prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır



## 7.ÖZET

Üremeye yardımcı tedavi yöntemlerinin başarısını sınırlayan faktörler tüm gelişmelere rağmen net olarak anlaşılabilmiş değildir. Endometrial reseptivitenin bunlardan birisi olduğu düşünülmektedir. Tedavi sonuçlarını öngörmeye USG ile endometrial değerlendirilmenin etkinliği tartışmalıdır. Bizim çalışmamızda tedavi sonuçlarını etkileyebilecek diğer parametreler standardize edilmeye çalışılarak endometrial kalınlık ve paternin gebeliği öngörmeye etkin olup olmadığı araştırılmıştır.

Bu çalışmada Kasım 2010- Kasım 2016 arasında hastanemiz ÜYTE merkezinde ICSI siklusuna alınmış olan OPU ile 8-15 oosit elde edilmiş 755 hastanın dosyası taranmış, dahil etme kriterlerini karşılayan 101 siklus çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar hCG günü ve embriyo transferi gününde değerlendirilen endometrial kalınlıklarına göre EMT <8 mm, EMT 8-14 mm ve EMT >14 mm olacak şekilde; ayrıca endometrial paternlerine göre trilaminar patern izlenenler ve izlenmeyenler olarak gruplara ayrılmıştır.

Çalışmamızın bulgularına göre gebelik elde edilen ve edilemeyen gruplar arasında yaş, BMI, infertilite süresi, antral follikül sayısı, bazal EMT, bazal FSH, bazal E2 ve progesteron düzeyleri, stimülasyon süreleri, toplam gonadotropin dozları, elde edilen oosit sayıları, matür oosit sayıları, 2PN sayıları, hCG günü E2 ve progesteron düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. hCG günü endometrium kalınlığı ve paterni gebelik eldesi üzerine etkili gibi görünmemektedir. Transfer günü endometriumun ince olması gebelik başarısını olumsuz etkilerken; kalın olmasının yarattığı etki net değildir. Transfer günü endometrium paterni gebelik başarısına istatistiksel olarak anlamlı bir etki yapmamaktadır. Hastalara transfer edilen G1 ve G2 embriyolar arasında gebelik eldesi açısından anlamlı fark yoktur; G1 transfer yapılan hastaların gebelik elde edebilen hastalar içindeki oranı %72,1, G2 transfer yapılan hastaların oranı ise %27,9'dur. Bu oranlar değerlendirildiğinde G1 embriyo transferi biraz daha başarılı gibi görünmektedir. Gebelik elde edilen ve edilemeyen gruplarda

3.gün ve 5.gün transferleri açısından fark olmamakla birlikte 5.gün transferleri daha yüksek gebelik oranları ile birlikte.

Sonuç olarak, endometriumun USG ile değerlendirilmesinin fikir verici olmakla birlikte, prognostik değeri olmadığı anlaşılmaktadır. Sadece endometrium değerlendirilerek siklus iptali yapmak ya da siklusu ertelemek mantıklı değildir. Örneklem sayısı fazla, prospektif randomize çalışmalarla daha anlamlı sonuçlar alınabilir. Endometriumu moleküler düzeyde inceleyen çalışmalar geleceğe ışık tutabilir.



## 8.SUMMARY

Factors limiting the success of assisted reproductive technologies are not clearly understood despite all the improvements. Endometrial receptivity is thought to be one of these factors. The predictive value of endometrial evaluation by ultrasonography is controversial. In our study, the value of endometrial thickness and pattern was assessed by standardizing other parameters that could affect treatment outcomes.

In this study, results of a total of 755 ICSI cycles with 8-15 oocyte yield between November 2010 and November 2016 were evaluated. 101 patients who met the inclusion criteria were included in this study. Patients were divided into groups according to the endometrial thickness on the day of hCG and on the day of embryo transfer, as <8 mm, 8-14 mm and >14 mm. Patients were also divided into groups as trilaminar and non-trilaminar patterns on hCG day and transfer day.

The age, BMI, duration of infertility, the number of antral follicles, basal EMT, basal FSH, basal E2 and progesterone levels, duration of stimulation, total gonadotropin doses, number of oocytes, number of mature oocyte, number of 2PN, the levels of E2 and progesterone on hCG day were not statistically different between pregnant and non-pregnant cycles. The endometrial thickness and pattern on hCG day were not different between pregnant and non-pregnant cycles either. Thin endometrium on the day of transfer has negative affect on pregnancy success, but the effect of thick endometrium is not clear. On the day of embryo transfer, the endometrial pattern has no statistically significant effect on pregnancy success. There was no significant difference in the pregnancy success rate between G1 and G2 embryos. The rate of G1 transfer in patients with pregnancy was 72.1% and the rate of G2 transfer was 27.9%. G1 embryo transfer seems to be a more successful when these rates are evaluated. In pregnant and non-pregnant groups, there is no difference in terms of the number of day 3 and day 5 transfers, and 5th day transfers are associated with higher pregnancy rates.

As a conclusion, it is understood that evaluation of endometrium with ultrasonography does not seem to have a prognostic value. It is not reasonable to cancel or postpone cycle by evaluating endometrium alone. Further randomised controlled studies were needed to draw conclusions. Trials that study the molecular level of endometrium can shed light on the future.

## 6.KAYNAKÇA

1. Templeton A, Morris JK, Parslow W. Factors that affect the outcome of in-vitro fertilization treatment. *Lancet*.1996;348:1402–6.
2. Elnashar A, Aboul-Enein G. Endometrial receptivity. *Middle East Fertility Society Journal*. 2004;9(1):10-24.
3. Bu Z, Sun Y. The Impact of Endometrial Thickness on the Day of Human Chorionic Gonadotrophin (hCG) Administration on Ongoing Pregnancy Rate in Patients with Different Ovarian Response. *PLoS One*. 2015; 10(12): e0145703.
4. Sharara FI, McClamrock HD. High estradiol levels and high oocyte yield are not detrimental to in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*. 1999;72:401–405.
5. Pellicer A, Valbuena D, Cano F, Remohi J, Simon C. Lower implantation rates in high responders: evidence for an altered endocrine milieu during the preimplantation period. *Fertil Steril*.1996;65:1190 –5.
6. Simon C, Cano F, Valbuena D, Remohi J, Pellicer A. Clinical evidence for a detrimental effect on uterine receptivity of high serum oestradiol concentrations in high and normal responder patients. *Hum Reprod*. 1995;9:2432–7.
7. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2008; 90(Suppl 5):S60.
8. Wang X, Chen C, Wang L, Chen D, Guang W, French J. Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study. *Fertil Steril*. 2003;79:577.

9. Gnoth C, Godehardt D, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Freundl G,. Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. *Hum Reprod.* 2003;18:1959.
10. Dilbaz B, İnfertilitede Tanı Yöntemleri, in *Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite El Kitabı*, N. Çiçek, Editor. 2013, ModernTıp Kitabevi: Ankara. p. 215.
11. Marc A. Fritz LS, Kadın İnfertilitesi, *Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite*, G.S. Günalp, Editor. 2014, Güneş Tıp Kitabevleri: Ankara. p. 1157.
12. Stein ZA. A woman's age: childbearing and child rearing. *Am J Epidemiol.* 1985;121:327.
13. Hassold T, Chiu D. Maternal age-specific rates of numerical chromosome abnormalities with special reference to trisomy. *Hum Genet.* 1985;70:11.
14. Warburton D, Kline J, Stein Z, Strobino B. Cytogenetic abnormalities in spontaneous abortions of recognized conceptions, in *Perinatal Genetics: Diagnosis and Treatment*, I.H. Porter, Editor. Academic Press: New York, 1986.
15. Noci I, Borri P, Chieffi O, Scarselli G, Biagiotti R, Moncini D, Paglierani M, Taddei GI. Aging of the human endometrium: a basic morphological and immunohistochemical study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1995;63:181.
16. Gülerman C., Over Rezerv Testleri. *Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite El Kitabı*, N. Çiçek, Editor. 2013, ModernTıp Kitabevi: Ankara. p. 254.
17. NICE: National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. *Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems. Clinical Guideline.* London:RCOG Press. 2004.
18. Crosignani PC, Collins J, Cooke OD, Diczfalusy E, Rubin B. Unexplained infertility (recommendations of ESHRE workshop). *Hum Reprod.* 1993;8:977-980.

19. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac J, Lopes P, Tabaste JM, Spira A. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988–1989), *Hum Reprod.* 1991;6:811.
20. World Health Organization, *Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction.* 2nd ed. 1987: Cambridge University Press.
21. World Health Organization, *Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction.* 4th ed. 1999: Cambridge University Press.
22. Steptoe PC, Edwards RG, Reimplantation of a human embryo with subsequent tubal pregnancy. *Lancet.* 1976;1:880.
23. Takeuchi S, Minoura H, Shibahara T, Shen X, Futamura N, Toyoda N. In vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection for couples with unexplained infertility after failed direct intraperitoneal insemination. *J Assist Reprod Genet.* 2000;17:515.
24. Hershlag A, Paine T, Kvapil G, Feng H, Napolitano B. In vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection split: an insemination method to prevent fertilization failure. *Fertil Steril.* 2002; 77:229.
25. Jaroudi K, Al-Hassan S, Al-Sufayan H, Al-Mayman H, Qeba M, Coskun S. Intracytoplasmic sperm injection and conventional in vitro fertilization are complementary techniques in management of unexplained infertility. *J Assist Reprod Genet.* 2003;20:377.
26. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology, Guidelines on the number of embryos transferred. *Fertil Steril.* 2009;92:1518.
27. Daya S. Methodologic pitfalls in assessing the efficacy of recombinant follicle-stimulating hormone versus human menopausal gonadotropin in assisted reproduction. *Fertil Steril.* 2003;80:1100.

28. van Wely M, Westergaard LG, Bossuyt PM, van der Veen F. Human menopausal gonadotropin and recombinant follicle-stimulating hormone for controlled ovarian hyperstimulation in assisted reproductive cycles. *Fertil Steril.* 2003;80:1121.
29. Filicori M, Cognigni GE, Pocognoli P, Ciampaglia W. Choice of ovarian stimulation regimens in assisted reproduction: finding the thread in the gonadotropin maze. *Fertil Steril.* 2003;80:1114.
30. Collins J. A turbulent arena. *Fertil Steril* 2003;80:1117.
31. Coomarasamy A, Afnan M, Cheema D, van der Veen F, Bossuyt PM, van Wely M. Urinary hMG versus recombinant FSH for controlled ovarian hyperstimulation following an agonist long downregulation protocol in IVF or ICSI treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2008;23:310.
32. Padilla SL, Dugan K, Maruschak V, Shalika S, Smith RD. Use of the flare-up protocol with high dose human follicle stimulating hormone and human menopausal gonadotropins for in vitro fertilization in poor responders. *Fertil Steril.* 1996;65:796.
33. Garcia JE, Padilla SL, Bayati J, Baramki TA. Follicular phase gonadotropin-releasing hormone agonist and human gonadotropins: a better alternative for ovulation induction in in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1990;53:302.
34. Matikainen T, Ding YQ, Vergara M, Huhtaniemi I, Couzinet B, Schaison G. Differing responses of plasma bioactive and immunoreactive follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone to gonadotropin-releasing hormone antagonist and agonist treatments in postmenopausal women, *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75:820.
35. Reissmann T, Felberbaum R, Diedrich K, Engel J, ComaruSchally AM, Schally AV. Development and applications of luteinizing hormone-releasing hormone antagonists in the treatment of infertility: an overview. *Hum Reprod.* 1995;10:1974.

36. Olivennes F, Cunha-Filho JS, Fanchin R, Bouchard P, Frydman R. The use of GnRH antagonists in ovarian stimulation. *Hum Reprod Update*.2002;8:279.
37. Albano C, Felberbaum RE, Smitz J, Riethmuller-Winzen H, Engel J, Diedrich K, Devroey P. Ovarian stimulation with HMG: results of a prospective randomized phase III European study comparing the luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-antagonist cetrorelix and the LHRH-agonist buserelin. European Cetrorelix Study Group, *Hum Reprod*. 2000;15:526.
38. Akman MA, Erden HF, Tosun SB, Bayazit N, Aksoy E, Bahceci M. Comparison of agonistic flare-up-protocol and antagonistic multiple dose protocol in ovarian stimulation of poor responders: results of a prospective randomized trial. *Hum Reprod*. 2001;16:868.
39. Felberbaum RE, Albano C, Ludwig M, Riethmuller-Winzen H, Grigat M, Devroey P, Diedrich K. Ovarian stimulation for assisted reproduction with HMG and concomitant midcycle administration of the GnRH antagonist cetrorelix according to the multiple dose protocol: a prospective uncontrolled phase III study. *Hum Reprod*.2000;15:1015.
40. Ludwig M, Felberbaum RE, Devroey P, Albano C, Riethmuller-Winzen H, Schuler A, Engel W, Diedrich K. Significant reduction of the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) by using the LHRH antagonist Cetrorelix (Cetrotide) in controlled ovarian stimulation for assisted reproduction. *Arch Gynecol Obstet*. 2000;264:29.
41. Ludwig M, Katalinic A, Diedrich K. Use of GnRH antagonists in ovarian stimulation for assisted reproductive technologies compared to the long protocol. Meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2001;265:175.
42. The Ganirelix Dose-Finding Study Group. A double-blind, randomized, dose-finding study to assess the efficacy of the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix (Org 37462) to prevent premature luteinizing hormone surges in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone (Puregon). *Hum Reprod*.1998;13:3023.

43. de Jong D, Macklon NS, Eijkemans MJ, Mannaerts BM, Coelingh Bennink HJ, Fauser BC. Dynamics of the development of multiple follicles during ovarian stimulation for in vitro fertilization using recombinant follicle-stimulating hormone (Puregon) and various doses of the gonadotropin-releasing hormone antagonist ganirelix (Orgalutran/Antagon). *Fertil Steril.*2001;75:688.
44. Al-Inany HG, Youssef MA, Ayeleke RO, Brown J, Lam WS, Broekmans FJ. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Apr 29;4.
45. Centers for Disease Control and Prevention. Assisted Reproductive Technology Success Rates. National Summary and Fertility Clinic Reports. Atlanta, GA, 2009.
46. Smitz J, Camus M, Devroey P, Erard P, Wisanto A, Van Steirteghem AC. Incidence of severe ovarian hyperstimulation syndrome after GnRH agonist/HMG superovulation for in-vitro fertilization. *Hum Reprod.*1990;5:933.
47. MacDougall MJ, Tan SL, Jacobs HS. In-vitro fertilization and the ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod.* 1992;7:597.
48. Jones HW Jr, Acosta A, Andrews MC, et al. The importance of the follicular phase to success and failure in in vitro fertilization. *Fertil Steril.*1983;40:317-21.
49. Öztürk E. Normoresponder Hastalar ve Yönetimi. *Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite El Kitabı*, ed. N. Çiçek. 2013, Ankara: Modern Tıp Kitabevi. 605.
50. Simon C, Garcia Velasco JJ, Valbuena D, Peinado JA, Moreno C, et al. Increasing uterine receptivity by decreasing estradiol levels during the preimplantation period in high responders with the use of a folliclestimulating hormone step-down regimen. *Fertil Steril.* 1998;70:234 –9.

51. Serafini P, Stone B, Kerin J et al. An alternate approach to controlled ovarian hyperstimulation in 'poor responders': pretreatment with a gonadotropin-releasing hormone analog. *Fertility Sterility*. 1988;49,90-95.
52. Feldberg D, Farhi J, Ashkenazi J et al. Minidose gonadotropin releasing hormone agonist is the treatment of choice in poor responders with high follicle-stimulating hormone levels. *Fertility and Sterility*. 1994;62,343-346.
53. Faber B, Mayer J, Cox B et al. Cessation of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy combined with high-dose gonadotropin stimulation yields favorable pregnancy results in low responders. *Fertility and Sterility*. 1998;69,826-830.
54. Brzyski R, Muasher S, Droesch K et al. Follicular atresia associated with concurrent initiation of gonadotropin-releasing hormone agonist and follicle-stimulating hormone for oocyte recruitment. *Fertility and Sterility*. 1988;50,917-921.
55. Ibrahim Z, Matson P, Buck P, Lieberman B. The use of biosynthetic human growth hormone to augment ovulation induction in buserelin acetate/human menopausal gonadotropin in women with a poor ovarian response. *Fertility and Sterility*. 1991;55,202-204.
56. Schoolcraft W, Schlenker T, Gee M, Stevens J, Wagley L. Improved controlled ovarian hyperstimulation in poor responder in vitro fertilization patients with a microdose follicle-stimulating hormone flare, growth hormone protocol. *Fertil Steril*. 1997;67:9.
57. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria, A.P. Ferraretti 1, A. La Marca, B.C.J.M. Fauser, B. Tarlatzis, G. Nargund, and L. Gianaroli on behalf of the ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. *Human Reproduction*. 2011;26(7),1616-1624.
58. Swierz L, Giudence L. Unexplained infertility and the role of uterine receptivity. *Clinics of North America*. 1997;8:523-43.

59. Paulson RJ. Hormonal induction of endometrial receptivity. *Fertil Steril* 2011;213:530–5.
60. Achache H, Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Hum Reprod Update*. 2006 Nov-Dec;12(6):731-46.
61. Navot D, Drews MR, Bergh PA, Kurl RS, Stillman RJ. Age-related decline in female fertility is not due to diminished capacity of uterus to sustain embryo implantation. *Fertil Steril*. 1994;61:97-101.
62. Abdalla HI, Wren ME, Thomas A, Korea L. Age of the uterus does not affect pregnancy or implantation rates: A study of egg donation in women of different ages sharing oocytes from the same donor. *Hum Reprod*. 1997;12:827-9.
63. Noyes RW, Hertig AT and Rock J. Dating the endometrial biopsy. *Fertil Steril*.1950;1, 23.
64. Forrest TS, Elyaderani MK., Kuilenburg MI et al. Cyclic endometrial changes: US assessment with histologic correlation. *Radiology*.1988;167, 233–237.
65. Baloğlu A. Endometrial Reseptivite. *Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite El Kitabı*, ed. N. Çiçek. 2013, Ankara: Modern Tıp Kitabevi.
66. Zhao J, Zhang Q, Wang Y, Li Y. Endometrial pattern, thickness and growth in predicting pregnancy outcome following 3319 IVF cycle. *Reproductive BioMedicine Online*. 2014; 29, 291–298.
67. Ruiz-Velasco V, Alfani GG, Sanchez LP, Marcela VA. Endometrial pathology and infertility. *Fertil Steril*.1997;67, 6876–6892.
68. Sher G, Herbert C, Maassarani G, Jacobs MH. Assessment of the late proliferative phase endometrium by ultrasonography in patients undergoing in-vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET). *Hum Reprod*.1991; 6, 2322–2337.

69. Shufaro Y, Simon A, Laufer N, Fatum M. Thin unresponsive endometrium— a possible complication of surgical curettage compromising ART outcome. *J Assist Reprod Genet.* 2008;25:421–5.
70. Friedler S, Schenker JG, Herman A, et al. The role of ultrasonography in the evaluation of endometrial receptivity following assisted reproductive treatments: a critical review. *Hum Reprod Update.* 1996;2:323–35.
71. Delisle MF, Villeneuve M, Boulvain M. Measurement of the endometrial thickness with transvaginal ultrasonography: is it reproducible? *J Ultrasound Med.* 1998;17:481–4.
72. Spandorfer SD, Arrendondo-Soberon F, Loret de Mola JR, Feinberg RF. Reliability of intraobserver and interobserver sonographic endometrial strip thickness measurements. *Fertil Steril.* 1998;70:152–4.
73. De Geyter C, Schmitter M, De Geyter M, Nieschlag E, Holzgreve W, Schneider HP. Prospective evaluation of the ultrasound appearance of the endometrium in a cohort of 1.186 infertile women. *Fertil Steril.* 2000;1:106–113.
74. Killick SR. Ultrasound and the receptivity of the endometrium. *Reprod Biomed Online.* 2007;15: 63-67.
75. Basir GS, O WS, So WW, Ng EH, Ho PC. Evaluation of cycle-to-cycle variation of endometrial responsiveness using transvaginal sonography in women undergoing assisted reproduction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;19:484–489.
76. Puerto B, Creus M, Carmona F, Civico S, Vanrell JA, Balasch J. Ultrasonography as a predictor of embryo implantation after in vitro fertilization: a controlled study. *Fertil Steril.* 2003;79:1015–1022.

77. Child TJ, Gulekli B, Sylvestre C, Tan SL. Ultrasonographic assessment of endometrial receptivity at embryo transfer in an vitro maturation of oocyte program. *Fertil Steril*. 2003;79:656–658.
78. Zhao J, Zhang Q, Li Y. The effect of endometrial thickness and pattern measured by ultrasonography on pregnancy outcomes during IVF-ET cycles. *Reprod Biol Endocrinol*.2012;10:100.
79. Turnbull LW, Rice CF, Horsman A, Robinson J. and Killick SR. Magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasound of the uterus prior to embryo transfer. *HumReprod*.1994;9, 2438–2443.
80. Hardy K, Stark J, Winston RM. Maintenance of the inner cell mass in human blastocysts from fragmented embryos. *Biol Reprod*. 2003; 68:1165–9.
81. Dain L, Bider D, Levron J, et al. Thin endometrium in donor oocyte recipients: enigma or obstacle for implantation? *Fertil Steril*.2013; 100:1289–95.
82. Chen SL, Wu FR, Luo C, et al. Combined analysis of endometrial thickness and pattern in predicting outcome of in vitro fertilization and embryo transfer: a retrospective cohort study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2010;8:30.
83. Hall DA, Hann LE, Ferruci JT. et al. Sonographic morphology of the normal menstrual cycle. *Radiology*.1979; 133, 185.
84. Hackeloer BJ. Ultrasound scanning of the ovarian cycle. *J. In Vitro Fertil. Embryo Transf*.1984; 1, 217.
85. Smith B, Porter R, Ahuja K, Craft I. Ultrasonic assessment of endometrial changes in stimulated cycles in an in vitro fertilization and embryo transfer program. *J In Vitro Fert Embryo Transf.*,1, 1984;4:233–8.

86. Fleischer AC, Pittaway DE, Beard LA. et al. Sonographic depiction of endometrial changes occurring with ovulation induction. *J. Ultrasound Med.*1984;3, 341–346.
87. Glissant A, de Mouzon J. and Frydman R. Ultrasound study of the endometrium during in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril.*1985; 44, 786–790.
88. Yang JH, Chen HF, Lien YR, Chen SU, Ho HN, Yang YS. Elevated E2: oocyte ratio in women undergoing IVF and tubal ET. Correlation with a decrease in the implantation rate. *J Reprod Med.* 2001;46:434-8.
89. Gonen Y, Casper RF. Prediction of implantation by the sonographic appearance of the endometrium during controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization (IVF). *J In Vitro Fert Embryo Transf.* 1990;7:146–52.
90. Garcia-Velasco JA, Isaza V, Caligara C, et al. Factors that determine discordant outcome from shared oocytes. *Fertil Steril* 2003;80: 54–60.
91. Fleischer AC, Herbert CM, Sacks GA. et al. Sonography of the endometrium during conception and nonconception cycles of in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril.* 1986 ;46, 442–447.
92. Rabinowitz R, Laufer N, Lewin A. et al. The value of ultrasonographic endometrial measurement in the prediction of pregnancy following in-vitro fertilization. *Fertil Steril.*1986; 45, 824–828.
93. Gonen Y, Casper RF, Jacobson W. and Blankie J. Endometrial thickness and growth during ovarian stimulation: a possible predictor of implantation in in vitro fertilization. *Fertil Steril.*1989; 52, 446–450.
94. Lenz S, and Lindberg S. Ultrasonic evaluation of endometrial growth in women with normal cycles during spontaneous and stimulated cycles. *Hum Reprod.*1990;5, 377–381.

95. Davies DW, Jenkins JM, Anthony FW. et al. Biochemical monitoring during hormone replacement therapy cycles for transfer of cryopreserved embryos in patients with functional ovaries. *Hum Reprod.*1991; 6, 934–938.
96. Ueno J, Oehninger S, Brzyski RG. et al. Ultrasonographic appearance of the endometrium in natural and stimulated in-vitro fertilization cycles and its correlation with outcome. *Hum Reprod.*1991; 6, 901–904.
97. Dickey RP, Olar TT, Curole DN, Taylor SN. and RyePH. Endometrial pattern and thickness associated with pregnancy outcome after assisted reproduction technologies. *Hum Reprod.*1992; 7, 418–421.
98. Khalifa G, Brzyski RG, Oehninger S, Acosta A. and Muasher SJ. Sonographic appearance of the endometrium: the predictive value for the outcome of in-vitro fertilization in stimulated cycles. *Hum Reprod.*1992; 7, 677–680.
99. Fleischer AC, Herbert CM, Hill GA. et al. Transvaginal sonography of the endometrium during induced cycles. *J. Ultrasound Med.*1991;10, 93–95.
100. Brandt T, Levy E, Grant T, Marut E, Leland J. Endometrial echo and its significance in female infertility. *Radiology.* 1985;157:225.
101. Schild RL, Indefrei D, Eschweiler S. et al. Three-dimensional endometrial volume calculation and pregnancy rate in an in-vitro fertilization programme. *Hum Reprod.* 1999;14:1255–1258.
102. Dickey RP, Olar TT, Taylor SN, Curole DN, Matulich EM. Relationship of endometrial thickness and pattern to fecundity in ovulation induction cycles: Effect of clomiphene citrate alone and with human menopausal gonadotropin. *Fertil Steril.*1993;59:756-760.

103. Ficicioglu C, Tasdemir S, Arioglu PF, Unlu R, Yorganci C. The use of transvaginal ultrasonography in the evaluation of luteal phase endometrium. *Acta Eur Fertil.* 1995;26:35–40.
104. Levi AJ, Drews MR, Bergh PA, Miller BT, Scott RT Jr. Controlled ovarian hyperstimulation does not adversely affect endometrial receptivity in in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril.* 2001;76:670-4.
105. Paulson RJ, Sauer MV, Lobo RA. Embryo implantation after human in vitro fertilization: importance of endometrial receptivity. *Fertil Steril.* 1990;53(5), 870-874.
106. Hadi FH, Chantler E, Anderson E, Nicholson R, McClelland RA, Seif MW. Ovulation induction and endometrial steroid receptors. *Hum Reprod.* 1994; 9: 2405–10.
107. Paulson RJ, Sauer MV, Lobo RA. Factors affecting embryo implantation after human in vitro fertilization: a hypothesis. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163: 2020–3.
108. Check JH, Choe JK, Katsoff D, Summers-Chase D, Wilson C. Controlled ovarian hyperstimulation adversely impacts implantation following in vitro fertilization-embryo transfer. *J Assist Reprod Genet.* 1999;16:416–20.
109. Ng EHY, Yeung WSB, Lau EYL, SO WWK, Ho PC. High serum oestradiol concentrations in fresh IVF cycles do not impair implantation and pregnancy rates in subsequent frozen-thawed embryo transfer cases. *Hum Reprod.* 2000;15:250–5.
110. Bourgain C, Devroey P. The endometrium in stimulated cycles for IVF. *Hum Reprod Update* 2003; 9, 515–522.
111. Morris JM, and Van WagenanG. Interception: the use of post-ovulatory estrogens to prevent implantation. *Am J Obstet Gynecol.* 1973;115:101-8.
112. Corbacioglu A, Baysal B. Effects of endometrial thickness and echogenic pattern on assisted reproductive treatment outcome. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2009;36:145–7 .

113. Dieterich C, Check JH, Choe JK, et al. Increased endometrial thickness on the day of human chorionic gonadotropin injection does not adversely affect pregnancy or implantation rates following in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril*. 2002;77:781–6.
114. Laasch C, Puscheck E. Cumulative embryo score, not endometrial thickness, is best for pregnancy prediction in IVF. *J Assist Reprod Genet*. 2004;21:47–50.
115. Kasius A, Smit JG, Torrance HL, et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014;20:530–41.
116. Noyes N, Hampton BS, Berkeley A, et al. Factors useful in predicting the success of oocyte donation: a 3-year retrospective analysis. *Fertil Steril*. 2001;76:92–7.
117. Okohue JE, Onuh SO, Ebeigbe P, et al. The effect of endometrial thickness on in vitro fertilization (IVF)-embryo transfer/intracytoplasmic sperm injection (ICSI) outcome. *Afr J Reprod Health*. 2009;n13:113–21.
118. Järvelä IY, Sladkevicius P, Kelly S, et al. Evaluation of endometrial receptivity during in-vitro fertilization using three-dimensional power Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;26:765–9.
119. Merce LT, Barco MJ, Bau S, et al. Are endometrial parameters by three-dimensional ultrasound and power Doppler angiography related to in vitro fertilization/embryo transfer outcome? *Fertil Steril*. 2008;89:111–17.
120. Randall JM, Fisk NM. and Templeton AA. Transvaginal ultrasonic assessment of endometrial growth in spontaneous and hyperstimulated menstrual cycles. *Br. J. Obstet Gynaecol*. 1989;96, 954–959.
121. Welker BJ, Gembruch U, Diedrich K, Al-Hasani S. and Krebs D. Transvaginal sonography of the endometrium during ovum pick up in stimulated cycles for in vitro fertilization. *J. Ultrasound Med*. 1989; 8, 549–553.

122. Coulam CB, Bustillo M, Soenksen DM. and Britten S. Ultrasonographic predictors of implantation after assisted reproduction. *Fertil Steril.*1994;62, 1004–1010.
123. Serafini P, Batzofin J, Nelson J. and Olive D. Sonographic uterine predictors of pregnancy in women undergoing ovulation induction for assisted reproductive treatments. *Fertil Steril.*1994; 62, 815–822.
124. Strohmer H, Obruca A, Radnevk M. and Feichtinger W. Relationship of the individual uterine size and the endometrial thickness in stimulated cycles. *Fertil Steril.*1994; 61, 972–975.
125. Thickman D, Arger P, Tureck R, Blasco L, Mintz M, Coleman B. Sonographic assessment of the endometrium in patients undergoing in vitro fertilization. *J Ultrasound Med.*1986;5(4): 197-201.
126. Rashidi BH, Sadeghi M, Jafarabadi M, Nejad EST. Relationships between pregnancy rates following in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection and endometrial thickness and pattern. *Eur. J. Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;120, 179–184.
127. Bergh C, Hillensjo T, Nilsson L, Sonographic evaluation of the endometrium in in vitro fertilization IVF cycles. A way to predict pregnancy? *Acta Obstet Gynecol Scand.*1992; 71:624.
128. Oliveira JBA, Baruffi RLR, Mauri AL, Petersen CG, Campos MS, Franco JG. Endometrial ultrasonography as a predictor of pregnancy in an in-vitro fertilization programme. *Hum Reprod.* 1993;8:1312-1315.
129. Lesny P, Kollick SR, Tetlow RL, Manton DJ, Robinson J, Maguiness SD. Ultrasound evaluation of the uterine zonal anatomy during in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod.* 1999;14:1593–8.

130. Schild RL, Knobloch C, Dorn C. et al. Endometrial receptivity in an in vitro fertilization program as assessed by spiral artery blood flow, endometrial thickness, endometrial volume, and uterine artery blood flow. *Fertil Steril*. 2001;75:361–366.
131. Zaidi J, Campbell S, Pittrof R, Tan SL. Endometrial thickness, morphology, vascular penetration and velocimetry in predicting implantation in an in vitro fertilization program. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1995;6, 1911–1998.
132. Kupesic S, Bekavac I, Bjelos D, Kurjak A. Assessment of endometrial receptivity by transvaginal color Doppler and three-dimensional power Doppler ultrasonography in patients undergoing in vitro fertilization procedures. *J Ultrasound Med*. 2001;20:125–34.
133. Bassil S. Changes in endometrial thickness, width, length and pattern in predicting pregnancy outcome during ovarian stimulation in in vitro fertilization. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;18, 258–263.
134. Yuval Y, Lipitiz S, Dor J, Achiron R. The relationships between endometrial thickness, and blood flow and pregnancy rates in in-vitro fertilization. *Hum Reprod*. 1999; 14, 1067–1071.
135. Ng EH, Chan CC, Tang OS, Yeung WS, Ho PC. The role of endometrial and subendometrial blood flows measured by three-dimensional power Doppler ultrasound in the prediction of pregnancy during IVF treatment. *Hum Reprod*. 2006; 1:164–170.
136. Kinay T, Tasci Y, Dilbaz S, Cinar O, Demir B, Haberal A. The relationship between endometrial thickness and pregnancy rates in GnRH antagonist down-regulated ICSI cycles. *Gynecol Endocrinol*. 2010;11:833–837.
137. Yoeli R, Ashkenazi J, Orvieto R, Shelef M, Kaplan B, Bar-Hava I. Significance of increased endometrial thickness in assisted reproduction technology treatments. *J Assist Reprod Genet*. 2004;8:285–289.

138. Csemiczky G, Wramsby H, Johannisson E, Landgren BM. Endometrial evaluation is not predictive for in vitro fertilization treatment. *J Assist Reprod Gene.* 1999;3:113–116.
139. Sharara FI, Lim J, McClamrock HD. Endometrial pattern on the day of oocyte retrieval is more predictive of implantation success than the pattern or thickness on the day of hCG administration. *J. Assist Reprod Genet.* 1999;16, 523–528.
140. Eichler C, Krampl E, Reichel V, Zegermacher G, et al. The relevance of endometrial thickness and echo patterns for the success of in vitro fertilization evaluated in 148 patients. *J Assist Reprod Genet.* 1993;10:223-227.
141. Bohrer MK, Hock DL, Rhoads GG, Kemmann E. Sonographic assessment of endometrial pattern and thickness in patients treated with human menopausal gonadotropins. *Fertil Steril.* 1996;66:244-247.
142. Bustillo M, Krysa LW, Coulam CB. Uterine receptivity in an oocyte donation programme. *Hum Reprod.* 1995;10:442- 5.
143. Leibovitz Z, Grinin V, Rabia R, Degani S, Shapiro I, Tal J, Eibschitz I, Harrari O, Paltieli Y, Aharoni A, Zeevi J, Ohel G. Assessment of the endometrial receptivity for gestations in patient undergoing in vitro fertilization, using endometrial thickness and the endometrium-myometrium relative echogenicity coefficient. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999;143:194-9.
144. Yaman C, Ebner T, Sommergruber M, Polz W, Tews G. Role of three dimensional ultrasonographic measurement of endometrium volume as a predictor of pregnancy outcome in an IVF- ET program: A preliminary study. *Fertil Steril.* 2000;74:797- 801.
145. Ijland MM, Hoogland HJ, Dunselman GA, Lo CR, Evers JL. Endometrial wave direction switch and the outcome of in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1999;71:476- 81.

146. Fanchin R, Righini C, Ayoubi JM, Olivennes F, de Ziegler D, Frydman R. New look at endometrial echogenicity: Objective computer-assisted measurements predict endometrial receptivity in in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril*. 2000;74:274-81.
147. Contart P, Baruffi RL, Coelho J, Mauri AL, Petersen C, Franco Júnior JG. Power Doppler endometrial evaluation as a method for the prognosis of embryo implantation in an ICSI program. *J Assist Reprod Genet*. 2000;17:329-34.
148. Maugey-Laulom B, Commenges-Ducos M, Jullien V, Papaxanthos-Roche A, Scotet V, Commenges D. Endometrial vascularity and ongoing pregnancy after IVF. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002;104:137-43.
149. Zenke U, Chetkowski RJ. Transfer and uterine factors are the major recipient-related determinants of success with donor eggs. *Fertil Steril*. 2004;82:850-6.
150. Chien LW, Lee WS, Au HK, Tzeng CR. Assessment of changes in utero-ovarian arterial impedance during the peri-implantation period by Doppler sonography in women undergoing assisted reproduction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;23:496-500.
151. Chen MJ, Yang JH, Peng FH, Chen SU, Ho HN, Yang YS. Extended estrogen administration for women with thin endometrium in frozen-thawed in-vitro fertilization programs. *J Assist Reprod Genet*. 2006;23:337-42.
152. Yılmaz S, Sofuoğlu K, Delikara N, Çetinkaya T, Aziret MT, Yılmaz E. Endometrium kalınlığı ICSI sonrası gebeliğin belirlenmesinde prediktif midir? *Zeynep Kamil Tıp Bülteni* 2008;39(3):121-124.
153. Turnbull LW, Lesny P, and Killick SR. Assessment of uterine receptivity prior to embryo transfer: a review of currently available imaging modalities. *Hum Reprod Update*. 1995;1, 505-514.

154. Barker MA, Boehnlein LM, Kovacs P, Lindheim SR. Follicular and luteal phase endometrial thickness and echogenic pattern and pregnancy outcome in oocyte donation cycles. *J Assist Reprod Genet.* 2009; 26: 243–249.
155. Mittal S, Ghosh S, Goswami S, Chatterjee R, Chakravarty B. Significance of endometrial thickness and morphology prior to embryo transfer in an IVF program. . 18th annual meeting, Vienna. Abstract book. *Hum Reprod.* 2002;17:157.
156. Potlog-Nahari C, Catherino W, McKeeby J. A suboptimal endometrial pattern is associated with a reduced likelihood of pregnancy after a day 5 embryo transfer. *Fertil Steril.* 2005;83:235-7.
157. Li TC, Warren MA, and Cooke ID. Is the measurement of estradiol/progesterone ratios in the peri-implantation period of any value in predicting endometrial development? *Hum Reprod.* 1993;8:374–378.
158. Fanchin R, de Ziegler D, Taieb J, Olivennes F, Frydman R. Human chorionic gonadotropin administration does not increase plasma androgen levels in patients undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril.* 2000;73:275-9.
159. Kumbak B, Erden HF, Tosun S, et al. Outcome of assisted reproduction treatment in patients with endometrial thickness less than 7 mm. *Reprod Biomed Online.* 2009;18:79–84.
160. Aydin T, Kara M, Nurettin T. Relationship between endometrial thickness and in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection outcome. *Int J Fertil Steril.* 2013;7:29–34.
161. Oliveira JB, Baruffi RL, Maur AL, Petersen CG, Borges MC, Franco JG. Endometrial ultrasonography as a predictor of pregnancy in an in-vitro fertilization programme after ovarian stimulation and gonadotrophin-releasing hormone and gonadotrophins. *Hum Reprod.* 1997; 12, 25152–25518.

162. Bozdag G, Esinler I, Yarali H. The impact of endometrial thickness and texture on intracytoplasmic sperm injection outcome. *J Reprod Med.* 2009;5:303–311.
163. 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. *Fertil Steril.* 1999;71:147–9.
164. Kovacs P, Matyas S, Boda K, Kaali SG. The effect of endometrial thickness on IVF/ICSI outcome. *Hum Reprod.* 2003;11:2337–2341.
165. El-Toukhy T, Coomarasamy A, Khairy M, Sunkara K, Seed P, Khalaf Y, Braude P. The relationship between endometrial thickness and outcome of medicated frozen embryo replacement cycles. *Fertil Steril.* 2008;4:832–839.
166. Elnashar A, Afifi A, Donia O. Endometrial thickness and pregnancy rates in infertile couples undergoing AIH. *Benha MJ.* 1995;12:1-9.
167. Sundström P. Establishment of a successful pregnancy following in-vitro fertilization with an endometrial thickness of no more than 4 mm. *Hum Reprod.* 1998;13:1550–2.
168. Remohi J, Ardiles G, Garcia- Velasco JA, Gaitan P, Simon C, Pellicer A. Endometrial thickness and serum oestradiol concentrations as predictors of outcome in oocyte donation. *Hum Reprod.* 1997;12:2271- 6.
169. Check JH, Dietterich C, Check ML, Katz Y. Successful delivery despite conception with a maximal endometrial thickness of 4 mm. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2003;30:93– 4.
170. Gonen Y, Calderon M, Direnfeld M. and Abramovici H. The impact of sonographic assessment of the endometrium and meticulous hormonal monitoring during natural cycles in patients with failed donor artificial insemination. *J. Ultrasound Obstet Gynecol.* 1991;1, 122–126.

171. Shapiro H, Cowell C. and Casper RF. The use of vaginal ultrasound for monitoring endometrial preparation in a donor oocyte program. *Fertil Steril.*1993;59, 1055–1058.
172. 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. *Hum Reprod.* 1995;10, 919–922.
173. Wu Y, Gao X, Lu X, et al. Endometrial thickness affects the outcome of in vitro fertilization and embryo transfer in normal responders after GnRH antagonist administration. *Reprod Biol Endocrinol.* 2014;12:96. .
174. Al-Ghamdi A, Coskun S, Al-Hassan S, et al. The correlation between endometrial thickness and outcome of in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET) outcome. *Reprod Biol Endocrinol.* 2008;6:37.
175. Zhang X, Chen CH, Confino E, et al. Increased endometrial thickness is associated with improved treatment outcome for selected patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril.* 2005;83:336–40.
176. Quintero RB, Sharara FI, Milki AA: Successful pregnancies in the setting of exaggerated endometrial thickness. *Fertil Steril.*2004, 82:215–217.
177. Yakin K, Akarsu C, Kahraman S, Cycle lumping or—sampling a witches’ brew?, *Fertil Steril.* 2000;73:175.
178. Kuc P, Kuzcynska A, Topczewska M, Tadejko P, Kuczynski W. The dynamics of endometrial growth and the triple layer appearance in three different controlled ovarian hyperstimulation protocols and their influence on IVF outcomes. *Gynecol Endocrinol.* 2011;11:867–873.

179. Amir W, Micha B, Ariel H, Liat LG, Jehoshua D, Adrian S. Predicting factors for endometrial thickness during treatment with assisted reproductive technology. *Fertil Steril*.2007;4:799–804.
180. Richter KS, Bugge KR, Bromer JG, Levy MJ. Relationship between endometrial thickness and embryo implantation, based on 1294 cycles of in vitro fertilization with transfer of two blastocyst-stage embryos. *Fertil Steril*.2007;87:53–59.
181. Dechaud H, Bessueille E, Bousquet PJ, Reyftmann L, Hamamah S, Hedon B. Optimal timing of ultrasonographic and Doppler evaluation of uterine receptivity to implantation. *Reprod Biomed Online* .2008;3:368–375.
182. Rinaldi L, Lisi F, Floccari A, Lisi R, Pepe G, Fishel S. Endometrial thickness as a predictor of pregnancy after in-vitro fertilization but not after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod*. 1996;1, 15381–15541.
183. Aboulghar MM, Mansour RT, Al-Inany HG, Amin YM, Aboulghar MA, Abou-Setta AM, Serour CI. Three dimensional volume versus endometrial thickness measurement in prediction of IVF/ICSI outcome. *Middle East Fertil Soc J*. 2005;1:63–67.
184. Grant DE, McWilliams DO, Frattarelli JL. Changes in measured endometrial thickness predicting in vitro fertilization success. *Fertil Steril*. 2007;1:74–81.
185. Traub M, Arsdale A, Pal L, Jindal S, Santoro N. Endometrial thickness, Caucasian ethnicity, and age predict clinical pregnancy following fresh blastocyst embryo transfer: a retrospective cohort. *Reprod Biol Endocrinol*. 2009;7:33.
186. Singh N, Bahadur A, Mittal S, Malhotra N, Bhatt A. Predictive value of endometrial thickness, pattern and sub-endometrial blood flows on the day of hCG by 2D doppler in in-vitro fertilization cycles: A prospective clinical study from a tertiary care unit. *J Hum Reprod Sci*. 2011;4:29–33.

187. Imoedemhe DAG, Shaw RW, Kirkland A. and Chan R. Ultrasound measurement of endometrial thickness on different ovarian stimulation regimens during in vitro fertilization. *Hum Reprod.*1987;2, 545–547.
188. Li TC, Nutall L, Klentzeris L. and Cooke ID. How well does ultrasonographic measurement of endometrial thickness predict the results of histological dating? *Hum Reprod.*1992;7, 1–5.
189. Momeni M, Rahbar MH, Kovanci E. A meta-analysis of the relationship between endometrial thickness and outcome of in vitro fertilization cycles. *J Hum Reprod Sci.* 2011;4:130–7.
190. Rehman R, Fatima SS, Hussain M, et al. Effect of endometrial thickness on pregnancy outcome after intracytoplasmic sperm injection. *J Pak Med Assoc.* 2015;65:448–51.
191. Fang R, Cai L, Xiong F, Chen J, Yang W& Zhao X. The effect of endometrial thickness on the day of hCG administration on pregnancy outcome in the first fresh IVF/ICSI cycle. *Gynecol Endocrinol.*2016; 32(6): 473- 476.
192. Al-Sunaidi M. Role of endometrial thickness on intracytoplasmic sperm injection . *American Journal of Applied Sciences.* 2012; 9(4):553-556.
193. Check JH, Lurie D, Dietterich C, Callan C. and Baker A. Adverse effect of a homogenous hyperechogenic endometrial sonographic pattern, despite adequate endometrial thickness on pregnancy rates following in vitro fertilization. *Hum Reprod.*(1993a);8, 1293–1296.
194. Check JH, Nowroozi K, Choe L. and Dietterich C. Influence of endometrial thickness and echogenic patterns on pregnancy rates during in vitro fertilization. *Fertil Steril.*1991 ; 56, 1173–1175.

195. Check JH, Nowroozi K, Choe L, Lurie D. and Dietterich C. The effect of endometrial thickness and echo pattern on IVF outcome in donor oocyte–embryo transfer cycles. 40th Annual Meeting of the Pacific Coast Fertility Society 1992; Abstract 0-001.
196. Check JH, Nowroozi K, Choe L, Lurie D. and Dietterich C. The effect of endometrial thickness and echo pattern on in vitro fertilization outcome in a donor oocyte embryo transfer cycle. *Fertil Steril.*(1993b); 59, 72–75.
197. Sher G, Dodge S, Maassarani G, Knutzen V. et al. Management of suboptimal sonographic endometrial patterns in patients undergoing in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod.*1993;8, 347-349.
198. Isaacs JD, Wells CS, Williams DB, Odem RR, Gast MJ, Strickler RC. Endometrial thickness is a valid monitoring parameter in cycles of ovulation induction with menotropins alone. *Fertil Steril.* 1996;65:262-266.
199. Check JH, Dietterich C, Graziano V, Lurie D, Choe JK. Effect of maximal endometrial thickness on outcome after frozen embryo transfer. *Fertil Steril.*2004,81:1399- 400.
200. Reynolds K, Khoury J, Sosnowski J, Thie J, Hofmann G. Comparison of the effect of tamoxifen on endometrial thickness in women with thin endometrium (<7mm) undergoing ovulation induction with clomiphene citrate. *Fertil Steril.* 2010; 93: 2091–2093.
201. Gleicher N, Kim A, Michaeli T, Lee HJ, Shohat-Tal A, Barad DH. A pilot cohort study of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of unresponsive thin endometrium resistant to standard therapies. *Hum Reprod.* 2013; 28: 172–177.
202. Giannaris D, Zourla A, Chrelias C, Loghis C, Kassanos D. Ultrasound assessment of endometrial thickness: correlation with ovarian stimulation and pregnancy rates in IVF cycles. *Clin Exp Obstet Gynecol.*2008, 35:190–193.

203. Abdalla HI, AA Brooks, MR Johnson, A. Kirkland and A. Thomas et al. Endometrial thickness: A predictor of implantation in ovum recipients? *Hum Reprod.* 1994;9: 363-365.
204. Sakamoto C, Yoshimitso K, Nakamura G, Ootsuka H, Yoshida K. Sonographic study of the endometrial response to ovarian hormones in patients receiving ovarian stimulation. *Int J Gynaecol Obstet.* 1988; 27: 407–14.
205. Reuter KL, Cohen S, Furey L, Baker S, Sonographic appearance of the endometrium and ovaries during cycles stimulated with human menopausal gonadotropin, *J Reprod Med.* 1996; 41:509.
206. Shoham Z, Di Carlo C, Patel A, Conway GS, Jacobs HS, Is it possible to run a successful ovulation induction program based solely on ultrasound monitoring? The importance of endometrial measurements. *Fertil Steril.* 1991; 56:836.
207. Detti L, Yelian FD, Kruger ML, Diamond MP, Puscheck EE. Endometrial thickness dynamics and morphologic characteristics during pituitary downregulation with antagonists in assisted reproductive technology cycles. *J Ultrasound Med.* 2008; 27:1591–1596. [PubMed: 18946098].
208. Nahari CP, Catherno WH, Mckeeby JL, Wesley R, Segars JH: A suboptimal endometrial pattern is associated with a reduced likelihood of pregnancy after a day 5 embryo transfer. *Fertil Steril.* 2005, 83:235–237.
209. Askhenazi J, Yoeli R, Orvieto R, Dekel A, et al. The significance of increased endometrial thickness in assisted reproduction technology treatments. 18th annual meeting, Vienna. Abstract book. *Hum Reprod.* 2002;17:116.
210. Check H, Gandica R, Dietterich C, Lurie D. Evaluation of a nonhomogenous endometrial echo pattern in the midluteal phase as a potential factor associated with unexplained infertility. *Fertil Steril.* 2003;79;590-3.

211. Grunfeld L, Walker B, Bergh PA. et al. High resolution endovaginal ultrasonography of the endometrium: a noninvasive test for endometrial adequacy. *Obstet Gynecol.*1991; 78, 200–204.
212. Hock DL, Bohrer MK, Ananth CV, Kemmann E: Sonographic assessment of endometrial pattern and thickness in patients treated with clomiphene citrate, human menopausal gonadotropins, and intrauterine insemination. *Fertil Steril.* 1997;68:242-245.
213. Terriou P, Sapin C, Giorgetti C, Hans E, Spach JL, Roulier R: Embryo score is a better predictor of pregnancy than the number of transferred embryos or female age. *Fertil Steril.*2001;75(3):525–531.
214. Bernardini L, Alam V, Asch RH. and Balmaceda JP. Pregnancy and implantation rates in normal replacement versus stimulated cycles. *Hum Reprod.*1993; 8, 1938–1941.
215. Giorgetti C, Terriou P, Auquier P. et al. Embryo score to predict implantation after in-vitro fertilization, based on 957 single embryo transfers. *Hum Reprod.* 1995;10, 2427–2431.
216. Glujovsky D, Blake D, Farquha C, Bardach A. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Jul 11;(7):CD002118. doi: 10.1002/14651858.CD002118.pub4.
217. Heger A, Sator M, Pietrowski D. Endometrial receptivity and its predictive value for IVF/ICSI outcome. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2012;72(8):710-715.