



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI**

ENDOMETRİYAL SIVI SAPTANAN İNFERTİL OLGULARIN İN VİTRO FERTİLİZASYON (İVF) GEBELİK SONUÇLARI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Burcu TAŞ UZUN

Antalya, 2021



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI**

ENDOMETRİYAL SIVI SAPTANAN İNFERTİL OLGULARIN İN VİTRO FERTİLİZASYON (İVF) GEBELİK SONUÇLARI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Burcu TAŞ UZUN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mete ÇAĞLAR

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2021

TEŞEKKÜR

Tez yazım sürecim boyunca ve asistanlık eğitimim boyunca hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, bilgi, tecrübesi ve göstermiş olduğu sabrıyla bana çok şey katan, büyük emeğe sahip olan Tez Danışmanı Sayın Hocam Prof. Dr. Mete ÇAĞLAR başta olmak üzere Kadın Hastalıkları ve Doğum eğitimim süresince engin bilgi birikimi ve deneyimlerinden faydalandığım ve bana her zaman destek olan değerli hocalarım Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. İ. İnanc MENDİLCİOĞLU, Prof. Dr. Tayup ŞİMŞEK, Prof. Dr. Mehmet ŞİMŞEK, Prof. Dr. Abdullah BOZTOSUN, Prof. Dr. N. Utku DOĞAN, Doç. Dr. Mehmet SAKINCI, Doç. Dr. Şafak OLGAN, Doç. Dr. Cem Y. SANHAL, Doç. Dr. Selen DOĞAN, Doç. Dr. M. İlkin YERAL ve Dr. Öğr. Üyesi H. Aykut TUNCER'e sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Klinikte beraber çalıştığım, her zaman en içten samimiyetleri ile yanımda olduklarını hissettiren Dr. Ceyda KARADAĞ, Dr. Emine ŞEN BIÇAK ve tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin tüp bebek çalışanlarına, sevgili hemşirelerine, ebelerine, sekreterlerine, personellerine ve ameliyathane hemşiremiz Sebahat BAYAR'a,

Hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini eksik etmeyen, sabırla ve fedakarlıklarla beni yetiştiren, her zaman örnek aldığım, evlatları olmaktan gurur duyduğum annem Ferda TAŞ ve babam Ali TAŞ'a,

Bu zorlu süreçte benimle birlikte yorulan, her zaman desteği ile benim için sonsuz bir güç ve mutluluk kaynağı olan sevgili eşim Uz. Dr. Ruşen UZUN'a ve kızım İpek Ela'ya

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Burcu TAŞ UZUN
Şubat 2021, ANTALYA

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	vi
Tablolar Dizini	ix
Şekiller Dizini	x
Resimler Dizini	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İnfertilite	3
2.1.1. Tanımı, İnsidansı ve Epidemiyoloji	3
2.2. İnfertilite Nedenleri	4
2.2.1. Kadın İnfertilitesi ve Nedenleri	4
2.2.1.1. Ovulatuvar disfonksiyon	4
2.2.1.2. Tubal anormallikler ve pelvik adezyonlar	6
2.2.1.3. Uterin faktörler	8
2.2.2. Erkek İnfertilitesi ve Nedenleri	9
2.2.3. Açıklanamayan İnfertilite	9
2.3. İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi, Yaklaşım ve Tedavi	10
2.3.1 Anamnez	10
2.3.1.1. Kadın için anamnez	10
2.3.1.2. Erkek için anamnez	11
2.3.2. Fizik Muayene	11
2.3.3. Ultrasonografi	12
2.3.4. Laboratuvar İncelemeleri	12
2.3.5. Endometriyal Biyopsi	13
2.3.6. Histerosalpingografi	13
2.3.7. Laparoskopi ve Histeroskopi	14
2.3.8. Ovulatuvar Fonksiyonun Değerlendirilmesi	15
2.3.9. Serviksin Değerlendirilmesi	17
2.3.10. Over Rezerv Testleri	18

2.3.11. Bazal FSH, Östradiol Düzeyi	18
2.3.12. Klomifen Sitrat Challenge Test (CCCT)	18
2.3.13. İnhibin B	19
2.3.14. Anti-Müllerian Hormon (AMH)	19
2.3.15. Antral Follikül Sayımı ve Over Hacmi	19
2.3.16. Erkek Faktörünün Değerlendirilmesi	20
2.4. Yardımcı Üreme Teknikleri	21
2.4.1. İntrauterin İnseminasyon (IUI)	23
2.4.2. İn Vitro Fertilizasyon (IVF)	24
2.5. İnfertilitede Tedavi Seçenekleri	24
2.5.1. Doğal Siklus	24
2.5.2. Klomifen Sitrat ile Ovulasyon İndüksiyonu	24
2.5.3. Letrozol-Aromataz İnhibitörleri ile Ovulasyon İndüksiyonu	25
2.5.4. Klomifen Sitrat/Letrozole + Gonadotropin ile Ovulasyon İndüksiyonu	26
2.5.5. Uzun (Long) Protokol	27
2.5.6. Kısa (Flare) Protokol	29
2.5.7. Eksojen Gonadotropin + Antagonist Tedavisi	29
2.6. Tedavide Monitorizasyon	31
2.7. Ovulasyonun Tetiklenmesi	32
2.8. Oosit Toplanması (OPU)	32
2.9. Fertilizasyon ve Mikroenjeksiyon İşlemi	33
2.10. Ultrasonografi Kılavuzluğunda Embriyo Transferi	34
2.11. Krioprezervasyon	36
2.12. Endometrial Reseptivite ve İmplantasyon	37
2.12.1. Endometriyum Histolojisi ve İmplantasyona Hazırlık	39
2.12.2. İmplantasyon Penceresi	46
2.12.3. ART Siklusları ve İmplantasyon	49
2.12.4. Endometrial Reseptivite Penceresi ve Reseptivite (İmplantasyon) Belirteçleri	50
2.12.5. İmplantasyon Başarısızlığına Neden Olan Faktörler	55

3. GEREÇ VE YÖNTEM	62
3.1. İstatistiksel Veri Analiz Yöntemleri	62
4. BULGULAR	64
4.1. Hastaların Ölçümlerinin İncelenmesi	64
5. TARTIŞMA	76
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	81
7. ÖZET	82
8. ABSTRACT	84
9. KAYNAKLAR	86
10. EKLER	106
Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	106

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AFC	Antral Folikül Sayısı
AMH	Anti-Müllerian Hormon
ART	Yardımla Üreme Teknikleri
ASRM	American Society for Reproductive Medicine
CC	Klomifen sitrat
CCT	Klomifensitrat Testi
CL	Korpus luteum
DES	Dietilstilbestrol
DHEA-S	Dehidroepiandrosteron sülfat
E2	Estradiol
ESGE	European Society for Gynaecological Endoscopy
ESHRE	European Society of Human Reproduction Society
ET	Embriyo Transferi
FSH	Folikül Stimulan Hormon
G-CSF	Granülosit Colony Stimulan Faktör
GdA	Glikodelin-A
GIFT	Gamet İntra Fallopian Transfer
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
GnRH_a	Gonodotropin Releasing Hormone Agonisti
GnRH-ant	Gonadotropin Releasing Hormone Antagonisti
HCG	Humon Koryonik Gonadotropin
HMG	Human Menapozal Gonadotropin
HOXA-10	Homeobox A10
HSG	Histerosalpingografi
ICSI	İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu
IFN-γ	İnterferon-Gama
IGF 1-2	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1 ve 2
IgG	İmmunoglobulin G
IgM	İmmunoglobulin M
IL-1	İnterlökin 1

IL-11	İnterlökin 11
IL-6	İnterlökin 6
IU	İnternasyonal Ünite
IUI	İntrauterin İnseminasyon
IVF	İn vitro Fertilizasyon
KOH	Kontrollü Overyan Hiperstimülasyon
LH	Luteinizan Hormon
LIF	Lösemi İnhibitör Faktör
LS	Laparoskopi
MCSF	Makrofaj-Koloni Stimulan Faktör
MESA	Mikroskopik Epididimal Sperm Aspirasyonu
MII	Metafaz II
MLP	Mid-Luteal Progesteron
MUC-1	Müsin-1
n	Sayı No
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
OHSS	Ovaryen Hiperstimulasyon Sendromu
Oİ	Ovulasyon İndüksiyonu
OPU	Oocyte Pick-Up
PCT	Postkoital Test
PESA	Perkütan Epididimal Sperm Aspirasyonu
PG	Progesteron
PİD	Pelvik İnflamatuvar Hastalık
PKOS	Polikistik Over Sendromu
POY	Prematür Ovaryan Yetmezlik
SİS	Salin İnfüzyon Sonografi
SUZİ	Subzonal Sperm İnsemination
TESA	Testiküler Sperm Aspirasyonu
TESE	Testiküler Sperm Ekstraksiyonu
TGF-β1	Tümör Growth Faktör Beta 1
TMS	Total Motil Sperm Sayısı
TSH	Tiroid Stimulan Hormon

TVUSG	Transvajinal Ultrasonografi
u-FSH	Üriner FSH
WHO (DSÖ)	World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)
YÜT	Yardımla Üreme Teknikleri
ZIFT	Zygote İntra Fallopian Transfer
ZP	Zona Pellusida
α	Alfa
β	Beta
γ	Gamma
μ	Mikro



TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Semen analizi referans değerleri WHO 2010	20
2.2. Genel embriyo değerlendirmesi	35
4.1. Hastaların demografik ve siklus özelliklerinin incelenmesi	65
4.2. Hastaların klinik özellikleri	66
4.3. Hastaların siklus özellikleri	66
4.4. Endometriyal sıvı saptanan hasta grupları	66
4.5. Çalışma gruplarına göre hasta ölçümlerinin incelenmesi	68
4.6. Hasta özelliklerinin çalışma gruplarına göre incelenmesi	70
4.7. Hastaların siklus özelliklerinin ve gebelik oranlarının gruplara göre incelenmesi	71
4.8. İnfertilite nedenlerine göre gebelik sonuçları	71
4.9. Endometriyal sıvı saptanan hastaların H/S ve L/S sonuçlarının incelenmesi	72
4.10. Geçici ve persiste endometriyal sıvı saptanan gruplarda H/S ve L/S bulgularının incelenmesi	73
4.11. Persiste endometriyal sıvı saptanan hastaların histerosalpingografi (HSG) bulgularının H/S bulguları ile karşılaştırılması	74
4.12. Persiste endometriyal sıvı saptanan hastaların histerosalpingografi (HSG) bulgularının L/S bulguları ile karşılaştırılması	75

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Menstrüel siklustaki hormonal değişiklikler	15
2.2. Postkoital test (Sims-Huhner Testi) mikroskopik görünümü	17
2.3. Uterus histolojisi ve katmanları	40
2.4. Menstrual döngü	42
2.5. İmplantasyon	47
2.6. İmplantasyon aşamaları	48
2.7. İnsan endometriyal biyopsilerinin elektron mikroskobu fotomikrografları, normal adet döngüsünün (A) erken, (B) orta ve (C) geç luteal fazlarından alınmıştır Ölçek çubukları = 10 µm	50
2.8. İmplantasyon embriyo-endometrium diyalogu	52

RESİMLER DİZİNİ

<u>Resim</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Normal HSG bulgusu	14
2.2. İntrastoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI)	23
2.3. İntrauterin inseminasyon (IUI)	23
2.4. Oosit toplanması (OPU)	32
2.5. IVF ve ICSI işlemi	34
2.6. Embriyo transfer işlemi	35

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite, çiftlerin bir yıl süre ile korunmaksızın düzenli cinsel ilişkide (haftada iki-üç gün) bulunmalarına rağmen gebelik oluşmamasıdır. Üreme çağındaki çiftlerin %10-15'inde infertilite sorununa rastlanır. İnfertilitenin sıklığı ve nedenleri bir toplumdaki diğerine farklılık gösterir.

Yardımcı üreme tekniklerinin (YÜT) (Assisted Reproduction Techniques, ART) temel amacı, infertil çiftin sağlıklı bir bebek sahibi olmasıdır. In vitro fertilizasyon-embriyo transferi (IVF-ET) yardımcı üreme tekniklerinden en iyi bilinen ve en yaygın kullanılan gebelik şanslarını artıran bir yöntemdir.

İnvitro fertilizasyon (IVF), ekzojen gonadotropin preparatlarıyla kontrollü overyan hiperstimülasyon (KOH) uygulanması ve luteinize edici hormon (LH) benzeri etkiye sahip preparatlarla, uygun oosit maturasyonu sağlanması, transvajinal ultrasonografi (TV USG) altında oluşan foliküllerin aspirasyonu ve elde edilen oositlerin laboratuvar ortamında fertilizasyonu sonrası oluşan embriyo/embriyoların transservikal yoldan uterin kaviteye verilmesi olarak özetlenebilir (1).

Modern IVF'in kurucusu İngiliz bilim insanı Robert Geoffrey Edwards olarak kabul edilir. 1975 yılında Edwards ve Patrick Christopher Steptoe ilk IVF denemesini gerçekleştirdi, fakat bu dış gebelikle sonuçlandı. Edwards ve Steptoe'nun 32 başarısız embriyo denemesinin ardından ilk canlı IVF gebeliği 1978'de İngiltere'de gerçekleşmiştir. Yapılan tüm bu yenilikler ve gelişmeler günümüzde kullanılan yardımcı üreme tekniklerinin temelini oluşturmaktadır. IVF alanındaki gelişmelere baktığımızda;

- 1983: Embriyo dondurma çözme ardından ilk doğum gerçekleşti.
- 1984: Gamet Intrafallopian Transfer ardından ilk doğum gerçekleşti.
- 1986: Zigot Intrafallopian Transfer (ZIFT) ardından ilk doğum gerçekleşti.
- 1990: Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD) ardından ilk gebelik elde edildi.
- 1997: İlk blastokist transferi yapıldı.
- 2001: İlk embriyo transferi yapıldı.

- 2004: Dondurulmuş over dokusundan sağlanan embriyonun implantasyonu ile ilk gebelik elde edildi.

Yardımcı üreme teknikleri (YÜT) alanındaki tüm bu gelişmelere rağmen gebelik oranları istenilen düzeye ulaşamamış, transfer edilen embriyo başına düşen implantasyon oranı %15 gibi düşük seviyelerde kalmıştır (2). Bu süreç her basamağında çeşitli komplikasyon ve başarısızlığa açıktır.

Embriyo kalitesi ve uterin reseptivite implantasyon başarısızlığını etkileyen temel faktörler arasında sayılmaktadır (3). Endometriyal reseptivite, endometriyal biyopsiyle histolojik olarak, endometriyal protein ve sıvıların incelenmesiyle ya da ultrasonografik incelemeler ile değerlendirilebilir. Uterin kavite içinde endometriyal sıvı varlığı, submüköz myomlar, endometriyal polipler, intrauterin skar dokusu gibi intrauterin patolojilerin varlığı, hidrosalpenks gibi tubal faktörlerin varlığı implantasyonu olumsuz yönde etkileyerek İVF başarısını azaltır (4).

Çalışmamızda, İVF-ICSI/ET yapılan infertil çiftlerin dosyaları retrospektif olarak değerlendirilmiş olup, menstrüel siklusun 3. günü yapılan bazal ultrasonografide ve kontrollü ovaryan hiperstimülasyon takibi esnasında saptanan endometriyal sıvının implantasyon başarısızlığına sebep olup olmadığının, endometriyal sıvının hastaların gebelik sonuçlarını etkileyip etkilemediğinin ve endometriyal sıvıya neden olan etiyolojik faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnfertilite

2.1.1. Tanımı, İnsidansı ve Epidemiyolojisi

Dünya genelinde 186 milyondan fazla insan infertiliteden etkilenmektedir (5). İnfertilite, retrodüktif dönemdeki çiftlerin %10-15'inde görülürken, sağlıklı çiftlerde bir yıllık süre içinde %85-90'ından fazlasında gebelik görülmektedir. 30'lu yaşların sonunda ise infertilite görülme oranı ise %25 kadardır. Bu oran 40 yaşın üstünde daha da artmaktadır (6). İnfertiliteyi en büyük negatif yönde etkileyen faktör kadınların gebe kalma yaşının artmasıdır (6).

İnfertilite, 35 yaş altı kadınlarda 1 yıl içerisinde, 35 yaş ve üzeri kadınlarda ise 6 ay içerisinde hiçbir kontracepsiyon yöntemi kullanmaksızın, düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebe kalamama olarak tanımlanmıştır (7).

Fekundabilite bir menstrüel siklus içerisinde gebelik elde edebilme ihtimalidir. Fekundite ise bir menstrüel siklus içerisinde canlı doğum elde edebilme ihtimalidir (8). Doğurganlığı normal olan çiftlerde, siklus fekundabilitesi ortalama %20'dir ve cinsel ilişki zamanlaması dikkatli bir şekilde yapılırsa bile yaklaşık %35'i geçmemektedir. Bu nedenle çiftlerin karşılaştırma yapacakları değerin %100 değil %20-30 olduğunun farkına varmaları önem taşımaktadır.

İnfertilite kendi içinde primer ve sekonder diye iki alt gruba ayrılmaktadır. Primer kadın infertilitesi, infertilite kriterlerini karşılayan bir kadında, daha önceden hiç klinik gebelik tanısı konulmamış olmasıdır (9). Sekonder kadın infertilitesi ise, klinik olarak gebelik elde edilemeyen ancak daha önceden kimyasal olarak gebelik tanısı konmuş kadınlar için kullanılır (9).

Eğer bir kadının infertilite için bilinen ya da öngörülen bir risk faktörü varsa, kadın hastalıkları ve doğum uzmanı tarafından hızlıca değerlendirilmelidir (10). Bu risk faktörleri;

- Oligomenore veya amenoresi olanlar,
- Bilinen uterin, tubal veya peritoneal patolojisi olanlar,
- Evre 3 veya 4 endometriozis öyküsü olanlar,
- Bilinen erkek faktörü olan hastalar (11).

Ek olarak 40 yaşından büyük kadınlarda, daha acil değerlendirme ve tedavi gereklidir (12).

Erkek infertilitesi ise çiftlerin %40-50'sinde infertiliteye sebep olur (10). İnfertil çiftlerde, erkek infertilitesinin bu yüksek prevalansı göz önüne alındığında, bir kadın hastalıkları ve doğum uzmanı, erkek partnerin tıbbi öyküsünü yeteri kadar alabilmeli ve semen analizini değerlendirebilmelidir (10).

Açıklanamayan infertilite ise, infertil çiftlerin %30 kadarını etkilemektedir ve bu hastalarda ovulasyon disfonksiyonu, tubal patoloji, anormal semen analizi olmadığını görmek önemlidir (10).

2.2. İnfertilite Nedenleri

İnfertilite nedenlerinin erkek ve kadın olarak dağılımı konusunda net olarak tanımlar yapılamamıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 8500 çift ile yaptıkları çalışmada infertil olan çiftlerin %37'sinde kadın faktörünün, %8'inde erkek faktörünün, %35'inde hem erkek hem kadın faktörünün, %5'inde açıklanamayan infertilitenin, infertiliteye neden olduğunu bildirmişlerdir (13). Fakat DSÖ'nün yaptığı bu dağılım toplumun demografik ve çevresel faktörlerine bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir.

2.2.1. Kadın İnfertilitesi ve Nedenleri

Son yayınlanan 2019 ACOG (The American College of Obstetricians and Gynecologists) Committee Opinion'da Kadın infertilitesi kabaca uterin faktörler, ovaryan-ovulatuvar faktörler ve tubal faktörler olarak üç grupta ele alınmıştır.

2.2.1.1. Ovulatuvar disfonksiyon

İnfertil çiftlerin %15'inde ovulasyon bozukluğu vardır; kadına bağlı infertilitenin %40'ında ovulatuvar faktör vardır (14). İnfertil hastalarda ovulasyonun olup olmadığı mutlaka tespit edilmelidir. Ovulasyon, hipotalamus, hipofiz ve over aksının düzenli çalışmasıyla sağlanır. Üreme çağındaki kadınlarda normal menstrüel siklus uzunluğu 24 ile 38 gün arasında değişmektedir (15). Aylık regüler siklusu olan, premenstrüel dönemde meme hassasiyeti, dismenore gibi semptomu olan kadınlar tipik olarak ovulatuvarlardır (16). Ovulasyon bozuklukları genelde

irregüler menstrüel periyotlar (oligomenore) veya adet görememe (amenore) ile karakterizedir (15).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), anovulatuvar olguları endojen östrojen, prolaktin ve gonadotropin düzeylerine göre 4 gruba ayırmıştır.

a. WHO Grup 1; Hipogonadotropik hipogonadizmli ovulatuvar bozukluk

Bu gruptaki olgular anovulatuvar infertilitenin %5-10'unu oluştururlar. Östrojen seviyeleri düşüktür, progesteron çekilme kanaması görülmez ve genellikle amenoreiktirler. Prolaktin seviyeleri normaldir. FSH normal veya düşük olabilir. Hipotalamik gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) salınımının azalması veya hipofizin GnRH'a cevapsızlığı veya hipofizin hasar görmesi söz konusudur. Başlıca nedenleri; Fonksiyonel hipotalamik disfonksiyon (stres, kilo kaybı, aşırı egzersiz, anoreksia nervroza), izole GnRH salınım defekti (Kallman Sendromu), idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm, hipofiz tümörü ve hipofiz infarktı (Sheehan Sendromu)'dır (17).

b. WHO Grup 2; Normogonadotropik normogonadizmli ovulatuvar bozukluk

Anovulatuvar olguların %70-85'ini oluşturur. Serum FSH ve östrojen düzeyleri normaldir, serum LH düzeyleri ise normal veya yüksek olabilir. Progesteron çekilme kanaması vardır. Bu hastaların neredeyse hepsi PKOS (Polikistik Over Sendromu) olgularıdır. Reprodüktif yaştaki kadınların %4-6'sını etkiler (18). Özellikle oligomenoreik olan PKOS olgularında nadiren ovulasyon görülür (19,20).

c. WHO Grup 3; Hipergonadotropik hipogonadizmli ovulatuvar bozukluk

Anovulasyon infertil olguların %10-30'unu oluşturur. Gonadotropin düzeyleri yüksek, serum östrojen seviyeleri düşüktür. Primer nedenleri prematür ovaryen yetmezlik (idiopatik, radyoterapi/kemoterapiye sekonder, cerrahiye sekonder, genetik veya otoimmün yetmezlik sonucu olabilir) veya ovaryan rezistans sendromudur (folliküler form). Folliküler formun nedenleri; intraovaryan modülatör bozukluğu, azalmış gonadotropin reseptör aktivitesi, follikül uyarıcı hormon reseptör geninde defekt olabilir. Bunun yanında Turner Sendromu (45,X) ve androjen duyarsızlığı sendromu (46,XY) neden olabilir. Çoğu olgu amenoreik olup genellikle anovulasyon tedavisine cevap vermez. Bu olgulardaki tek tedavi yaklaşımı oosit bağışdır (19).

d. Hiperprolaktinemi ile seyreden ovulatuvar bozukluk

Oligomenoreik kadınlarda %15-20 oranında hiperprolaktinemi mevcuttur. İnfertiliteye neden olması GnRH salgısında azalmaya yol açarak hipogonadizm oluşturması şeklindedir. Vakaların çoğunda prolaktin salgısının supresyonu ile hipogonadizm tablosu geriler. Hastaların %40-50'sinde neden prolaktinomalardır. %30'unda neden tespit edilemez ve %3-5'inde primer hipotiroidi mevcuttur. Ayırıcı tanı için serum TSH düzeyi ölçülmelidir (21).

2.2.1.2. Tubal anormallikler ve pelvik adezyonlar

Tubal ve peritoneal faktörler infertil çiftlerin %30-35'inde görülmekte olup; kadın infertilitesinin de yaklaşık %40'ından sorumludur. Nedenleri geçirilmiş rüptüre apandisit, ektopik gebelik, septik abortus, pelvik tüberküloz, pelvik veya tubal cerrahi, pelvik inflamatuvar hastalık (PID) veya endometriozis sonrası gelişen peritubal-periovaryan adezyonlar; tubal harabiyet ve obstrüksiyonlardır (22,23).

Tubal faktörde sperm ile ovumun karşılaşmasına engel olan anatomik problemler vardır. Proksimal tubal tıkanıklıklarda spermin fertilizasyonun gerçekleşeceği tubanın ampulla bölgesine geçişinde; distal tıkanıklıklarda ise ovumun fimbria tarafından tutulması veya ampullaya transportunda problem vardır.

Şiddetli distal tubal obstrüksiyonlarda tubal sekresyonların lümende birikip tubal distansiyon oluşması ile hidrosalpenks gelişir ve tubal epitelde silya hasarı

oluşur. Hidrosalpinks sıvısının geriye kaçarak, embriyoya ve endometriuma toksik etkileri ile veya sıvının mekanik etkisi ile implantasyonu etkilediği düşünülmektedir. Zeyneloğlu ve arkadaşlarının retrospektif çalışmaları inceleyerek yaptığı meta-analizde gebelik oranlarının hidrosalpenks varlığında %50 azaldığı, spontan abortus oranının ise iki kat arttığı gösterilmiştir (24,25). Ayrıca hidrosalpenks varlığında IVF sonuçları da düşük olmaktadır (26,27).

Endometriozis fertil kadınlarda %3-10 oranlarında ve infertil kadınlarda da %25-40 oranlarında mevcuttur (28). Hastalığın şiddeti, evresi önemlidir. Overleri tutan endometriomaların ve ilerlemiş endometriozisin infertiliteye etkisi kesin iken; orta-hafif düzeyde hastalığın etkisi tartışmalıdır. Endometriotik lezyonların fibrozis ve proksimal tubal obstrüksiyon oluşturarak ovulasyon sonrası ovum yakalanmasını inhibe eden bozulmuş bir adneksiyel anatomiye neden olduğu düşünülmektedir (28,29). Yine bu lezyonlara yakın bölgelerde gelişen inflamatuvar yanıt sperm transportunu (30), tubal motiliteyi (31), oosit gelişimini (32) veya erken embriyogenezi (33) bozmaktadır. Endometriozisli kadınların endometriumlarında azalan endometriyal reseptiviteyle ilişkili immün hücre infiltrasyonunda artış gösterilmiştir (34). İleri evre endometriozisde konservatif cerrahiyi takiben IVF uygun tedavidir. Hastalarda yaş ve eşlik eden infertilite nedenleri düşünülerek tedavi planlanır (35).

İnfertil çiftlerde tubal açıklığın değerlendirilmesi için histerosalpingografi (HSG) ve laparoskopi birbirini tamamlayan iki tanı yöntemidir (36). Tubal faktörlerin tedavisi cerrahidir ancak yardımcı üreme tekniklerinin (YÜT) başarısı gittikçe arttığı için tubal faktör infertilitesinde cerrahi endikasyonları giderek azalmaktadır (37).

2.2.1.3. Uterin faktörler

Kadına ait infertilite nedenlerinden %2-5'ini oluşturmaktadır. Uterin patolojiler doğumsal uterin malformasyonlar, leiomyomlar, adenomyozis, intrauterin adezyonlar, kronik endometrit ve endometriyal poliplerdir. Embriyonun implantasyonunu engellemeleri dışında, 1.-2. trimester spontan gebelik kayıpları, preterm doğum, servikal yetersizlik, prezentasyon anomalileri ve intrauterin gelişme geriliği de yapabilirler. Tespit edilmeden IVF yapılan hastaların gebelik sonuçlarını olumsuz etkileyebilirler.

Daha önceden herhangi bir sebepten dolayı opere olmak, sonrasında uterusda skar dokusu gelişmesine neden olabilmektedir. Skar dokusunun myometrium ve endometriumu etkilemiş olması infertiliteye yol açabilmektedir. Sezaryen skar defekti, istmosel niş, divertikülüm veya poş olarak da adlandırılmaktadır. İlk defa 1968'de Poidevin tarafından uterin duvarda kama şeklinde defekt olarak tanımlanmıştır. Geçirilmiş sezaryen operasyonunun skarı olarak alt uterin segmentteki myometriumun hipoekoik alanı olarak tanımlanabilir. Sezaryen defektinin infertiliteye yol açabilmesi hastalar için büyük meseledir. Bu hastalarda poşa biriken menstrüel kanın servikal mukusu, sperm motilitesini ve implantasyonu etkileyerek infertiliteye neden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca istmoselde biriken menstrüel kanın kronik inflamatuvar bir çevre oluşturması da fertilitiyi etkileyebilmektedir (38). Semptomatik vakaların tedavisi vajinal prosedürle, histeroskopik cerrahi veya laparoskopik cerrahi ile mümkün olmaktadır.

Bir diğer uterin faktör ise açıklanamayan infertilitede de kısmen bahsedilen, endometriyal faktör içinde yer alan implantasyon yetersizliği ve endometriyal reseptivite anormallikleridir (37).

Uterin kavitenin değerlendirilmesinde dört temel yöntem vardır: histerosalpingografi (HSG), transvajinal ultrasonografi (TVUSG), salin histerosonografi ve histeroskopidir. Her birinin avantajı ve dezavantajı vardır ve hangisinin yapılacağı bireysel olarak hastaya göre seçilmelidir (35).

2.2.2. Erkek İnfertilitesi ve Nedenleri

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 (39). Çoğu erkekte doğru tanı ve tedavi durumunda tıbbi veya cerrahi müdahaleler ile düzeltilebilecek bir bozukluk mevcuttur.

Erkek infertilitesinde, etiyolojik faktörler pretestiküler, testiküler ve posttestiküler nedenler olarak gruplandırılmaktadır (40).

Pretestiküler nedenler testis kaynaklı bir patolojinin olmadığı ve primer spermatogenezin etkilendiği patolojilerdir. En sık endokrin nedenlere bağlı görülür. Testiküler nedenler ise testisin kendi dokusundan kaynaklanan (kriptoorşitizm, immotil silia sendromu, varikozel vb.) yine primer spermatogenezin etkilendiği patolojilerdir. Posttestiküler nedenler ise ejakulasyon disfonksiyonu veya obstrüksiyon bozukluğu yapan patolojilerdir.

2.2.3. Açıklanamayan İnfertilite

Açıklanamayan infertilite tanısı bir yıl düzenli cinsel ilişkiye rağmen çocuk sahibi olamayan çiftin, erkek ve kadın faktörü açısından temel infertilite değerlendirme sonuçlarının normal olması ile konulur. İnfertil çiftlerin %10 ila 30'unda açıklanamayan infertilite saptanmaktadır (41). Bu hastalarda siklus fekunditesi %2-4'tür. Hastaların tedavisindeki amaç siklus fekunditesini arttırmaya yöneliktir.

Açıklanamayan infertilitenin olası etyolojileri (42);

- ❖ Erken embriyonel implantasyonda defektif endometriyal reseptivite
- ❖ Anormal tubal siliyal aktivite
- ❖ Defektif ovum pick-up mekanizması
- ❖ Luteinize unrüptüre follikül sendromu
- ❖ Ek hormonal anormallikler, örnek. Luteal faz defekti
- ❖ Bozulmuş oosit ve/veya sperm fertilizasyon kapasitesi
- ❖ İmmünolojik faktörler
- ❖ Bozulmuş peritoneal makrofaj aktivitesi
- ❖ Bozulmuş peritoneal sıvı antioksidan fonksiyonu

Açıklanamayan infertilitede tedavi ampiriktir, neden olmadığı için aynı zamanda tek bir tedavi protokolü de bulunmamaktadır. Yöntemler değişmesine rağmen, temel strateji hepsinde aynıdır, doğru zamanda doğru yerde olağandan daha fazla sayıda sperm ve oositi bir araya getirmektir. Bu amaçla, en sık uygulanan tedaviler klomifen sitrat ve gonadotropinler ile ovaryan uyarım sonrası IUI veya IVF'tir.

2.3. İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi, Yaklaşım ve Tedavi

İnfertil çiftlere yaklaşımda ilk görüşme çok önemli olup, daha sonraki değerlendirme ve tedavinin temelini oluşturur. Çiftler beraber değerlendirilmeli, detaylı bir medikal, cerrahi ve jinekolojik öykü alınmalı, fizik muayene ve tetkiklerle değerlendirme tamamlanmalıdır.

2.3.1. Anamnez

2.3.1.1. Kadın için anamnez

Kadın infertilitesinin araştırılmasında öykü ve fizik muayene çok önemlidir. Öyküde dikkat edilmesi gereken konular; gravida, parite, gebelik sonuçları ve ilişkili komplikasyonlar, siklus uzunluğu ve özellikleri, dismenore varlığı ve şiddeti, yaş, infertilite süresi, koitus sıklığı (haftada 4'ten fazla ise yıllık gebe kalma oranı %83, haftada 1 veya daha az ise bu oran %16), geçirilmiş operasyonlar (özellikle pelvik operasyonlar), ovulatuvar problemlere yol açabilecek tiroid

hastalıkları, diabetes mellitus gibi sistemik hastalıklar ve galaktore, hirsutizm gibi semptomlara neden olabilecek endokrin bozukluklar, sigara, alkol veya diğer madde kullanımları, pelvik veya abdominal ağrı ve dispareni sorgulanmalıdır (43).

2.3.1.2. Erkek için anamnez

Düzenli korunmasız 1 yıllık cinsel ilişkiye rağmen gebelik oluşmuyorsa; erkek eşin değerlendirilmesi, kadının değerlendirilmesi ile aynı anda başlar. Eşi 35 yaşın üzerinde ve daha büyük olanlar (potansiyel infertilite risk faktörlerinin erken ve kesin saptanmasının önemli olduğu hastalar), fertilitelerini sorgulayacak nedeni olan, belirgin bir infertilite riski olan erkekler de daha erken klinik değerlendirme gerektirir. İnfertilite süresi, koitus sıklığı ve seksüel disfonksiyon, daha önceki değerlendirmeler ve infertilite tedavileri, çocukluk hastalıkları ve gelişim öyküsü, daha önceki cerrahi hikaye endikasyonları ve sonuçları, geçmişte geçirilmiş cinsel yolla bulaşan hastalıklar, çevresel toksinler ve ısı maruziyeti, kullanılan ilaçlar ve alerjiler, meslek, sigara ve ilaç bağımlılığı detaylı sorgulanmalıdır. Kriptorşidizm ve kabakulak orşiti hikayesi testiküler atrofi olasılığını düşündürür. Sekonder seksüel karakterlerin gelişim zamanı ve şekli klinikte endokrinopati düşündürebilir. Duktus obstrüksiyonu cinsel yolla bulaşan hastalıklar nedeniyle oluşabilir. Diyabetes mellitus (mesane boynunda regülasyon bozukluğu ve retrograd ejakülasyon) ve kistik fibrozis (vas deferensin konjenital yokluğu ile beraberlik gösterir) erkekte fertilitiyi azaltan hastalıklardır.

2.3.2. Fizik Muayene

Jinekolojik muayenede saptanacak organik veya anatomik bozukluklar infertilitenin açıklanmasında rol oynayabilir. Fizik ve jinekolojik muayene; kilo ve vücut kitle indeksi, tiroid muayenesi, meme muayenesi, artmış androjen bulguları, pelvik veya abdominal hassasiyet, organomegali veya kitle, vajinal veya servikal anormallik, sekresyonlar veya akıntı, adneksler veya cul-de-sac'da kitle hassasiyet veya nodularite araştırılarak yapılır. Pap smear testi ile serviks, premalign lezyonları açısından araştırılmalıdır. Hastanın infertilite tedavisi planlanırken tespit edilen vajinal enfeksiyonlar tedavi edilmelidir. Klamidyal enfeksiyonların,

yardımcı üreme tekniklerinde başarı şansını düşürdüğü ve erken gebelik kaybı riskini arttırdığı çalışmalarla gösterilmiştir (44).

2.3.3. Ultrasonografi

İnfertilite değerlendirilmesinde transvajinal ultrasonografi, uterus ve overlerin en yakın mesafeden görüntülenmesi için kullanılır. Uterus boyutları, pozisyonu, kontur düzeni ve myometriumun homojenitesi, eğer varsa myomatöz yapıların endometrium kavitesi ile ilişkisi ve boyutları incelenir. Endometrium kalınlığı, yapısı, siklusun fazı ile uyumu, intrakaviter patoloji (endometriyal polip, submuköz myom, endometriyal sıvı) varlığı değerlendirilir (45,46). Her iki adneksiyel alan, patoloji açısından görüntülenir. Overlerin yerleşimi, antral folliküllerin sayısı, kistik veya solid oluşumlar değerlendirilir. Erken proliferatif fazda yapılan transvajinal ultrasonografi ile overlerde gözlenen antral follikül sayısı, overlerin gonadotropinler ile uyarıldığında vereceği cevabı belirlemektedir. Pelvisin ultrasonografik incelenmesinde patoloji tespiti halinde, histereskopi ve laparoskopi gibi cerrahi işlemler gerekebilir.

2.3.4. Laboratuvar İncelemeleri

Hipotalamus-hipofiz-over aksının fonksiyonlarının değerlendirilmesi, over rezervinin taranması amacıyla menstrüel kanamanın 2.-3. gününde Folliküler Stimülan Hormon (FSH), Luteinizan Hormon (LH), östradiol (E2) ve inhibin B seviyeleri belirlenir. Ayrıca prolaktin, Tiroid Stimülan Hormon (TSH), serbest tiroksin (fT4) gibi aksın çalışmasına etkisi olabilecek hormon düzeyleri değerlendirilir. Antimüllerian Hormon (AMH) düzeyi menstruel siklus zamanından bağımsız olarak antral follikül sayısı hakkında bilgi verebilir. Hirsutizm saptanan olgularda Dihidroepiandrostenedion-sülfat (DHEA-S), serbest testosteron, 17-OH progesteron, androstenedion düzeyleri incelenir (47). Hematolojik testlerden kan grubu belirlenmeli ve tam kan sayımı yapılmalıdır. Mevcut enfeksiyon ve bağışıklığın önceden tanımlanması için; HbsAg, Anti-Hbs, Anti-HCV, AntiHIV, Rubella IgG (ve/veya IgM), Toksoplazma IgG (ve/veya IgM) gibi serolojik testler yapılmalıdır (47).

2.3.5. Endometriyal Biyopsi

Ovulasyon gerçekleşmesi sonucu korpus luteumdan (CL) salınan progesteron etkisi ile endometriumda sekretuar özellikler meydana gelir. Bu nedenle siklusun luteal fazında alınan endometriyal örnekte sekretuar endometriumun olması ovulasyon olduğunu gösterir (48). Anovulatuvar kadınlar her zaman folliküler fazdadır; endometriumları her zaman proliferatiftir ve sürekli östrojen uyarısına maruziyetle hiperplastik hale gelebilmektedir. İnvazivdir, rahatsızlık vericidir ve pahalıdır.

2.3.6. Histerosalpingografi

İnfertilite araştırmasının temel taşıını oluşturur. HSG, uterin kavitenin boyutu ve şekli, tubalar ve kontrast maddenin peritoneal dağılımı hakkında bilgi vermektedir.

HSG yapılması için en uygun zaman enfeksiyon riskini en aza indirmek, uterin kan ve pıhtının görüntüyü bozucu etkisinden kaçınmak ve işlemin konsepsiyon oluştuktan sonra yapılması olasılığını önlemek için, adet bitiminden hemen sonraki 2-5 günlük aralıktır. Serviksten girilerek uterus içerisine radyoopak bir maddenin verilmesi şeklinde yapılır. Opak madde buradan fallop tüplerine geçer. Fluoroskopi altında görüntüler kaydedilir. İki film alınması hastayı sadece 500 mRad radyasyona maruz bırakır. Normal uterin kavite, simetrik, üçgen şeklinde, kornual bölgede en geniş ve konturları düz bir yapıdadır.



Resim 2.1. Normal HSG bulgusu

2.3.7. Laparoskopi ve Histeroskopi

Tubal ve peritoneal hastalıkların tanısında “altın standart” laparoskopidir. Laparoskopi sırasında bütün pelvik organlar, subseröz ve intramural myomlar, peritubal ve periovaryan adhezyonlar ve endometriozis olup olmadığı görülür. HSG’deki anormal bulguların doğruluğunun saptanması için laparoskopi uygulanmalıdır. Laparoskopi sırasında metilen mavisi veya indigo karmen gibi bir boya maddesi serviksten verilip, fimbrial geçişine bakılarak tubal açıklık değerlendirilir (49).

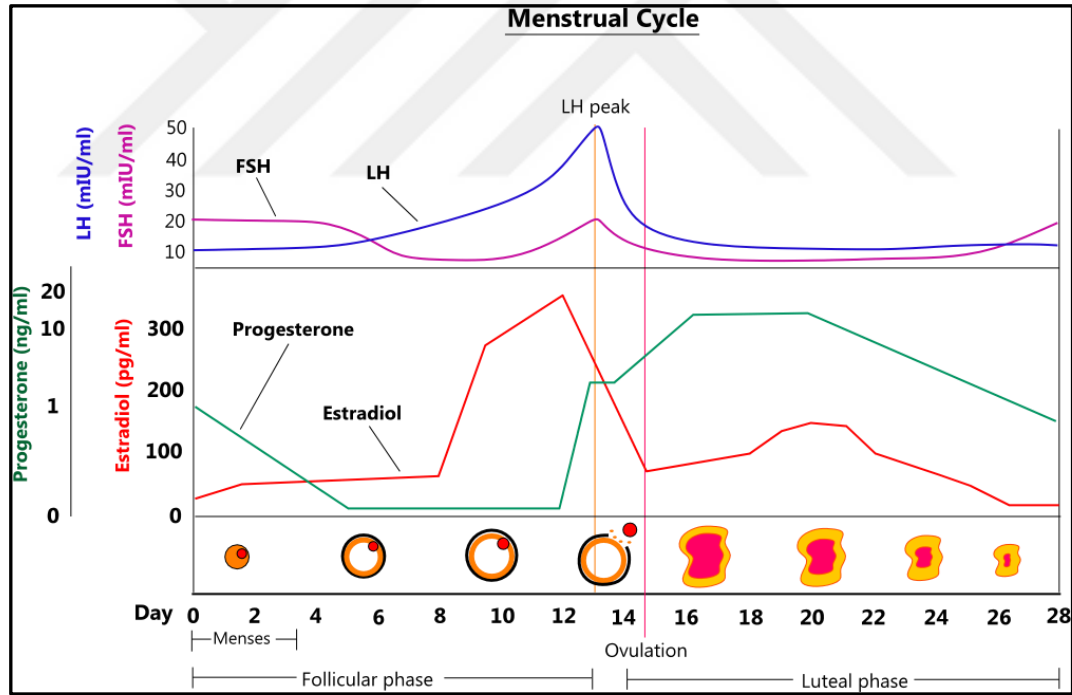
Histeroskopi fertiliteye olumsuz etkisi olan intrauterin patolojilerin tanı ve tedavisinde kesin sonuç veren bir yöntemdir. Submüköz myom, endometriyal polip, adezyon, septum gibi intrauterin anomaliler infertil çiftlerde %10-62 oranında saptanmaktadır. Bu patolojiler, endometriyal reseptiviteyi ve implantasyonu olumsuz etkilemektedir. Kavitedeki patolojilerden şüphelenildiğinde kavitenin net değerlendirilerek teşhisinde ve teşhis edilen patolojilerin tedavisinde altın standarttır (49). Histeroskopi ile servikal kanal ve uterin kavite diagnostik olarak değerlendirilebildiği gibi intraservikal ve intrauterin lezyonlar aynı seansta cerrahi olarak tedavi edilebilir.

2.3.8. Ovulatuvar Fonksiyonun Değerlendirilmesi

Kadına bağlı infertilitenin %30-40'ını oluşturur. İnfertil hastalarda ovulasyonun olup olmadığı mutlaka tespit edilmelidir. Ovulasyon, hipotalamus, hipofiz ve over aksının düzenli çalışmasıyla sağlanır. Bu aksın herhangi bir aşamasındaki bozukluk sonucu, anovulasyon oluşabilir.

Ovulasyonun tespitinde çeşitli yöntemler kullanılabilir.

- a) **Hikaye:** 21-35 günde bir düzenli adet görmek ve adet öncesi göğüslerde şişkinlik, hassasiyet, dismenore gibi premenstrüel ve menstrüel semptomların varlığı muhtemel ovulasyonun belirtileridir.
- b) **LH monitorizasyonu:** Ovulasyon LH (lütinizan hormon) yükselmeye başladıktan 34-36, LH pikinden 10-12 saat sonra gerçekleşir. Bu nedenle LH yükselmesinin tespiti ile ovulasyonun varlığı ortaya konabilir (50).



Şekil 2.1. Menstrüel siklustaki hormonal değişiklikler

- c) **Bazal vücut ısı ölçümü:** Normal vücut ısı 36,5°C civarında olup, preovulatuvar dönemde bu düzeydedir. Ovulasyondan sonra progesteron hormonu artar. Progesteronun termojenik etkisi sonucu, vücut ısısında 0,2-0,3 °C artış izlenir. Luteal fazda en az 10 gün süren artış vardır.

Yani menstruasyonun birinci ve ikinci dönemi arasında bifazik düzen söz konusudur. Eğer siklusta monofazik düzen varsa bu anovulasyonu, ısı artışında 10 günden daha kısa bir yükselme olduysa kesin tanı olmamakla beraber luteal faz yetersizliğini düşündürür.

d) Midluteal serum progesteron ölçümü: Ovulasyon sonrası korpus luteumun oluşmasıyla birlikte luteinize olan granuloza hücrelerinden progesteron salgılanır. Bu nedenle serum progesteron düzeyinin yükselmesi ovulasyonun indirek bir bulgusudur. Progesteron ölçümü sekresyonun pik yaptığı midluteal dönemde beklenen adet tarihinden yaklaşık 1 hafta önce yapılmalıdır (51). Serum progesteronunun 3 ng/ml nin üstünde olması ovulasyonun göstergesidir. Luteal faz yetmezliği tanısında ise ovulasyondan sonraki 5-9. günler arasında 3 kez progesteron ölçümü yapılır. 3 ölçümün toplamı 30 ng/ml ya da tek ölçümde 10 ng/ml ise luteal faz yetmezliği yoktur şeklinde değerlendirilir (52).

e) Endometriyal biyopsi: Beklenen menstruasyondan 2-3 gün önce alınır. Proliferatif endometriumun tespit edilmesi, anovulasyonu gösterir. Siklus gününe göre 2 gün veya daha fazla gecikme, luteal faz yetmezliğini düşündürür (51).

f) Ultrasonografik monitörizasyon: Seri ultrasonografik takip ile dominant folikül gelişimi ve ovulasyondan sonra folikülün gerilemesi izlenerek ovulasyon olup olmadığı saptanabilir. Menstruasyonun 3. günü TVUSG (trans vajinal ultrasonografi) ile overler ve overlerde antral foliküller değerlendirilmelidir. Siklusun 5-7. günü seçilen dominant folikül ovulasyona kadar 1-3 mm/gün büyüme gösterir. Ovulasyon genellikle folikül çapı 18-24 mm olduğunda gerçekleşir (53).

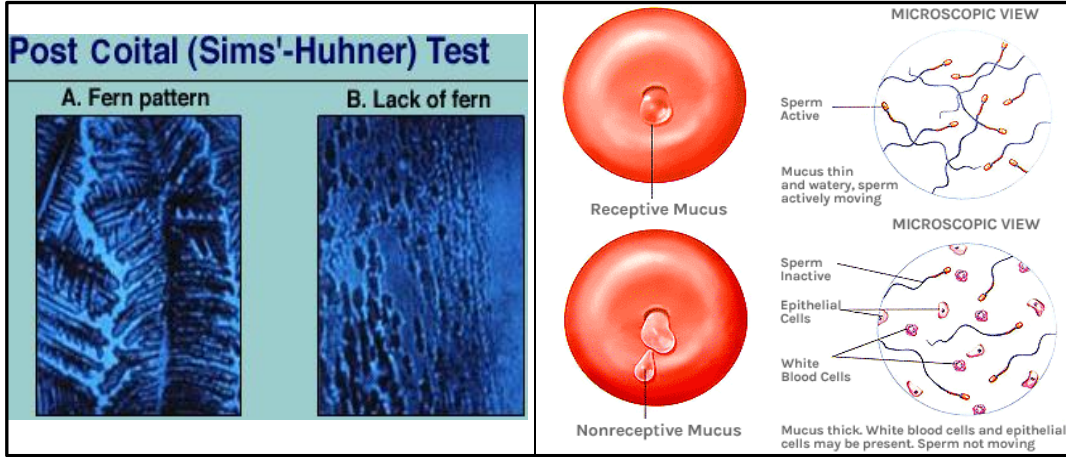
Ovulasyonun sonografik bulguları:

- Folikül kollabe olur, kenarları belirsizleşir.
- Cul-de-sac da serbest sıvı gözlenir.
- Folikülün internal ekojenitesinde artma izlenir.

2.3.9. Serviksin Değerlendirilmesi

Servikal mukus, vagina ve ejakülatın spermeleri yakalayarak diğer seminal proteinleri ayırır, anormal morfolojideki spermelerin geçişini engeller (54). Östrojen mukus üretimini arttırırken, progesteronu baskılar. Ovulasyona yakın servikal mukus miktarı artar, sulu, alkali yapıda ve hücreden fakir olur. Bu dönemde servikal mukusun, elastikiyeti, uzama özelliği artmıştır. Bu özellik Spinnbarkeit testi ile değerlendirilir. Ayrıca mukusun kalitesini gösteren ve östrojen etkisini yansıtan Fern testi pozitifdir.

Sims-Hühner testi olarak da bilinen postkoital test, infertilitede servikal faktörü belirleyen geleneksel bir metottur. Servikal mukus örnekleme (aspirasyon veya nasal polip forsepsiyile) beklenen ovulasyondan hemen önce (bir önceki siklustaki idrar LH salınımından), ilişkiden 2-12 saat sonra yapılmalıdır. PKT (postkoital test) ile mukusun mikroskopik-makroskopik incelemesi yapılır ve var olan spermelerin motilite ve sayısı belirlenir. PKT, ucuz ve kolay yapılabilen bir tetkik olmakla birlikte, testin yapılışında ve değerlendirilmesinde, kabul edilmiş bir standardizasyon yoktur. Yapılan çalışmalarda prognostik değerinin de düşük olduğu gösterilmiştir (55).



Şekil 2.2. Postkoital test (Sims-Huhner Testi) mikroskopik görünümü

2.3.10. Over Rezerv Testleri

Günümüzde azalmış over rezervinin genel olarak kabul edilmiş bir tanımı yoktur. Artan yaşla oosit sayısı ve kalitesi azalmasına rağmen aynı yaş kadınlar arasında doğurganlık anlamı olarak değişkenlik göstermektedir; bu durum göz önünde bulundurularak, doğurganlığı öngörmek veya infertil kadınlarda başarılı tedavi olasılığı ile ilgili prognostik bilgi sağlamak için birkaç yöntem tanımlanmıştır.

2.3.11. Bazal FSH, Östradiol Düzeyi

Menstrüel siklusun 3. günü bazal serum FSH ve E2 seviyelerinin tüm infertil hastalarda değerlendirilmesi gerekmektedir. FSH değeri ve FSH/LH oranı yükseldikçe IVF için maksimum E2 düzeyi, toplanan oosit sayısı, gebelik ve canlı doğum olasılığı azalmaktadır (56). Güncel testlerle 10 IU/l'den daha yüksek FSH düzeyleri (10-29 IU/l) stimülasyona kötü yanıtı ön görmede yüksek özgüllüğe sahiptir (57).

Erken folliküler fazda östradiol düzeyi de over rezervi hakkında bilgi verir. E2 seviyesinin <45 pg/ml olması beklenir. FSH gibi 3. günde E2 düzeyinin yüksek olması (80 pg/ml üzeri) düşük ovaryan cevabı öngörür (58). Erken E2 artışı aynı zamanda FSH değerini baskılayarak artmış değerleri maskeleyip over rezervi sonuçlarının yanlış değerlendirilmesine yol açabilir. Bu nedenle 3. gün her iki değerin yüksek olması over yanıtının kötü olacağının göstergesidir.

2.3.12. Klomifen Sitrat Challenge Test (CCCT)

Menstruasyonun 3. günü FSH ve E2 ölçümü yapılır. Takiben 5-9. günleri arasında 100 mg/gün klomifen sitrat verilir. FSH ve E2 ölçümü 10. günde tekrarlanır. Klomifen sitrat ile follikül gelişiminin uyarılmasına cevap olarak follikülden E2 salgılanması beklenir. Artan E2'nin, FSH'yı baskılayarak artışını engellemesi gerekmektedir. 10. günde FSH'nın bazal değerlere göre artması veya E2 değerinde anlamlı yükseliş olmaması over rezervinin düşük olduğu şeklinde değerlendirilir. 3. ve 10. gün FSH değerinin toplamı 26 IU/L ve üzeri ise veya tek başına 10. gün FSH değeri >12 IU/L ise over rezervinin azaldığını düşündürür (59).

2.3.13. İnhibin B

Overde granuloza ve teka hücrelerinden salgılanan, primer olarak görevi FSH salgılanmasını inhibe etmek olan hormondur. İlerleyen yaş ve azalan over rezervi ile paralel olarak inhibin-B seviyesi azalır. 45 pg/ml altında saptanan olgularda gebelik oranlarının düşük, tedavi iptal riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir (60).

2.3.14. Anti-Müllerian Hormon (AMH)

AMH, preantral ve erken antral foliküllerin granuloza hücrelerinden salınan TGF-beta ailesinin bir üyesidir. Erken folikül gelişiminde görev alır. Serum düzeyleri primordial folikül havuzu hakkında bilgi verir. AMH preantral ve küçük antral foliküllerden köken aldığı için, düzeyleri gonadotropinlerden bağımsızdır ve sikluslar sırasında ve arasında az değişkenlik göstermektedir (61). Artan yaşla birlikte primordial folikül rezervinde azalmaya bağlı olarak serum düzeyleri düşer ve menopoza birlikte serumda tesbit edilemez duruma gelir. NICE kılavuzunda, AMH değeri >3.5 ng/mL üzerinde olması, stimülasyona artmış over cevabını belirtirken, < 0.75 ng/mL düşük yanıtı öngörmektedir şeklinde belirtilmiştir (62). Düşük AMH düzeyleri ovaryan stimülasyona kötü yanıt ve düşük sayıda oosit, embriyo elde edilmesi ve düşük gebelik oranları ile ilişkili bulunmuştur.

2.3.15. Antral Follikül Sayımı ve Over Hacmi

Over fonksiyonlarının gerilemeye başlaması ile birlikte, erken folliküler fazda ultrasonografik olarak tanımlanabilen 2-10 mm arasındaki antral folliküllerin sayısındaki azalma, FSH konsantrasyonlarındaki artıştan daha önce ortaya çıkabilir. Tomas ve ark. ovaryan stimülasyon öncesi follikül sayısı ile over volümünün korele olduğunu bildirmişlerdir (63). Ultrasonografi ile antral folliküllerin sayımı, IVF programlarında toplanacak oositlerin sayısının tahmininde yardımcı olabilir. Foliküllerin en uzun eksenleri olmak kaydıyla birbirine dik iki eksenin ölçümü yapılır ve ortalaması alınır; 2-10 mm olan foliküller sayılır. Her iki overde toplam 15 ve üzeri antral follikül varsa bu overler uyarıya iyi cevap vermekte, her iki overde toplam 5 veya daha az follikül varsa over cevabı kötü olmaktadır (64). Ayrıca stimüle olmamış over hacminin 3 cm³'ten küçük olması olumsuz prognostik faktördür.

2.3.16. Erkek Faktörünün Değerlendirilmesi

İnfertil çiftin ortak değerlendirilmesi erkeğin tıbbi hikayesi ve sperm analizi ile başlamaktadır. Erkek infertilitesi değerlendirilirken tıbbi ve üreme öyküsü, bir ürolog ya da bu konuda uzman kişi tarafından yapılmış fizik muayene ve en azından iki semen analizi gereklidir. Sonuca göre infertilitenin etyolojisine göre ek testler istenebilir. Bu testleri; ek semen analizi, endokrin değerlendirme, postejakulatuar idrar analizi, ultrasonografi, semen ve spermle ilgili özel testler ve genetik tarama olarak sayabiliriz.

Erkek fertilizasyon potansiyelinin araştırılmasındaki ilk adım semen analizi olmalıdır (65). Semen örneği en az 2, en fazla 7 günlük cinsel perhiz sonrası tercihen mastürbasyon yöntemi ile alınır. Semen örneği en fazla 1 saat içerisinde incelenmelidir. İlk sperm örneği normal sınırlarda ise test tekrarlanmaz; aksi takdirde 6-12 hafta sonra ikinci bir örnek alınmalıdır (66). Semen analizi, volüm, pH, motilitesi, sperm konsantrasyonu, viabilitesi ve morfolojisi parametrelerini değerlendirir. Parametrelerin referans değerleri için WHO kriterleri esas alınmaktadır (Tablo 2.1) (67).

Tablo 2.1. Semen analizi referans değerleri WHO 2010

Parametre	Alt referans değeri
Hacmi (ml)	1,5 (1,4-1,7)
Sperm sayısı (10⁶/ejakulat)	39 (33-46)
Konsantrasyonu (10⁶/ml)	15 (12-16)
Toplam motilite (%)	40 (38-42)
İleriye doğru hareketlilik (%)	32 (31-34)
Vitalite (canlı sperm, %)	58 (55-63)
Morfolojisi (normal formlar, %)	4 (3,0-4,0)
Uzlaşılan diğer eşik değerler	
pH	≥7,2
Peroksidaz pozitif lökositler (10 ⁶ /ml)	<1,0
MAR testi (partiküllere bağlı hareketli sperm, %)	<50
İmmunobead test (boncukların bağlandığı hareketli sperm, %)	<50
Seminal früktoz (μmol/ejakulat)	≥13

Bazı semen değişkenleri için terminoloji şu şekildedir.

- ❖ Normozoospermi: Referans değerlerle tanımlanan normal ejakülat
- ❖ Oligozospermi: Referans değerden düşük sperm konsantrasyonu
- ❖ Astenozospermi: Hareketlilik için referans değerden daha düşük değer
- ❖ Teratozospermi: Morfoloji için referans değerden daha düşük değer
- ❖ Azospermi: Ejakülatta hiç spermin bulunmaması
- ❖ Aspermi: Hiç ejakülat elde edilememesi

Erkeklerde sperm bozukluklarının nedenlerinden biri genetik bozukluklardır. Klinefelter sendromu en sık görülen genetik hastalıktır. Sperm sayısı <5 milyon/ml olan hastalara karyotip analizi yapılmalıdır (68). Erkeklerde ayrıca FSH, testosteron, prolaktin ve tiroid hormon düzeylerine de bakılmalıdır. Bu hormon düzeyleri sperm yapımını etkilemektedir.

Ejekulasyon olmaması (aspermi) veya ejakulat hacminin azlığı; retrograd ejakulasyonu, ejakulatuar kanal tıkanıklığını, hipogonadizmi veya konjenital bilateral vas deferens agenezisini akla getirir (69). Tıkanıklığa bağlı azospermi olgularında epididimal sperm aspirasyonu (MESA), testiküler sperm ekstraksiyonu (TESA) veya aspirasyonu (TESE) kullanılır (70).

2.4. Yardımcı Üreme Teknikleri

Yardımcı üreme teknikleri, overden ovulasyonun sağlanmasını veya oositlerin elde edilmesini, ejakülatın ya da cerrahi yollarla alınan spermilerin oositler ile bir araya getirilmesini, eğer laboratuvar ortamında embriyolar elde edilmiş ise uterin kaviteye transferini sağlayan bir tedavi sürecidir.

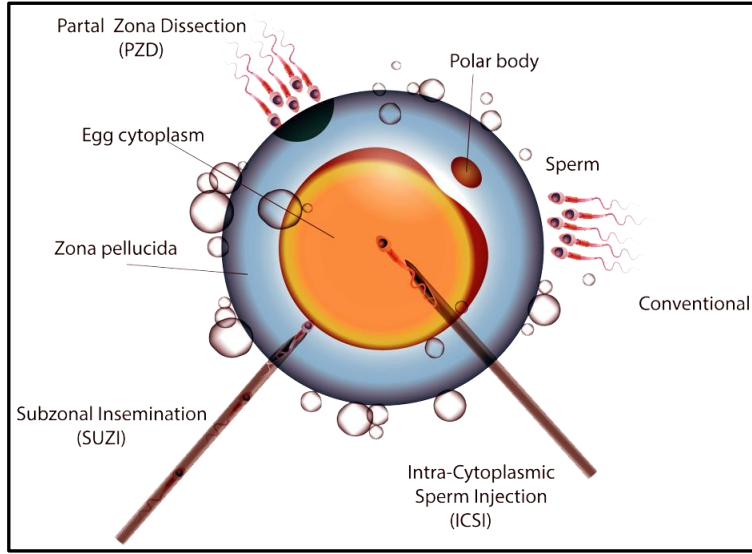
İVF ve ICSI yardımıla üreme tekniklerinin en sık kullanılan yöntemleridir. Bunun dışındaki teknikler ise gamet intrafallopian transfer (GIFT), zigot intrafallopian transfer (ZIFT), parsiyel zona diseksiyonu (PZD), subzonalinseminasyon (SUZI), tubal embriyo transferi (TET), peritoneal oosit sperm transferi (POST)'dur. Erkek faktör nedenli olan hastalar da tercih edilen yöntem ise ICSI (bir spermatozoanın oosit içerisine enjeksiyonu)'dir (71).

Bazı yardımcı üreme tekniklerinden kısaca bahsedecek olursak:

- **IVF-ET:** Çeşitli ajanlarla ovulasyon indüksiyonunu takiben oositlerin alınması, laboratuvarında fertilizasyonunu takiben oluşan embriyonun uterusu transservikal yerleştirilmesi işlemidir (72).
- **GIFT:** İlk olarak 1984 yılında tanımlanmıştır. Başlangıçta tubal patolojinin olmadığı, açıklanamayan ve erkek infertilitesinde tercih edilmiştir. Bu yöntemde toplanan oositler ve spermier bir araya getirilip laparoskopik olarak tuba uterinanın ampuller bölgesine transfer edilir (73).
- **ZIFT:** Chen tarafından 1986 yılında önerilmiş bir tekniktir. Bu teknikte zigot tuba uterinalara transfer edilir (72).

Şiddetli erkek infertilitesinde yukarıda sayılan yöntemler yetersiz kalmıştır. Şiddetli erkek infertilitesinde ve konvansiyonel IVF uygulamalarında sonuç alınamayan durumlarda kullanılmak üzere mikromanüplasyon teknikleri şunlardır:

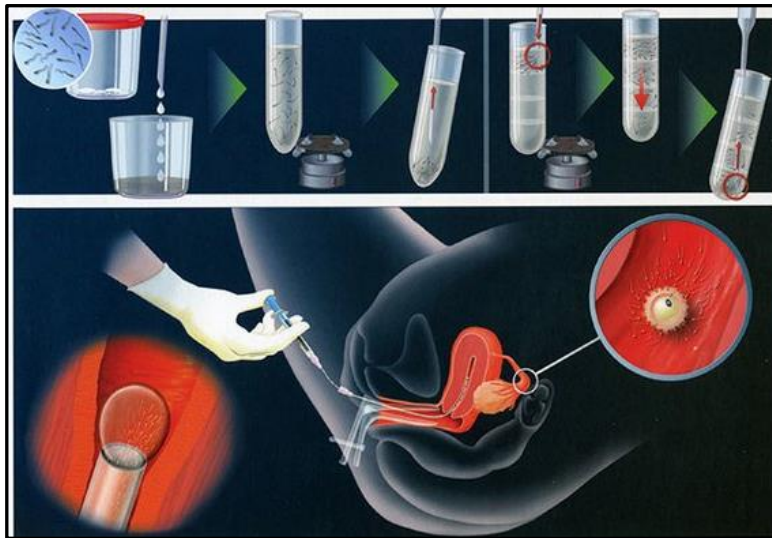
- **PDZ:** Spermin oosite ulaşabilmesi için zona pellicudada spermin geçebileceği bir açıklık oluşturulduktan sonra oositin insemine edilmesidir (74).
- **SUZI:** Spermierin zona pellicuda bariyerini aşarak direk olarak perivitellin aralığa bırakılmasıdır (74).
- **ICSI:** ICSI, erkekten kaynaklanan infertiliteyi tedavide uygulanan en güçlü tekniktir. Tek bir spermin çok ince bir pipet yardımıyla oosit sitoplazmasına enjekte edilmesidir (75). Böylece kapasitasyon, hiperaktivasyon, zona pellusida (ZP) ve oolemmannın tanınması ve geçilmesi safhaları atlanmış olur. ICSI işleminde haploid kromozoma sahip, 1. polar cisimciği gözlenebilen metafaz 2 (MII) oositler kullanılır. MII oosit, 1. mayoz bölünmeyi tamamlayan ve 2. mayoz bölünmenin MII evresine kadar gelişimini sürdüren oositir.



Resim 2.2. İntrastoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI)

2.4.1. İntrauterin İnseminasyon (IUI)

İntrauterin inseminasyon infertilite tedavisinde yıllardır yaygın biçimde kullanılan bir metoddur. IUI, spermatozoanın direkt olarak uterus kavitesine aktarılması demektir (76). Düşük sperm sayısı, zayıf motilite, zayıf penetrasyon yeteneği ve servikal immünite bozukluklarında daha fazla motil spermin fertilizasyon sahasına ulaşmasını sağlar. Yöntem ovulasyon zamanlaması yapılarak poliklinik koşullarında uygulanabilir. Gebelik şansını artırmak amacıyla IUI genellikle, kadında ovulasyon indüksiyonu tedavisinin uygulanması ile beraber gerçekleştirilir. Gebelik şansı, her IUI siklusu için yaklaşık %10'dur.



Resim 2.3. İntrauterin inseminasyon (IUI)

2.4.2. İn Vitro Fertilizasyon (IVF)

IVF; kontrollü ovaryan stimülasyon sağlamak için ekzojen gonadotropin verilerek oluşturulan oositlerin, USG eşliğinde toplanması, laboratuvar ortamında fertilize edilerek, vaginal yoldan endometriyal kaviteye transfer edilmesi işlemidir. IVF, ilk olarak tubal faktör infertilitesi olan hastalar için kullanılmış, ancak günümüzde infertilitenin hemen her sebebinde kullanılmaya başlanmıştır.

İn vitro fertilizasyon (IVF) endikasyonları:

- ❖ Tubal faktör infertilitesi (%9)
- ❖ Endometriozis (%5)
- ❖ Erkek faktör infertilitesi (%18)
- ❖ Ovulasyon bozukluğu (%7)
- ❖ Açıklanamayan infertilite (%12)
- ❖ Ovaryan yetmezlik (%10)
- ❖ Uterin faktör (%1)
- ❖ Diğer nedenler (%8) olarak sınıflandırılabilir (77).

2.5. İnfertilitede Tedavi Seçenekleri

2.5.1. Doğal Siklus

İlk IVF gebeliği, uyarılmamış doğal siklustan toplanan oosit ile elde edilmiştir (78). Doğal siklusta bir oosit toplandığı ve tek bir embriyo oluştuğu için siklus başına gebelik oluşma şansı düşüktür. En büyük dezavantajı, erken LH yükselmesine bağlı ovulyasyonun gerçekleşmemesidir ki bu durum siklus iptaline neden olmaktadır. Siklus iptal oranları yüksektir (%25-75) (79). Doğal sikluslar, ovaryan stimülasyona zayıf cevap veren hastalarda (1-2 folikül ile) ya da her çeşit gonadotropin kullanılmasının sakıncalı olabileceği hasta gruplarında (kanseri hastaları) kullanılır.

2.5.2. Klomifen Sitrat ile Ovulasyon İndüksiyonu

Klomifen sitrat; oral uygulanan bir nonstereoid/ antiöstrojenik ajandır. Seçilmiş hastalarda, uygulama kolaylığı ve ucuz oluşu nedeniyle ilk basamak ovulasyon indüksiyonunda yer almaktadır. Selektif bir östrojen reseptör

modulatorüdür. Agonist/antagonist etkileri vardır (80). Ovulasyon induksiyonunda kullanılan dozlarda hipotalamus ve hipofizdeki östrojen reseptörlerine bağlanarak antiöstrojenik etki gösterir. Klomifen sitrat östrojen reseptörlerine saatler yerine haftalarca bağlandığından, östrojen reseptörlerinde down regülasyon oluşturur. Hipotalamus ve hipofiz dolaşımdaki östrojeni algılayamayacağından, GnRH amplitüdü artar, sonuçta hipofizden daha fazla FSH salgılanır. Klomifen sitrat hipergonadotropik hipogonadizmde etkisizdir. Ek olarak hipogonadotropik hastalarda da sıklıkla etkisizdir. Özellikle oligo/ anovulatuvar PCOS'lu hastaların ovulasyon indüksiyonunda ilk basamakta uygulanır. 6 siklus üzerinde kullanımı önerilmemektedir. Genellikle PCOS'lu anovulatuvar kadınlarda günlük 100-150 mg. CC dozlarında 3 siklusa ovulasyon elde edilememişse CC'ye rezistan kabul edilir (81).

Klomifen sitrat, IVF sikluslarında nadiren tek ilaç olarak kullanılmaktadır. Klomifen sitrat tedavisi siklusun 2-5. günlerinden itibaren 5-7 gün süreyle günlük 50- 150 mg olarak kullanılır. Tedavi bitimini izleyen 5-10. günler arasında dominant follikül gelişimi takip edilir. Dominant follikül gelişiyor ancak ovulasyon olmuyor ise hCG ile ovulasyon tetiklenebilir. Başlangıç dozu follikül gelişimi için yetersiz ise diğer siklusa doz 50 mg arttırılır. Maksimum doz 250 mg/gün'dür. Ancak 150 mg/gün dozundan yüksek dozlarda gebelik oranlarında artış gösterilememiştir. Siklus iptali oranları doğal siklus ile karşılaştırılma yapıldığında daha düşüktür. Toplanan oosit sayısı, transfer edilen embriyo ve gebelik oranları ise daha yüksektir (82).

2.5.3. Letrozol-Aromataz İnhibitörleri ile Ovulasyon İndüksiyonu

Aromataz, östrojenlerin üretiminde hız sınırlayıcı aşamayı katalize eden bir mikrozomal sitokrom P450 hemoprotein içeren enzimdir. Bu aşamalar sırasıyla androstenedion ve testosteronun sırasıyla üç hidroksilasyon aşaması ile estron ve estradiole dönüştürülmesidir.

Aromataz inhibitörleri polikistik over sendromu (PKOS) gibi anovulatuvar infertilite olan hastaların tedavisinde ve kontrollü ovaryan hiperstimülasyon (KOH) için kullanılabilir.

Letrozol ve anastrozol, güçlü, geri dönüşümlü, kompetatif, nonsteroidal aromataz inhibitörleri olan triazol (antifungal) türevleridir. Aromataz enzimini inhibe ederek dokulardaki östrojen biyosentezini azaltırlar. Kломifen sitrat, östrojenin santral etkisini azaltıp FSH salgısını arttırırken aromataz inhibitörleri bu etkiyi periferik östrojen sentezini azaltarak yaparlar.

Letrozol, PKOS'lu kadınlarda ovulasyon indüksiyonu için tercih edilen ilaç olarak kabul edilmektedir. Alternatif olarak kullanılan metformin ile kломifen sitrat, bu popülasyon için ilk sıradaki ilaç olmuştur. Bununla birlikte hem kломifen hem de metformin canlı doğum oranları için letrozolden daha az etkili görünmektedir (81).

Kломifen sitrata göre avantajları; teorik olarak çoğul gebelik riskini azaltması, yüksek dozlarda monofoliküler gelişim, daha kısa yarı ömür, periferik östrojen reseptör blokajı yapmaması nedeniyle endometrium üzerinde doğrudan antiöstrojenik yan etkisini olmamasıdır.

Letrozol reçetelendiğinde, başlangıç dozu 2,5 mg/gün, spontan menstürel kanama veya progestin kaynaklı kanamayı takiben 3 ila 7 günler kullanılır. Ovulasyon meydana gelmezse, doz 5 mg/güne, maksimum 7,5 mg/güne kadar yükseltilebilir. Yüksek dozların (7,5 mg), kломifen sitrat ile görülene benzer endometriyumun incilmesi ile ilişkili olduğu görülmektedir (83).

2.5.4. Kломifen Sitrat/Letrozole + Gonadotropin ile Ovulasyon İndüksiyonu

Gonadotropinler IVF sikluslarında kontrollü overyan stimülasyonda en yaygın kullanılan ilaçlardır. Bununla birlikte invaziv, pahalı ve yüksek overyan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) riski ile ilişkilidir. Bu yüzden son zamanlarda, enjeksiyon yükünü azaltmak, düşük maliyetli yaygın olarak temin edilebilen östrojen reseptör modülatörü olan kломifen sitrat kullanımına ilgi artmıştır. Bu tedavi rejiminde tek başına kломifen sitrat tedavisine oranla daha fazla sayıda embriyo elde edilmektedir (84). Çok kullanılmamasının nedeni total reproduktif potansiyelinin az olmasıdır. Erken LH yükselmesini engellemek için GnRH antagonisti de tedaviye eklenebilir.

2.5.5. Uzun (Long) Protokol

Bu protokolde, uzun etkili GnRH agonisti ile down regülasyon sonrası ekzojen gonadotropin uygulaması yapılmaktadır.

Uzun etkili GnRH agonistlerinin kullanımı ile yardımcı üreme tekniklerinde endojen hipofizer gonadotropin stimülasyonu baskılanmış ve erken LH salınımı engellenmiştir. Bir önceki siklusun mid-luteal döneminde başlanan GnRH analogu ile hipofizer down regülasyon oluşturulur. Overlerin baskılanmasını takiben gonadotropin uyarısı ile follikül gelişimi sağlanır. Böylece senkron follikül gelişimi uyarılırken, LH'nın erken ve kontrolsüz yükselişi engellenir (85).

Kullanılan GnRH agonistleri

- ❖ Leuprolid asetat, subkutan uygulanır,
- ❖ Nafarelin asetat, intranasal uygulanır,
- ❖ Buserelin asetat, subkutan / intranasal uygulanır,
- ❖ Triptorelin asetat, subkutan uygulanır.

Genellikle adetın 21. günü başlanır, en az 14 gün süreyle GnRH analogu uygulanır. Takip eden menstruasyonun 1-3. günlerinde yapılan ultrasonografi kontrolünde 10 mm'den büyük follikül yoksa ve E2 düzeyi 50 pg/ml altında ise hipofizer desensitizasyonun tamamlandığı düşünülür. Ayrıca endometriumun 5 mm'den ince olması ve kanamanın başlaması down regülasyonu doğrulayan ilave bulgulardır. Bu süreçte GnRH analoguna ara vermeden kanamanın 3. günü tedaviye gonadotropin eklenir. Hastanın yaşı, vücut kitle indeksi, antral folikül sayısına göre bireysel gonadotropin dozu ayarlanır. Over cevabının iyi olacağı düşünülen ve VKİ normal olan hastalarda gonadotropinlerin başlangıç dozu, 225-300 IU/gün'dür. VKİ 18'in altında olan hastalarda over rezervi ve yaşa göre planlanan doz azaltılırken, VKİ 28'in üzerinde olan olgularda ise planlanan doz arttırılabilir. Overyen cevabın kötü olacağı düşünülen hastalarda doz, 600 IU/gün'e kadar yükseltilebilir. Kullanımda olan gonadotropinler üriner FSH, rekombinant FSH, üriner hMG (menotropin)'dir. Hepsi subkutan uygulanır.

Kullanılan gonadotropinler

➤ Üriner FSH (ürofollitropin)

-Saflaştırılmış ürofollitropin (pFSH) (Metrodin^R)

Ampul başına 75 IU FSH, 1 IU'den az LH içerirler

-İleri derecede saflaştırılmış ürofollitropin (hpFSH) (Fertinex^R)

Ampul başına 75 IU FSH, 0.1 IU'den az LH içerirler

➤ Rekombinant FSH

-Follitropin alfa (Gonal-F)

Ampul başına 75 IU FSH içerirler. LH içermezler.

-Follitropin beta (Puregon)

Ampul başına 75 IU FSH içerirler. LH içermezler.

➤ Rekombinant LH

-Lutropin alfa (Luveris^R)

Flakon başına 75 IU LH içerirler. FSH içermezler.

➤ Ekstrakte üriner HMG

-Menotropin (Humegon, menogon, pergonal, menopur)

Ampul başına 75 IU FSH, 75IU LH içerirler.

Seri serum östradiol seviyelerinin ölçümü ve overyan foliküllerin transvaginal ultrason ile ölçümleri ile stimülasyona cevap monitorize edilir. 14 gün analog kullanımına rağmen hormonal baskılanma sağlanamaz ise kullanım süresi, E2 düzeyi 50 pg/ml altına düşünceye dek uzatılır.

Tedavi sürecinde serum E2 düzeyi, gonadotropin eklendikten 3-5 gün sonra yükselmeye başlar ve gonadotropin dozunun over cevabı için yeterli olup olmadığının göstergesidir. Tedavinin 5-6. gününde ölçülen 100 pg/ml seviyesi dozun yetersiz olduğunu düşündürür, doz artışı yapılmalıdır. Üç gün aralıklarla E2 düzeyi (her bir 14 mm boyutundaki follikül için 150-200 pg / ml) ve ultrasonografi ile follikül büyümesi takip edilir. Genelde hedef en az 2 tane 17-18 mm çapında ve 14-16 mm çapında birkaç tane follikül elde etmektir (86). Endometriyal kalınlık da takip edilir. hCG günü endometriyal kalınlık > 8-9 mm ve trilaminar görünümde olması halinde sonuçların daha iyi; < 6-7 mm ve homojen görünümde olması durumunda ise daha kötü olduğu belirtilmiştir (87). Son folliküler maturasyon için

5.000-10.000 IU hCG İ.M. uygulaması yapılır (Rekombinant formu 250 mikrogram) (88).

2.5.6. Kısa (Flare) Protokol

Bu protokol, GnRH agonisti ile beraber ekzojen gonadotropinin ardışık uygulamasını kapsar. GnRH-a erken folliküler fazda verilmeye başlanır. GnRH-a'nın flare up etkisinden folliküler gelişim için yararlanılır, daha sonra da günlük kullanımla hipofizer desensitizasyon etkisinden yararlanılır.

1) Standart kısa protokol: Over rezervinin kısıtlı olduğu (poor responder) olgularda yapılır. GnRH analogu (1.0 mg/gün) adet 2-4. günü verilir daha sonra dozu 0,5 mg /gün azaltılır. Gonadotropine mensin 3. günü 150-450 IU dozunda başlanır. Follikül gelişimi takip edilerek hCG uygulama kriterlerine ulaşıncaya kadar tedaviye devam edilir.

2) Mikrodoz flare up protokol: Oral kontraseptif kullanımını takiben mensin 1. gününde mikrodoz leuprolid (günde 2 kez 40 µg) tedavisine başlanır ve mensin 3. günü gonadotropin 150-450 IU dozunda eklenir. Follikül gelişimi takip edilerek hCG uygulama kriterlerine ulaşıncaya kadar tedaviye devam edilir. Serum FSH değeri artmış, zayıf over cevaplı hastalar için iyi bir protokoldür.

GnRH agonistlerinin kronik uygulama gerekliliği olması, flare-up etkileri sonucu over kistleri gelişebilmesi veya uzun süreli kullanıma bağlı desensitizasyon sonucu over tükenmişlik sendromu oluşabilmesi dezavantajlarıdır.

2.5.7. Eksojen Gonadotropin + Antagonist Tedavisi

GnRH agonistleri reseptör down regulasyonu ile gonadotropinlerin GnRH'a karşı desensitize olmasını sağlar böylece gonadotropin sekresyonu önce stimüle sonra inhibe olur. Antagonistler ise GnRH reseptörlerini doza bağlı kompetitif şekilde bloke eder, flare etki yaratmaz ve gonadotropinleri suprese eder (86).

Agonistlere göre avantajları;

- ❖ Agonistlere göre tedavi süresi daha kısadır.
- ❖ Kullanımdaki amaç LH pikini engellemek olduğundan folliküler gelişimin geç döneminde (gonadotropin tedavisinin 5-7 günlerinde) kullanılır. Böylece E2 seviyesi artışı engellenmez (89).
- ❖ Agonist tedavisindeki gibi over cevabı uzun süreli baskılanmadığından kullanılan gonadotropin dozu ve süresi azalır.
- ❖ Follikül kisti flare etki olmadığı için gelişmez.
- ❖ OHSS riski daha azdır (89).

Ganirelix (Antogon, Orgalutron-Organon) ve cetrorelix (Cetrotide-Serono) klinik kullanımda olan GnRH antagonistleridir. GnRH antagonistleri ile ilgili iki tedavi rejimi mevcuttur:

1) Multiple doz GnRH antagonisti kullanımı; Gonadotropin tedavisine başlandıktan yaklaşık 5-6 gün sonra en büyük follikül 13-14 mm çapa ulaşınca, E2 seviyesi 500 pg/ml üzerinde ise 0,25 mg/gün dozunda cilt altı enjeksiyonu şeklinde yapılır. Siklusun 5 ya da 6. günü başlanarak hCG gününe kadar düşük dozda günlük GnRH antagonisti enjeksiyonları yapılır (90). Antagonist verilmesinden sonra ganirelix için 4, cetrorelix için 6 saat içinde pituitar supresyon tamamen etkin olup, LH seviyesi %74 oranında düşerek <1-2 IU/l seviyesine iner. Ganirelix ve cetrorelixle yapılan çalışmalarda bu etki için 0,25 mg'ın yeterli olduğu bulunmuştur (91).

2) Tek doz GnRH antagonisti kullanımı; Normoovulator kadınlarda tek ve büyük doz antagonistin geç folliküler dönemde kullanımının spontan LH artışını ertelediği bulunmuştur (90). Cetrorelixle 3-5 mg doz ile LH artışı 6-17 gün, LH yükselmesinin başında uygulanırsa 3 gün LH artışı engellenebilir (92). Buna göre antagonist 8. günde ya da over cevabı hızlı ise daha önce kullanılır. Baskılama etkisini üç günden daha fazla uzatmak gerektiğinde ikinci büyük doz ya da günlük 0,25 mg lık dozlar verilebilir (93).

2.6. Tedavide Monitorizasyon

Monitorizasyondaki amaç foliküler maturasyonu kontrol etmek, hCG verilme zamanını tespit etmek ve siklusun geleceğini tahmin edebilmektir. Yüksek over cevaplılarda siklusu iptal ederek OHSS'yi engellemek, düşük cevaplıları tespit ederek tedavide ayarlamalar yapmak için monitorizasyon gereklidir. KOH takibinde serum E2, LH ölçümü ve TV-USG kullanılır. Klinik pratikte en sık kullanılan TV USG ile follikül boyutunun takibidir (94).

Serum E2 seviyesi her zaman follikül büyümesi ile korele değildir. Yine de hangi protokol kullanılırsa kullanılsın E2 seviyesinde 3 günden fazla süre devam eden plato, siklustaki zayıf sonuçla ilişkilidir. En iyi sonuçlar 500-1500 pg/ml arasında elde edilir, serum E2 düzeyi 200 pg/ml altında ise genellikle gebelik oluşmaz (95).

Ultrasonografi ile indüksiyon boyunca folliküler büyüme takip edilir. Folliküllerin 1-3 mm / gün hızında büyümeleri beklenir. Folliküler ölçüm, içten içe birbirine dik eksenlerdeki iki ölçümün toplanarak ortalamasının alınmasıyla elde edilir. Follikül boyutları 13-14 mm çapa ulaştığında veya E2 düzeyi 250 pg/ml seviyesine yükseldiğinde LH'nin pik süresinin takip edilmesi gerekir. Bu ölçüm oosit toplanma saatinin ve prematür luteinizasyonun saptanması için bilgi sağlamaktadır.

Tedavide amaç, en az 3 adet 18 mm'lik ve 3-4 adet 14 mm'nin üstünde follikül elde etmek ve 14 mm'den büyük her follikül başına 200 pg/ml östradiol düzeyini sağlamaktır.

Siklus süresince endometrium artan östrojen seviyesiyle kalınlaşır. Ultrasonografi ile takip edilen bu kalınlığın gebelik sonuçları ile anlamlı birlikteliği vardır. 7 mm'nin altındaki kalınlıklarda gebelik oranı düşüktür. Endometriumun fazla kalın olması da olumsuz bir prognostik faktör olarak değerlendirilmiş ve bir çalışmada 14 mm veya daha kalın bir endometriumda gebelik oranının düştüğü, abortus riskinin arttığı gösterilmiştir (96).

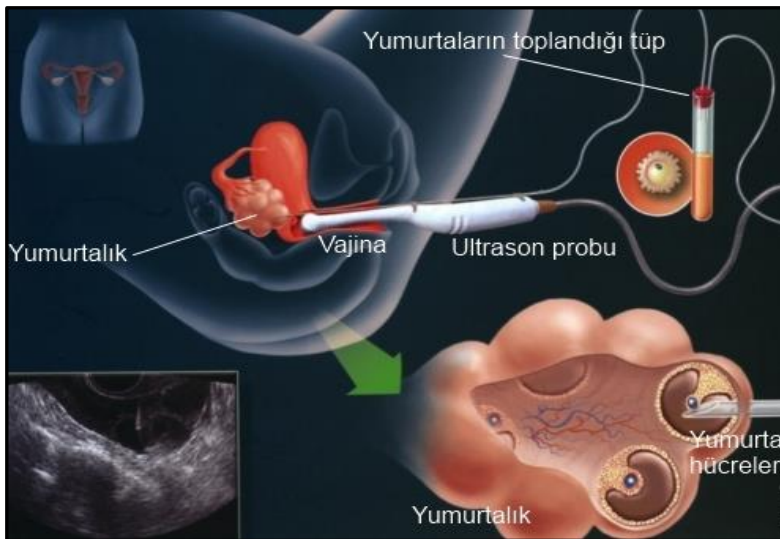
2.7. Ovulasyonun Tetiklenmesi

Foliküllerin matür oosit barındıracak büyüklüğe ulaştığına karar verildiğinde ovulasyon tetiklenir. Burada amaç, oluşturulan LH piki etkisi sayesinde ovulasyonun gerçekleştirilmesi değil, oositin metafaz-2 safhasına geçişini uyarmaktır. Oosit maturasyonu için 5.000-10.000 IU hCG (Pregnyl^R, Profasi^R, Choragon^R) ya da 250 mcg rekombinant hCG (Ovitrelle^R) veya 82,5 ünite rekombinant LH kullanılabilir. Benzer şekilde antagonist sikluslarında son aşamada GnRH analogu kullanılarak, flare etkisinden yararlanmak suretiyle ovulasyon tetiklenebilir.

2.8. Oosit Toplanması (OPU)

HCG uygulamasından 34-36 saat sonra oosit toplama (oocyte pick up-OPU) işlemi yapılır. OPU, genellikle lokal anestezi ve IV sedasyon altında, TVUSG rehberliğinde yapılmaktadır. İşlemi tolere edemeyen hastalarda ve anatomik yapıdan dolayı aspirasyon sırasında güçlükle karşılaşılacağı düşünülen olgularda spinal ya da genel anestezi gerekli olabilir (97).

İşlem yapılırken öncelikle vajen steril serum fizyolojik ile yıkanarak temizlenir. Ayrıca yaralanmayı önlemek için mesanenin boş olduğundan emin olunmalıdır. Aspirasyon iğnesi takılı transvajinal prob steril kılıf içine sarılır ve 16-17 G'luk iğne yardımıyla, en uygun vakum basıncında (100-150 mmHg) ultrasonografi eşliğinde folliküllere girilerek sıvı ve oositler aspire edilir.



Resim 2.4. Oosit toplanması (OPU)

Yeterli sayıda olgun oosit bulunduğu halde oosit elde edilemezse, boş follikül sendromu meydana gelmiş demektir. Bu sendromun en sık nedeni, hCG'nin yanlış zamanda ve dozda verilmesidir. Bir overde oosit elde edilemediyse, diğer overe geçmeden işlemi sonlandırarak, tekrar hCG enjeksiyonu yaptıktan 24-36 saat sonra, diğer overden oosit toplama işlemi yapılmalıdır. Bu hastalarda fertilize olabilir oosit elde etmek için en uygun yaklaşım budur (98).

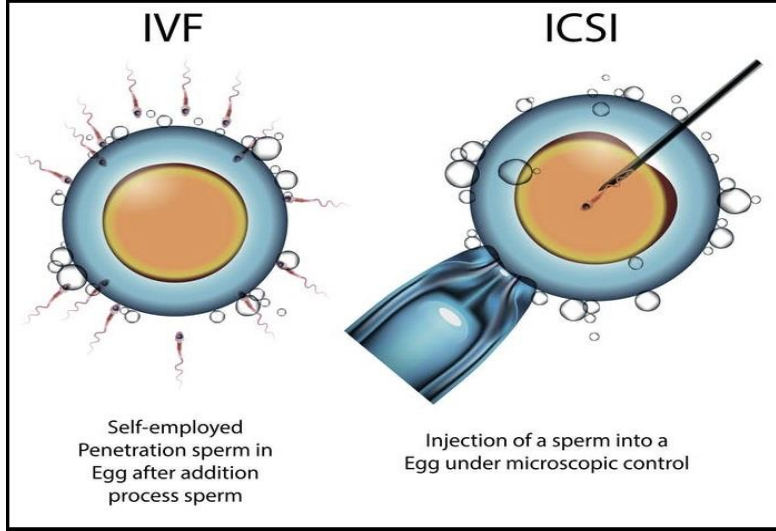
Oosit toplama işleminin komplikasyon oranı oldukça düşüktür. En sık iğnenin geçtiği lateral fornikslerden kanama oluşur. Tamponlama ile durur. Nadiren komşu organ (barsak, mesane, damar) yaralanmaları oluşabilir. Özellikle endometriomaların içine girip aspire edilirse vajinal flora kistin içine taşınabileceği için abse oluşumu görülebilir (99).

2.9. Fertilizasyon ve Mikroenjeksiyon İşlemi

OPU sırasında aspire edilen follikül içeriği, embryolog tarafından disseksiyon veya invert mikroskopta incelenerek içerisindeki oositler ayrıştırılır. Koronakumulus kompleksine göre oositlerin maturasyonu değerlendirilir. Oositler polar cisimciğin varlığı (MII) veya yokluğu (MI) ya da germinal vezikül (GV) varlığı açısından değerlendirilirler. Matür (MII) oositler mikroenjeksiyon işlemi için önceden hazırlanmış kültür mediumu içeren dropletlere alınırken, immatür oositler (MI ve GV) maturasyonlarını tamamlamaları için yine kültür mediumunda inkübatörde bekletilebilirler. Genellikle matür oositler 4-6 saat sonra fertilizasyon için hazır hale gelir.

Folikül aspirasyonunun yapıldığı gün erkekten de masturbasyon yöntemiyle sperm alınır. Canlı sperm yoksa uygun cerrahi işlemler (TESA, TESE, MESA vb.) ile sperm elde edilmeye çalışılır. Standart IVF için ileri hareketli sperm sayısı (oosit başına 20 milyon sperm) önemlidir.

Oositler ve spermler hazırlandıktan sonra fertilizasyon işlemine geçilir. IVF yapılacaksa, oosit başına 20.000 sperm ile inseminasyon yapılır. ICSI uygulanacak ise mikroskop altında bulunan hareketli ve normal morfolojik yapıdaki spermler oosit stoplazmasına enjekte edilir.



Resim 2.5. IVF ve ICSI işlemi

Hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın, 16-18 saat sonra fertilizasyonun olup olmadığı kontrol edilir. İki pronükleus görüldüğünde fertilizasyon gerçekleşmiş demektir.

Embriyolar pronükleer fazdan, blastokist oluşumuna kadar herhangi bir dönemde transfer edilebilir. Genel tercih OPU'dan 72-80 saat sonra 8-10 hücreli aşamada transferdir.

2.10. Ultrasonografi Kılavuzluğunda Embriyo Transferi

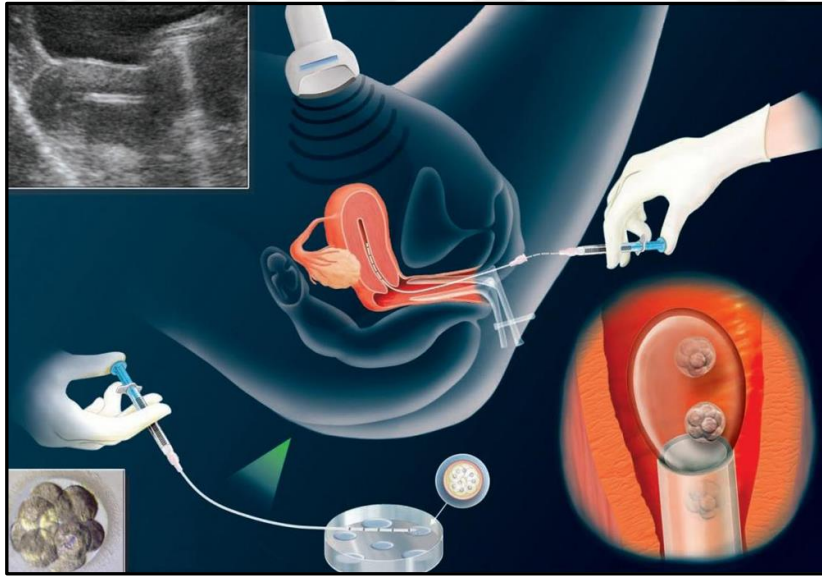
Embriyo transferi (ET) İVF'de son ve en önemli adımdır. Başarılı bir ET için amacımız, embriyoları endometrial boşluk içinde implantasyon olasılığının en fazla olacağı bir yere atravmatik olarak yerleştirmektir.

Embriyolar blastomer sayısı, blastomer büyüklüğü, blastomer nükleusları, blastomer morfolojisi, fragmentasyon varlığı ve yüzdesi kriterlerine göre inverted mikroskopta değerlendirilir. Embriyo değerlendirilmesinde en önemli kriter embriyo blastomer sayısı ve fragmentasyon oranlarıdır (Tablo 2.2) (100). Embriyoların transferine karar verilirken gradeleri belirlenir ve %50'den az fragmentasyonu olan, klivaj evresindeki embriyolar tercih edilir.

Tablo 2.2. Genel embriyo değerlendirmesi

Grade I	Blastomerleri eşit değil, fragmentasyon fazla (>%50)
Grade II	Blastomerleri eşit değil, fragmentasyon fazla (%25-50)
Grade III	Eşit büyüklükte blastomer, az fragmentasyon var (<%25)
Grade IV	Eşit büyüklükte düzenli blastomer, fragmentasyon yok

Embriyolar pron kleer fazdan blastokist aşamasına kadar herhangi bir dönemde transfer edilebilse de sıklıkla 2. veya 3. gün (6-8 hücreli) grade 3-4 embriyoların transferi tercih edilir. İleri dönemdeki embriyo (blastokist) transferinin amacı implantasyon oranlarını arttırmak ve daha iyi geşişen, viable olan embriyoların seçilebilmesi içindir. Eğer 2. gün embriyo transferi yapılmayacak ise sonraki evre için hazırlanmış özel mediumlara aktarılarak inkübatörde embriyoların geşişimleri takip edilir. Diğer embriyolar dondurulabilir veya donör inseminasyonunda kullanılabilir veya blastokist aşamasına kadar kültür ortamında bırakılabilir. Blastokist aşamasında da (5-6. gün) transfer yapılabilir.



Resim 2.6. Embriyo transfer işlemi

Litotomi pozisyonunda dolu mesane ile, transabdominal ultrasonografi eşliğinde kateterin serviksten geçişi izlenerek, embriyoların atravmatik, hızlı biçimde uterusu yerleştirilmesi amaçlanır. Mukus, kan ve uterin kontraksiyonların tetiklenmesinden kaçınılır. Deneme transferinin önceden yapılması, yumuşak kataterlerin seçilmesi sonuçları olumlu yönde etkilemektedir. Uterin kontraksiyonları önlemek için embriyolar fundusun yaklaşık 1-2 cm altına bırakılır (101).

Transfer sonrası 12. günde kanda β -hCG ölçümü yapılır. Pozitif ise 2 gün sonra sağlıklı katlanarak artışı takip edilir, 15 gün içerisinde gebelik kesesi görüntülenmesi için ultrasonografi yapılır.

2.11. Krioprezervasyon

Tedavide elde edilen ve transfer edilmeyen embriyolar daha sonra tedavilerde kullanılabilmesi amacıyla dondurularak saklanabilmektedir. Embriyo, gelişimin her evresinde yavaş dondurma ve vitrifikasyon teknikleri ile dondurulabilmekte ve -196°C 'de sıvı nitrojen içerisinde uzun yıllar korunabilmektedir.

Sağlık Bakanlığı'nın 2011 tarihli yönetmeliği uyarınca şu şartlar dahilinde embriyo krioprezervasyonu gerçekleştirilebilir:

- ❖ Embriyo transferi için gerekli olan sayıdan daha fazla embriyo elde edilmesi,
- ❖ Overlerin aşırı uyarılması; ovarian hiperstimulasyon bulguları (OHSS) varlığı,
- ❖ Endometriumun embriyo transferi için uygun olmaması,
- ❖ Transfer günü ateşli hastalık veya herhangi bir başka hastalık nedeniyle teratojenik etkiye sahip olabilecek bir tedavi gerekliliği
- ❖ Fertilite potansiyelini kaybetme riski yaratabilecek medikal veya cerrahi tedavi gerektiren durumlarda fertilitenin prezervasyonu.

2.12. Endometriyal Reseptivite ve İmplantasyon

IVF/ICSI-ET; kadın infertilitesi ve erkek sterilitesi tedavisinde önemli metodlardan biridir, ancak başarı oranı sadece %30 civarındadır. İnsan reproduktivitesinde klinik gebelik oranlarının nasıl geliştirileceği en önemli sorulardan birisidir. Üreme tıbbındaki son ilerlemelere rağmen insan infertilitesine katkıda bulunan uterin reseptivitenin oynadığı rol açık değildir. İmplantasyon başarısızlığı IVF gebelik oranlarında başarıyı etkileyen en önemli etmenlerden biridir (102). Endometriumun ultrason ile, endometriyal biyopsi ve uterin sekresyonların analizi gibi diğer tekniklerle klinik değerlendirmesi üzerine yoğun çalışmalar yapılmıştır. Endometriyal fonksiyonların gelişmesi için sağaltıcı seçenekler önerilmiş ve test edilmiştir. Çok sayıda protein ve moleküller endometriyal gelişmeyi etkileyebilir, ancak onların implantasyon sürecine katkısı ve klinik kullanıma geçişi, yeterince anlaşılamamıştır. Endometrium epitelyal, stromal, endotelyal hücreleri ve lökositleri ihtiva eden farklı hücresel kompartmanı ile kompleks bir dokudur. Ayrıca menstrüel siklus esnasında morfolojik, biyokimyasal ve moleküler alanda seri değişikliklerin olduğu dinamik bir dokudur. Endometrium, gebeliğin oluşabilmesi için ovaryan steroidler olan östrojen ve progesteronun etkisiyle implantasyon penceresi olarak tanımlanan bir aralıkta embriyonun apozisyonuna, adezyonuna ve epitelyal hücrelerin arasına trofoblast invazyonuna reseptif hale gelir. Diğer yandan IVF/ET sikluslarında iyi kalitede (şekil ve hücre sayısı bakımından iyi durumda olan) embriyolar kullanılsa bile implantasyon başarısızlığa uğrayabilir. Bu nedenle başarılı bir implantasyon için IVF prosedüründe başarıyı sınırlandıran bir basamak olan reseptif endometriumun geliştirilmesi önem arz eder. Çalışmalar implantasyon yeteneğini tahmin ettirebilecek biyolojik markerları tanımlamak ve endometriumun gelişmesine müdahale etmeye yöneliktir (103-109). Ancak klinik tanı ya da araştırmalar için midsekretuar endometrium elde edilmesi güçtür. İmplantasyon başarısızlığı, iyi morfolojideki embriyoların normal bir uterusu tekrarlanan transferlerine rağmen başarılı bir implantasyon ve gebelik oluşamamasıdır. İmplantasyon oranlarını artırmak amacıyla birkaç yaklaşım ortaya konulmuştur. Bu yaklaşımlar; mekanik, kimyasal ya da laser metodu ile embriyonun zona pellusidasının inceltilmesi (assiste hatching) (110), blastokistin adhezivitesini artırmak için fibrin sealat ve

hyaluronik asit gibi çeşitli tipte medyumların kullanılması (111,112) ve zigotun fallop tüpüne laparoskopik olarak yerleştirildiği ZIFT tekniği ile implantasyon çevresinin değiştirilmesi (113) olarak sıralanabilir. Tüm bu prosedürlerin implantasyon oranlarını ve gebelik sonuçlarını geliştirmedeki gerçek etkisi tartışmalı olarak kalmıştır (114). Sonuçta başarılı bir implantasyon sadece embriyo kalitesine bağlı değildir ve endometriyal reseptiviteyle de ilişkilidir. Bu nedenle embriyo transferinin gerçek zamanlaması etrafında endometriyal reseptiviteye odaklanıldı.

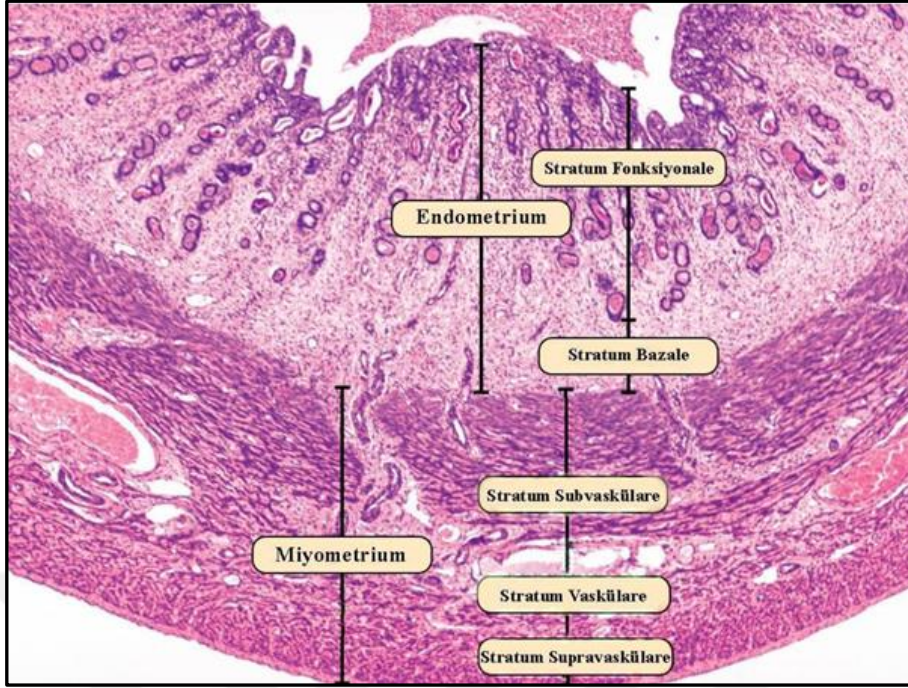
Reseptif endometrium formasyonu, östrojen ve progesteron seks steroidleri vasıtası ile indüklenen morfolojik ve fonksiyonel değişiklikleri kapsar. Östrojen proliferatif faz olarak adlandırılan menstrüel siklusun ilk yarısında sekrete edilir. Progesteron siklusun sekretuar fazındaki predominant seks steroididir ki; yüksek miktarlarda sitokin ve büyüme faktörlerini sekrete eden büyük glandların formasyonu ile karakterizedir. İnsanlarda menstrüel siklusun midsekretuar fazında (19.-23. günler) uterus reseptif hale gelir. Bu aralık LH pikinden sonra 7-10 gün sürer ve implantasyon penceresi olarak bilinir (115). İmplantasyon penceresi esnasındaki morfolojik değişiklikler, fibroblast benzeri endometriyal hücrelerin daha büyük ve yuvarlak desidual hücrelere dönüşümünü (desidualizasyon) ve lümen epitelinde mikrovillus ve büyük apikal çıkıntıların (pinopod) ortaya çıkmasını içerir (116,117). Paralel olarak farklı sitokinlerin, büyüme faktörlerinin, transkripsiyon faktörlerinin ve prostaglandinlerin ekspresyonunun modülasyonu yer alır. İnsan endometriyal hücrelerinde midsekretuar faz esnasında özellikle IL-11 ve LIF ekspresyonunun artışı gözlemlendi (118,119). Bu çizgiye göre in vitro çalışmalar IL-11 yolu üzerinden PGE2 ve relaksinin kültür edilmiş insan stromal hücrelerinde progesteronun indüklediği desidualizasyonu genişleterek hareket ettiğini destekler (120). Gap junction proteini olan Cx43'ün endometriyal ekspresyonu, başarılı bir implantasyon için olası bir parametredir (121). Diğer yandan implantasyon penceresi esnasında hoxc10, hoxc 11, hoxd 10 ve hoxd 11 gibi HOX küme genlerinde azalma gözlemlendi ki bu transkripsiyonel baskılayıcıların implantasyon için endometriumun hazırlanmasına engel olabileceğini destekler (122).

2.12.1. Endometriyum Histolojisi ve İmplantasyona Hazırlık

Uterus; tuba uterina ve vajina arasında yerleşen dişi üreme sisteminin tübüler, kalın duvarlı parçasıdır. Anatomik olarak korpus uteri (gövde) ve serviks olmak üzere iki bölgeye ayrılır. Uterus duvarı üç tabakadan meydana gelmiştir. Bu tabakalar lümeniden dışa doğru endometrium, miyometrium ve perimetrium olarak sıralanır. Endometrium uterusun mukoza tabakasıdır. Miyometrium kalın müküler tabaka olup tuba uterinaların ve vajinanın kas tabakası ile devam eder. Perimetrium ise uterusu dıştan saran seröz membran olup aynı zamanda visseral peritonun bir parçasıdır (123).

Uterusta endometrium ve miyometriumun her ay embriyonun implantasyonuna hazırlanmak için geçirdiği periyodik değışiklikler, menstrüel siklusu oluşturmaktadır. Embriyo uterusu implante olursa siklus durur ve her iki tabaka da gebelik boyunca önemli büyüme ve farklılaşma sürecine girer.

Yapısal ve fonksiyonel bir sinsityum oluşturan miyometrium, uterus duvarının en kalın tabakasıdır. Miyometrium birbirinden kesin sınırlarla ayrılmamış üç düz kas tabakası içermektedir. Ortada yer alan en kalın tabaka, çok sayıda geniş kan damarlarını (venöz pleksuslar) ve lenfatikleri içeren bir tabaka olup, stratum vaskülar olarak adlandırılmaktadır. Stratum vaskülarde iç içe geçmiş düz kas lifleri sirküler veya spiral düzenlenme gösterir. Çoğunlukla longitudinal düz kas liflerinden oluşan iç kas tabakası (Stratum subvaskülar) ve dış kas tabakası (Stratum supravaskülar) uterusun uzunlamasına eksenine paralel olarak düzenlenmiştir. Uterus kontraksiyonu sırasında miyometriyumdaki her üç kas tabakası da aynı anda kasılarak fonksiyonel bir sinsityum oluştururlar (123).



Şekil 2.3. Uterus histolojisi ve katmanları (http://medcell.med.yale.edu/systems_cell_biology/female_reproductive_system_lab.php adresinden modifiye edilmiştir.)

İnsan endometriumunun başlıca fonksiyonları, hormonlarla belirlenen bir implantasyon aralığı sağlanması, gebelik oluşmaması durumunda apoptozise giden olayları başlatmak ve diğer bütün mukozal yüzeylerle paylaşılan bir fonksiyon olarak invazif patojenlere karşı korunma sağlamak olarak belirlenmiştir

Endometrium menstrüel siklus boyunca sırasıyla prolifere ve dejenere olmaktadır. Menstrüel siklus boyunca endometriumun sekretuar aktivitesindeki değişiklikler ovaryan folliküllerin maturasyonu ile ilgilidir. Her bir siklus sonunda endometriumun kısmi parçalanması ve parçalanan endometriumun atılması ile karakterizedir. Endometrial atılıma mukozal damarlardaki kanama da eşlik eder (123).

Endometrium morfolojik olarak iki kısma ayrılır. Üstteki 2/3'lük kısım fonksiyonel, alttaki 1/3'lük kısım ise bazal tabaka olarak adlandırılır. Fonksiyonel tabakanın amacı blastokistin implantasyonu içindir. Bu nedenle burası proliferasyon, sekresyon ve dejenerasyonun olduğu alandır. Bazal tabaka ise menstruasyon sonrası kaybolan fonksiyonel tabakanın yenilenmesini sağlar.

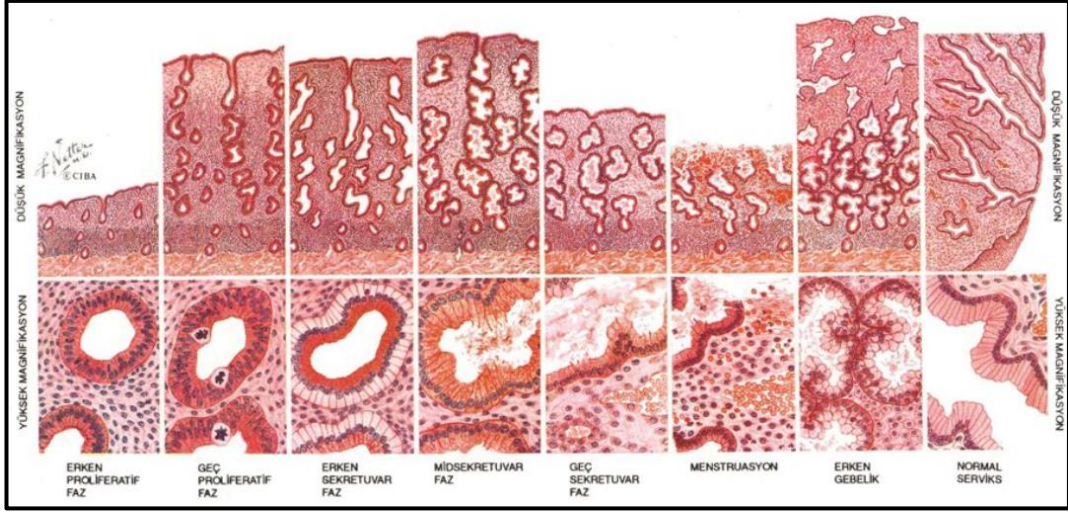
Menstrüel siklus fazları boyunca endometrium kalınlığı 1-6 mm arasında değişir. Endometriyum yüzey epiteli sekretuar ve silyalı hücreleri içeren tek katlı

basit prizmatik epitelden oluşmaktadır. Yüzey epiteli, altındaki lamina propria (endometriyal stroma) içerisine invajine olarak uterin bezleri oluşturur. Bu basit tübüler bezler birkaç silyalı hücre içermekte olup bezler endometrium derinlerinde dallanabilir. Endometriyal stroma yüksek derece hücrelidir ve bol miktarda hücrelerarası maddeye sahiptir (123).

Endometriyum kendine özgü bir kan damarları sistemine sahiptir. Endometriyumun damar düzeni her menstrüel siklusa prolifer ve dejenere olur. Uterin arterden, miyometriyumda anastomoz yapan 6-10 arkuat arter dallanmaktadır. Arkuat arterlerin dalları olan radial arterler, endometriyumun bazal tabakasına girer ve bu tabakayı besleyen küçük düz arterleri oluştururlar. Radial arterin ana kolu yukarı yönde devam eder ve oldukça kıvrıntılı hale gelir. Bu sebepten bu artere spiral arter adı verilmektedir. Spiral arterden kapiller ağ destekleyen ve sıklıkla anastomozlaşan çok sayıda arteriyol çıkmaktadır. Kapiller ağ laküna adı verilen ince duvarlı dilate segmentler içerir. Lakünalar, endometriyumu drene eden venöz sistemde de yer alabilir. Düz arterler ve spiral arterlerin proksimal parçaları, menstrüel siklus sırasında değişime uğramaz. Spiral arterlerin distal parçaları her menstrüel siklusa, östrojenler ve progesteronun etkisi altında dejenerasyona ve rejenerasyona uğrar (123).

İnsanda menstrüel siklus 4 fonksiyonel faza ayrılarak incelenmektedir (123):

1. Foliküler faz; yeni foliküllerin gelişimi, büyümesi, matür graaf folikülü oluşumu,
2. Ovulatuvar faz; oositin matürasyonu ve salınımı,
3. Luteal faz; implantasyon için hazırlayıcı hormonları salgılayan yeni bir yapının (korpus luteum) oluşumu,
4. Menstrüel faz; luteal-foliküler geçiş.



Şekil 2.4. Menstrual döngü ([http://medcell.med.yale.edu/systems cell biology/female reproductive system lab.php](http://medcell.med.yale.edu/systems_cell_biology/female_reproductive_system_lab.php) adresinden modifiye edilmiştir.)

Menstrüel siklus sırasında endometriyumda üç farklı faza ait siklik değişimler görülmektedir. Proliferasyon fazı, overlerde foliküler maturasyonla aynı zamanda gerçekleşir ve ovaryan östrojen salgılanmasından etkilenir. Sekretuar faz, primer olarak progesteron salgısından etkilenir ve korpus luteumun fonksiyonel aktivitesiyle aynı zamana rastlar. Menstrüel faz, korpus luteumun dejenerasyonu ile ovaryumda hormon üretiminin azalmasıyla başlayan fazdır (123).

Proliferatif faz ovaryan folikül gelişimi ve östrojen salınımının artışı ile birliktedir. Steroidal etki sonucu endometrium gelişmesi ve rekonstruksiyonu gerçekleşir. İlk olarak endometriyal bezler ince ve tübülerdir ve alçak kolumnar epitel hücrelerle döşelidir. Mitoz belirgin hale gelir ve psödostratifikasyon izlenir. Stratum bazaledeki epitelyal, stromal ve endotelyal hücreler hızla çoğalırlar. Bezlerin bazal kısmındaki epitelyal hücreler bezleri yeniden oluştururlar ve dökülmüş olan endometriyal yüzeye göç ederek o bölgeyi kaplarlar. Stromal hücreler proliferatif olarak başlıca kollajen lifleri ve esas maddeyi salgırlar. Endometrium yeniden yapılandırılırken spiral arterler uzayarak, hafifçe sarmal hale gelirler. Bu arterler, endometriyumun üst üçte birlik kısmına uzanmazlar. Proliferasyon, 28 günlük siklusun yaklaşık 14. gününde tamamlanmaktadır. Proliferasyon fazının sonunda endometriyum 3 mm kalınlığa ulaşır. Bezler dar

lümenli olup, göreceli olarak düz olsalar da, hafıf dalgalı grnmldrlers. Epitel hücrelerinin bazal kısımlarında biriken glikojen partikülleri de ayırt edilir (123).

Menstrüel siklusun sekretuvar fazı progesteron tarafından kontrol edilmektedir. Ovulasyondan bir ya da iki gün sonra progesteronun etkisi altında endometriyumun fonksiyonel tabakasında belirgin değişiklikler gözlenir. Devamlı strojen etkisi olmasına rağmen endometrium preovulatuar dönemdeki yüksekliğinde sabit kalır (5-6 mm). Ovulasyondan 3 gün sonra epitel proliferasyonu durur. Bu kontrolün ve inhibisyonun progesteron ile sağlandığına inanılmaktadır. Bezler genişleyerek kıvrıntılı bir hal alır. Bezlerin lümenleri salgı ürünleri ile dolduğu için kesecikli bir görünüm kazanır. Bez epiteli tarafından üretilen müköz sıvı implante olan blastosistin gelişimini destekleyen besleyici maddeler, özellikle de glikojen yönünden zengindir. Sekretuvar fazda mitoz artık nadir görülür. Bu fazda epitel hücrelerinin hipertrofisi, damar oluşumunun artması ve endometriyumun ödemli bir hal alması dikkat çekmektedir. Spiral arterler uzayarak daha kıvrıntılı bir görünüm kazanırlar ve endometriyumun yüzeyine kadar uzanırlar (123).

Ovulasyon olduğunda ilk histolojik bulgu, siklusun 17-18. gününde, subnklear intrastoplazmik glikojen vakuollerinin bez epitelde görülmesidir. Dev mitokondriler ve ‘nükleolar kanal sistemi’ bez hücrelerinde görülür. ‘Nükleolar kanal sistemi’ progesterona zgn bir oluşumdur. Yapısal değişiklikleri takiben glikoprotein ve peptidlerin endometriyal kaviteye aktif sekresyonu başlar. Plazmanın transudasyonu da sekresyona katkıda bulunur.

Östrojenlerin ve progesteronun birbirini izleyen etkileri sonucu endometriyumun stromal hücreleri desidual hücrelere dnşrlers. Bu dönüşümü başlatan ise blastosistin implantasyonudur. Desidual hücreler büyük, soluk ve glikojen yönünden oldukça zengin hücrelerdir. Bu hücrelerin fonksiyonları tam olarak bilinmemekle birlikte, embriyonun beslenmesi için gerekli ortamı sağladıkları ve gebeliğin sonlanması halinde plasentanın uterus duvarından ayrılmasını kolaylaştıran özel bir tabaka oluşturdukları düşünülmektedir (123).

Fertilizasyon ve implantasyon olmadığında trofoblastlardan insan koryonik gonadotropin desteğinin bulunmayışı sonucu, korpus luteumun yaşam süresi tamamlanır ve östrojen ve progesteron seviyeleri azalır. Östrojen ve progesteron

çekilmesi vasomotor reaksiyonlar, apopitoz, doku kaybı ve sonrasında menstruasyon oluşmasına neden olur (123).

Transvaginal ultrasonun infertilite alanında kullanıma girmesiyle KOH sırasında endometrium incelenmeye başlanmıştır. Tüm yukarıda bahsedilen olaylar silsilesi sonucunda endometriyal kalınlık ve ekojenite, normal bir menstrüel siklus boyunca değişim gösterir. Menstrüel fazda endometrium ince ve myometriuma oranla hiperekojen bir yapıda izlenir (124). Proliferatif fazda foliküler büyüme oldukça endometriyal kalınlık artar ve bu fazın sonunda trilaminar görünüm alır (124). İki endometriyal tabakanın dış ve iç sınırı ekojenik (bazal tabaka ve endometriyal kanal), diğer kısımlar ise hipoekojen (fonksiyonel tabaka) görünür. Bunun nedeni glandların düz ve düzgün sıralı olup az miktarda sekresyon içermeleridir. Sekretuar fazda ise progesteronun etkisi ile glandlar büyür ve kıvrımlanır, glikojen ve mukus içeriğinin artması nedeniyle endometrium daha kalın ve hiperekojen bir görünüm alır (125).

USG ve Doppler endometriumdaki siklik değişmelere yeni bir bakış açısı getirerek naturel ve ART sikluslarındaki embriyo implantasyon şansının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Non invazive ve kolay ulaşılabilir olması da kullanılabilirliğini arttırmaktadır. Günümüzde USG en basit haliyle endometriyal ekojenite, kalınlık, kavite içerisindeki sıvının varlığı, uterin perfüzyon ve kontraktilitenin değerlendirilmesinde pratik bir yaklaşım getirmektedir. Yapılan çalışmalarda bu parametrelerin reseptivitenin değerlendirilmesinde yeri olduğunu göstermektedir (126).

Endometriyal kalınlık intrauterin patolojinin olmadığı durumlarda endometriyal proliferasyonun göstergesi olarak kabul edilebilir (127). Endometrimun çok kalın veya çok ince olması halinde endometriyal reseptivitenin düşük olduğunu savunan çalışmacılar vardır (128-131). Bunun yanında endometriyal kalınlık ve gebelik oranları arasında ilişki olmadığı görüşü de savunulmaktadır (132-137). Endometriyal kalınlık için herhangi bir eşik değer bulunmamış olsa da, gebelik olması için hCG gününde endometriumun en az 7 mm ölçülmesi gerektiği gösterilmiştir (138,139). Endometriumun fazla kalın olması da olumsuz bir prognostik faktör olarak değerlendirilmiş ve bir çalışmada 14 mm veya daha kalın bir endometriumda gebelik oranının düştüğü, abortus

riskinin arttığı gösterilmiştir (96). Endometrium kalın olunca embriyo transferinin daha travmatik olduğu ve bunun da implantasyonu kötü yönde etkilediği öne sürülmüştür (96).

Reseptif bir endometriyum oluşması için, endometriyumun kendini implantasyona hazır hale getirmesi gerekir. Yukarıda da bahsettiğimiz gibi öncesinde östrojene maruz kalmış proliferatif endometrium, ovulasyon sonrası korpus luteumdan salınan progesterona bağlı olarak epitel hücrelerinde glandüler sekretuar transformasyon olur. Sekretuar transformasyon, midluteal fazda alınan biyopsinin histolojik olarak incelenmesiyle de gösterilebilir. Ancak histolojik olarak normal olan endometriyal biyopsi, fonksiyonel ve reseptivitenin normal olup olmadığını göstermemektedir. Devamlı östrojen varlığına rağmen preovulatar dönemde sabit olan (5- 6 mm) endometriyal kalınlık, progesteron etkisiyle birlikte ovulasyondan 3 gün sonra epitelyal proliferasyonu durdurur. Karakteristik endometriyal hücre farklılaşması ve immün hücre infiltrasyonu olur (140). Stromal elemanlar ise büyümeye devam eder. Böylece bezlerde ve spiral damarlarda intussepsiyon ve sıkı-sarmal yapılanmalar ile anjiogenez ve vasküler remodeling; kıvrımlar ve ödem oluşur (141). Glandüler hücrelerden kaviteye sekresyon (glikoprotein ve peptidlerin) başlar. Siklusun 17-18. günlerinde glikojen ve lipid vakuolleri intraselüler alanda oluşur ve intralüminer alana ilerler. Postovulatar 6-7.günde stromal ödem ve sekresyon en tepe noktaya gelir ve endometrium 10-14 mm kalınlığına ulaşır. Siklusun yaklaşık 20-24.günleri arasındaki döneme implantasyon penceresi adı verilir (142,143). Blastokist implantasyonu ile aynı zamana denk düşmektedir (144).

Endometriyal günlemenin standart metodu endometriyal biyopsi örneğinin histolojik olarak incelenmesidir (145). Ancak endometriyal biyopsi invaziv olması nedeniyle günümüzde yardımcı üreme sikluslarında kullanılmamaktadır (146). Son yıllarda inferilite ve ART konusundaki baş döndürücü gelişmelere rağmen klinik gebelik ve canlı doğum oranlarında paralel bir gelişme sağlanamamıştır. Bu uyumsuzluk endometriyal reseptivite ve implantasyon problemlerine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (147).

2.12.2. İmplantasyon Penceresi

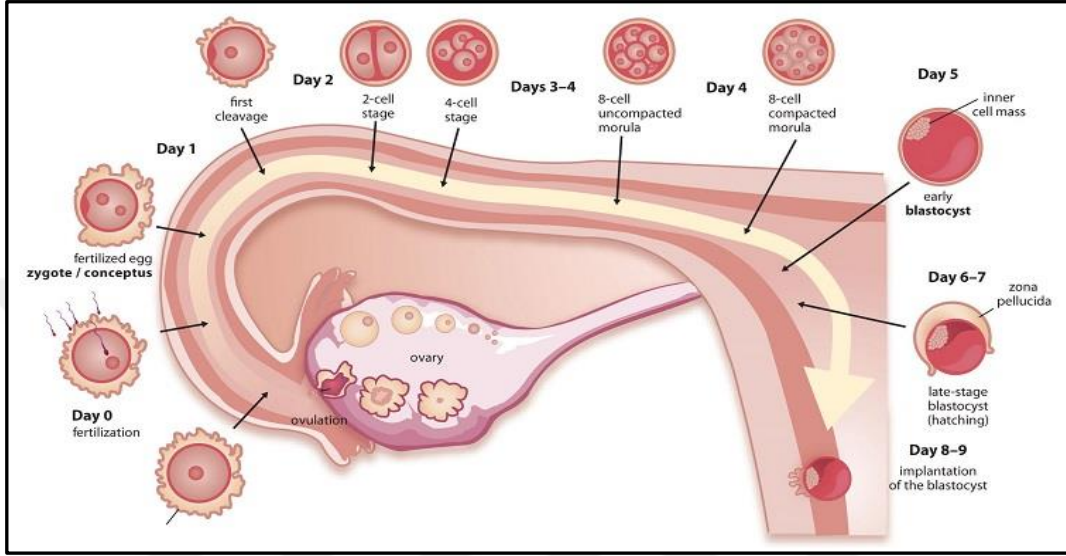
Embriyo implantasyonu reproduktif sürecin en kritik aşaması olarak kabul edilmektedir (148). Başarılı implantasyon, trofoblast etrafındaki lokal immünosüpresyona bağlıdır. İmplantasyonu etkileyen ve implantasyon fazında ortaya çıkan başlıca markerlar sitokinler, büyüme faktörleri (LİF, interlökin -1, Heparin bağlayıcı epidermal büyüme faktörü, koloni stimüle edici faktör-1, IGFBP-1, keratinosit büyüme faktörü), hücre adezyon molekülleri (Musin, integrin), matriks metalloproteinazlar, kalsitonin ve Homebox (HOX) genleridir. Bunlar doku biyopsilerinde veya uterin sıvılarda omiks (transkriptomiks, proteomiks, sekretomiks) yöntemleriyle çalışabilmektedir.

Endometriumun histolojik olarak değerlendirilmesi, 1950’lerde Noyes ve arkadaşlarının çalışmalarına dayanmaktadır (149). Endometriyal reseptivite ise ilk olarak 1986’da Psycosos tarafından fare deneylerinde gösterildi. İmplantasyon ve buna bağlı olarak endometriyal reseptivite ile ilgili birçok çalışma etik nedenlerden ötürü hayvan deneyleri üzerinde yapılmıştır.

Menstrüel siklus boyunca endometrium yalnızca çok kısa bir zaman diliminde (implantasyon penceresi), blastokistin implantasyonuna izin vermektedir. Endometriumun implantasyona izin verdiği zaman ve koşullar “endometriyal reseptivite” olarak tanımlanmaktadır (150). Düzenli bir menstrüel siklusun 20. ile 24. günleri arasında gerçekleşen implantasyon, blastokist evresindeki embriyonun maternal endometriyal yüzeye yaklaşması ve tutunmasıyla, fetüs ile maternal dolaşım arasında bir ara yüz oluşturacak plasentanın oluşmasına dek gerçekleşen aşamaları kapsayan eşsiz bir süreçtir. Başarılı bir implantasyon için, blastokist evresinde normal ve fonksiyonel bir embriyo, reseptif bir endometriyum ve maternal embriyonik dokular arasında senkronizasyon gerekmektedir (151).

İmplantasyon blastokist hatching sonrası, LH pikinden 7-8 gün sonra, fertilizasyonun 5-7. günlerinde; morulanın uterin kaviteye girişinin 1-4. gün sonrasında gerçekleşir. İmplantasyon gerçekleşmeden önce embriyo ve endometriyum arasında endokrin, otokrin, parakrin mesajlar implantasyon için hazırlığı sağlar. Örneğin, ejakulatta bulunan Vaskular Endothelial Growth Factor (VEGF) endometriyumu uyarak implantasyon sürecine katkıda bulunur.

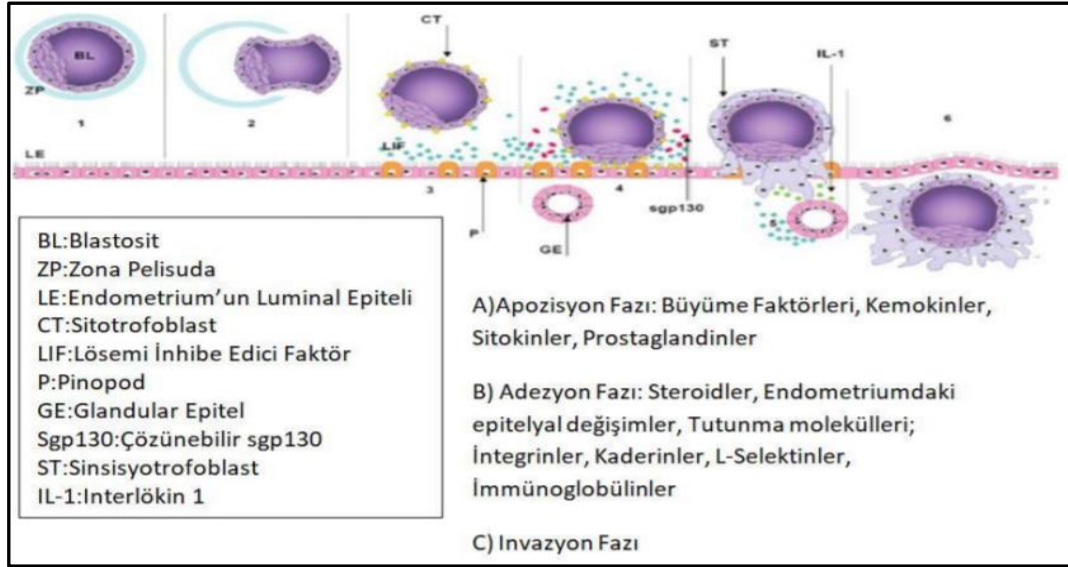
Fertilizasyondan bir kaç gün sonra maternal dolaşımda saptanan ‘early pregnancy factor’ (EPF) embriyodan gelen sinyale yanıt olarak üretilir, embriyoya karşı maternal immün süpresyonun sağlanması, hücre büyümesi, hücre çoğalması gibi fonksiyonları vardır (143).



Şekil 2.5. İmplantasyon

Genellikle implantasyon sahası olan endometriyal kavitenin üst-arka duvarına parakrin sinyallerle gelen blastokist; embriyonik kutbundan (embriyoblastlara yakın bölgesi) desidual (orta-geç sekretuar endometriyal) epitele tutunur. Embriyonik kutup üzerindeki trofoblastlar, salgıladıkları proteolitik enzimlerle desidual epitel hücreler arasından penetre olmaya başlarlar. Sonrasında embriyo bazal membrana doğru inerek, stromaya invaze olur (143).

İmplantasyon aşamaları; apozisyon, adhezyon, invazyon olmak üzere üç aşamada gerçekleşir ve aşağıdaki şekillerde bu aşamaları incelemek mümkündür (152):



Şekil 2.6. İmplantasyon aşamaları

(1) Zona pellucida ile çevrili uterus serbest yüzen blastosistin şematik gösterimi. Blastosist bir trofektoderm ile bir iç hücre kütesinden oluşur. Parakrin sinyalleme (tanımlanmamış) muhtemelen blastosisti varsayılan implantasyon bölgelerine çeker ve (2) zona pellusida'dan blastosistin çıkışı gibi sonraki aşamaları senkronize eder ve düzenler. (3) Blastosistin, implantasyon penceresinin başlangıcında endometriyuma kademeli olarak eklendiğini, burada endometrial reseptiviteyi iki olası biyobelirteçle tanımlandığını gösterir: pinopodlar ve LIF. LIF, implantasyon sırasındaki endometrium aracılığıyla maksimum şekilde ifade edilir ve blastosist, LIF reseptörünü eksprese eder. (4)'te blastosist endometriyuma yapışır ve daha sonra LIF'in kendisini üretirken endometriyumda, gp130 ve LIF reseptörü üretimi artar. Çözünebilir gp130'un konsantrasyonu ve endometrial yüzeydeki pinopodların görünümü artar. Adhezyon, trofoblast hücrelerinin, (5)'de belirtildiği gibi iç sitotrofoblast ve dış sinsitiyotrofoblast katmanlarına farklılaşmasına neden olur, sinsisyotrofoblast, luminal epiteli istila eder ve blastosist, endometriyumda LIF ekspresyonunu tetikleyen IL-1 gibi sitokinleri salgılamaya başlar. (6)'da implantasyon tamamlanmış, implantasyon penceresi kapanmıştır. Bu nedenle, embriyo ve endometriyumun, blastosistin implantasyonunu teşvik etmek için LIF ve diğer sitokinlerin salgılanması yoluyla aktif bir şekilde iletişim kurması önerilmektedir (152).

2.12.3. ART Siklusları ve İmplantasyon

Yardımcı üreme teknolojilerinin kullanımı 1978 yılında doğan ilk IVF bebeğinden sonra gelişmeye devam etmektedir. Artık yüksek kalitedeki embriyolar seçilebilmekte ve endometrium değerlendirilebilmektedir. Daha yüksek gebelik oranları, daha az çoğul gebelikler ve genetik olarak sağlıklı bebekler yardımcı üreme tekniklerinin günümüzdeki hedefleridir.

Başarılı bir implantasyonun gerçekleşebilmesi için blastokistin belli bir zaman aralığında reseptif endometriumla karşılaşması gerekir. Endometrium menstrual siklus boyunca yeniden yapılırken ancak kısıtlı bir zaman aralığında embriyoya reseptif durumda olur. Doğal bir siklusta embriyo ovulasyondan ortalama 4 gün sonra uterin kaviteye girer (153). Ovulasyondan 6-8 gün sonra endometrium blastokist implantasyonuna reseptif hale gelir. Ortalama 4 gün boyunca reseptif halde kalır (154). Yüksek kalitedeki embriyoların alıcı annelere transferinin, verici annelere transferinden daha iyi implantasyon oranlarıyla sonuçlandığı çalışma; verici annelerde hiperstimülasyona bağlı estradiol yüksekliğinin endometriyal reseptiviteyi olumsuz etkilediğini göstermektedir (155). Düşük embriyo kalitesi implantasyon başarısızlığının en önemli nedenlerinden biridir (114).

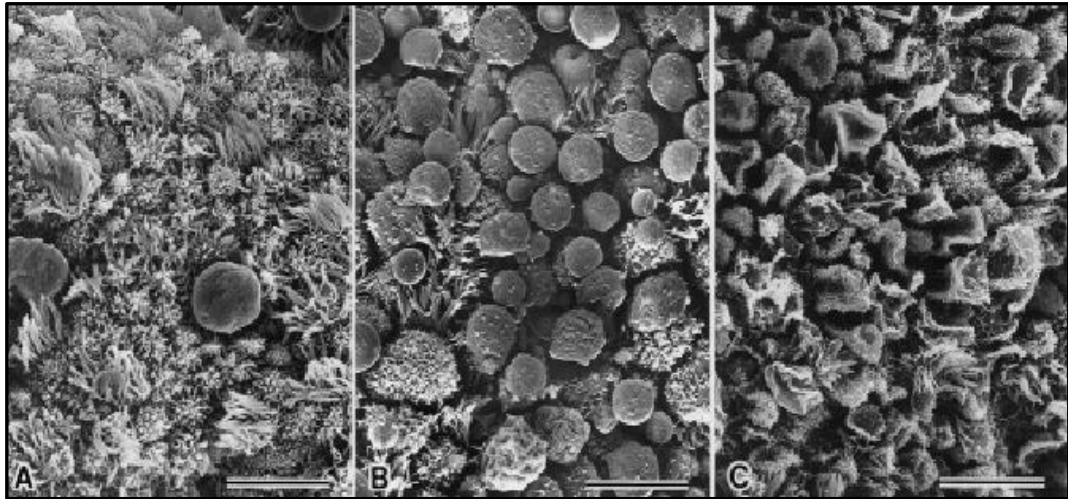
Ovarian stimülasyon uygulanan siklularda implantasyon oranını arttırmak için implantasyon penceresi dönemini belirleyebilmek ve seçilen en kaliteli embriyoyu bu dönemde transfer etmek gereklidir. Yardımcı üreme tekniklerinin uygulandığı siklularda implantasyon oranlarını arttırabilmek için endometriyal reseptiviteyi gösteren ve invaziv olmayan yöntemler bulmak gerekir.

Endometriyal reseptiviteyi saptayabilmek için farklı yöntemler üzerinde çalışılmaktadır. Elektron mikroskopuyla endometriyal morfolojik yapılar incelenebilmektedir. Bu yöntemle endometriyal reseptiviteyi gösteren pinopodlar ve nüklear kanallar gösterilebilir. Blastokistin endometriumda sadece pinopod bulunan alanlara implante olduğu ve pinopodların implantasyon pencere döneminde ortaya çıkması ve sonra kaybolması nedeniyle endometriyal reseptivitenin belirteci olabileceği bildirilmiştir (156). Ancak klinik olarak uygulanabilir bir yöntem değildir.

2.12.4. Endometriyal Receptivite Penceresi ve Receptivite (İmplantasyon) Belirteçleri

Endometriyal receptivite penceresi 28 günlük normal bir siklusun 20-24. günleri arasındadır. Ovulasyondan 6 gün sonra endometriyum implantasyon için reseptif hale gelir ve yaklaşık 4 gün reseptif kalır (154).

Endometriyal receptivite, progesteron etkisi altındaki luminal epitel hücrelerinin apikal mikrovillilerinin düzleşerek, receptivite penceresi boyunca oluşup sonra kaybolan küçük çıkıntılar olan pinopodlar tarafından sağlanmaktadır (157). Doğal menstruel siklusun 20-21. günlerinden sonra ovulasyon sonrası 5.-7. günlerde sadece 2-3 gün gözlenir. Pinopodlar trofoblast hücrelerinin endometriumun reseptif lüminal epiteline yapıştığı yerden, yani implantasyon sahasında gözlenirler ve implantasyon penceresinin açıldığının morfolojik olarak belirteçidir (158). Progesteron ve HOXA10 geni ekspresyonu pinopod oluşumundan sorumludur. Pinopodların, implantasyonda kritik bir öneme sahip olan LIF salınımını sağladıkları düşünülmektedir (37). Pinopodlar, implantasyon bölgesindeki endometriyal kavitenin sıvı konsantrasyonunu etkiler, gerekirse bir miktar absorbe ederek blastokistin adezyon ve invazyon süreçlerine yardımcı olur (159).



Şekil 2.7. İnsan endometriyal biyopsilerinin elektron mikroskobu fotomikroagrafları, normal adet döngüsünün (A) erken, (B) orta ve (C) geç luteal fazlarından alınmıştır. Ölçek çubukları = 10 µm

Gebeliğin devamı için maternal immün sistemin endometriumuna implante olacak olan embriyoya tolerans göstermesi gerekmektedir. Blastokist implante olabilmek için endometriumda hasar oluşturur. Trofoblastlar endotelin ve maternal kan damarlarının yerini alır ve salgıladıkları kemokinler ile immün hücrelerin implantasyon alanına gelmesini sağlarlar. İmplantasyon alanında lökositlerin %70'ini NK (doğal katil), %10-20'sini makrofaj ve %2-4'ünü dentritik hücreler oluşturulur ve ayrıca az miktarda T hücreleri de bulunmaktadır (160). İmmün modülasyonla CD4/CD8 oranı tersine döner, B hücre fonksiyonlarını, T hücrelerinin antikor bağımlı hücrel sitotoksitelerini ve greft reaksiyonunu baskılar (161). HLA-G proteinin ekspresyonunun fazla olduğu embriyolarda bölünme hızının fazla olduğu, implantasyon ve başarılı gebelik şansını arttırdığı gösterilmiştir (162). Desidua'daki NK hücrelerde yer alan KIR (Katil Hücre İmmunoglobulin benzeri Reseptör) ve CD94/NK62 reseptörleri trofoblastlardaki HLA-G'yi tanıma yeteneğine sahiptir. Trofoblastlardaki HLA-G molekülü, NK hücrelerinin ve T lenfositlerinin sitotoksik fonksiyonlarını azaltır, sitokin ekspresyonunu regüle eder, ayrıca CD4+ T-helper hücrelerin aktivasyonunda rol alır (163).

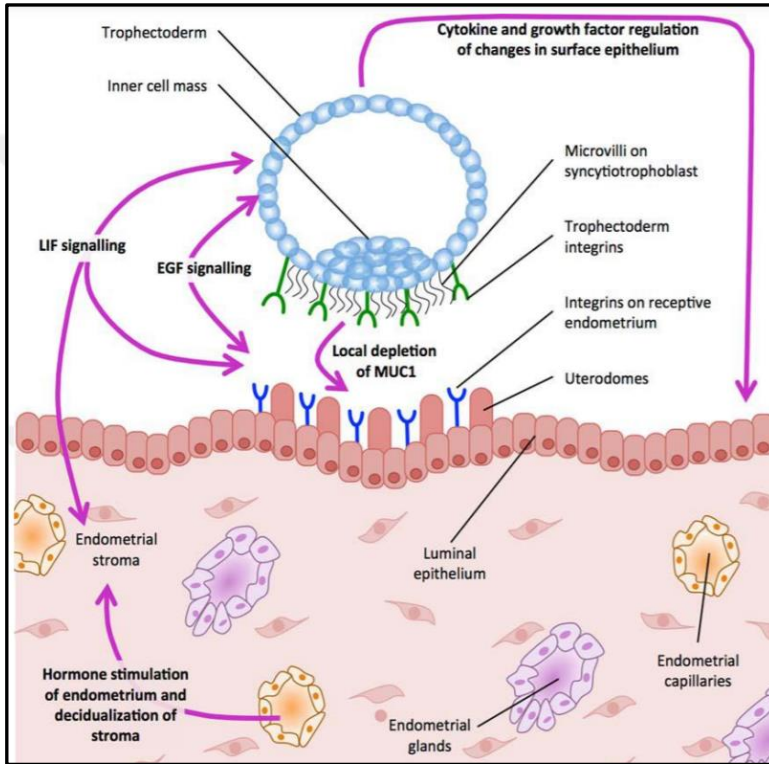
Uterin NK hücreleri implantasyon için kritik olan LIF, G-CSF ve GM-CSF salgılanmasıyla görevlidir. NK hücreleri salgıladıkları anjiogenik faktörler ile desidualizasyonda ve spiral arterlerin yeniden yapılanmasında rol oynar (164). Uterin dentritik hücrelerin görevi tam olarak açığa kavuşturulamamıştır, fakat gebeliğin sonuna kadar desiduada bulunur (165).

Morfolojik değişikliklerden ayrı olarak, son zamanlarda luteal fazın değişik evrelerini gösteren pek çok moleküler belirteç tanımlanmıştır, bu implantasyon penceresinde salgılanan faktörlere reseptivite (implantasyon) belirteçleri denilmektedir.

İmplantasyonda rol alan önemli moleküller

Ovulasyondan 7–10 gün sonra her siklusta embriyo ile endometrium arasındaki ilişkiyi sağlamak amacıyla implantasyon penceresi döneminde birçok molekülün ekspresyonu meydana gelir. Embriyonun endometriumuna implantasyonunda integrin molekülleri, L-selectin ligandları, mucin–1, HB-EGF

(heparin-bağlayıcı epidermal büyüme faktörü) ve pinopodlar görev alır. Endometriumdan salgılanan sinyallere (lösemi inhibitör faktör reseptörü, colony stimulating faktör reseptörü, insulin-benzeri büyüme faktörü ve HB-EGF reseptörü) karşılık embriyodan sitokin ve büyüme faktörleri salgılanır. Glycodelin, inhibin ve interlökinler gibi immünmodülatör faktörler implantasyonda embriyonun maternal reddine engel olurlar. VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) ve prostoglandinler implantasyonda angiogenezisde rol alırlar (166).



Şekil 2.8. İmplantasyon embriyo-endometrium diyalogu (167)

➤ **Pinopodlar**

İmplantasyondan önce lümen epitelinde morfolojik değişiklikler gözlenir. İmplantasyon anında endometrium lümen epiteli bazalindeki polariteyi kaybeder. Endometrium yüzey epiteli daha yassı bir hale gelir, mikrovillus sayısı azalır, bazal membran kalınlığı azalır. Artık mikrovillus yerini pinopod denilen yapılar alır. Pinopodların maksimum görüldüğü dönemde, pinopodlarla beraber heparin bağlayıcı epidermal growth faktör (HB-EGF) ekspresyonunun arttığı gösterilmiş, implantasyonda önemli rol oynadıkları düşünülmüştür (168).

Elektron mikroskop yöntemi pinopodları tespit etmek için en yararlı yöntemdir. Luteal faz ortalarında fertilitesi ispatlanmış 68 kadından endometriyal biyopsi örnekleme ve kan örnekleme yapılmış. Progesteron seviyelerinde yükselmeye beraber pinopodların ortaya çıkışı elektron mikroskopuyla gözlenmiştir (169). Blastokist implantasyonu için endometriyal reseptivitenin düzenlenmesinde HOXA-10 geni rol alır. Farelerde yapılan çalışmada HOXA-10 geninin bloke edilmesi endometriyal histolojiyi etkilemezken, pinopod sayılarında azalmaya yol açmıştır (170). Son yıllarda bazı araştırmacılar tarafından, pinopodlara her canlı türünde pinositoz yapımadığından dolayı, uterustaki kubbeler anlamında 'uterine-dome' tanımının kullanımı tercih edilmektedir.

➤ **LIF (Lösemi inhibitör faktör)**

LIF interlökin-6 (IL-6) ailesine ait bir pro-inflamatuvar sitokindir (170). Bu moleküller sinyal iletimini gp130 proteini yoluyla yaparlar. Farelerin endometrium epitelinden, blastokist implantasyonundan önce LIF mRNA ekspresyonunun artan seviyelerde gösterilmesi ve LIF geni olmayan farelerde implantasyon başarısızlığı olması, LIF'in implantasyonda önemli görevi olduğunu gösterir (171). LIF, erken implantasyon penceresi boyunca endometriyal reseptiviteyi etkileyen en önemli sitokinlerden biri olarak, plasentada trofoblast fonksiyonunu ve vasküler oluşumu düzenler. LIF ve reseptörünün insan endometriumunda sentezi, peri-implantasyon evresinde pik düzeylerine ulaşır. Endometriyal kavite yıkama sıvılarında LIF düzeyine LH pikinden 10 gün sonra bakmışlar. Açıklanamayan infertilite tanısı olan hastalarda LIF düzeyi normal fertil gruba göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (172). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise TKG'lı hastalar ile normal popülasyon karşılaştırılmış LIF düzeyleri hem endometriyal dokuda hem de kan serumunda anlamlı derecede düşük bulunmuştur (173).

➤ **HB-EGF (Heparin Binding Epidermal Growth Factor)**

HB-EGF, transmembran proteindir ve endometriumun stromal ve epitelyal hücrelerinde sentezlenir. Blastokistten gelen sinyallere karşılık, yüzey epitelinin HB-EGF ekspresyonu ile blastokist etrafındaki kapiller permeabilite artar (174). Aynı zamanda endometriyal hücre artışı, apoptozun engellenmesi, trofoblast

invazyonunun indüksiyonu, desidual transformasyonun regülasyonundan sorumludur (175).

➤ **Musinler (MUC-1)**

MUC-1, musinler arasında ilk bulunan ve üzerinde en çok çalışılan musin tipidir. MUC-1 blastokistten salınan selektinler için ligand görevi görür. İnsan blastokisti apozisyon fazında östrojen ve progesteron hormonların da etkisiyle endometriyal MUC-1'i arttırırken; adezyon fazında ise endometriyal anti-adhezif gibi etki gösteren MUC-1'i implantasyon bölgesinden temizlemesi gerekir. Bir antiadezyon molekülü olan MUC-1, blastokistlerin endometriyuma adezyonunu önler. İmplantasyon penceresi boyunca MUC-1 sentezinin azalması embriyo ve endometrium arasındaki temasa izin vermektedir (89). MUC-1 sentezinin zamanında inhibe edilmesi endometriyal reseptivite açısından çok önemli kabul edilmektedir. MUC-1 aynı zamanda mukoza epitelinin mikrobik veya enzimatik saldırılara karşı korunmasında, tümör progresyonu halinde endometriyumun korunmasında rol alır (176).

➤ **Glycodelin-A**

Plasental protein 14 (PP14) veya progesterone associated endometriyal protein (PEP) olarak da bilinen, geç sekretuar endometrium tarafından sentez edilen major glikoproteindir. Glycodelin-A ovulasyondan dört ile beş gün sonra salgılanmaya başlar ve menstruasyona kadar devam eder. Gebelik esnasında desiduadan glycodelin-A salgısı artarak devam eder (177). Sentez ve salınımı progesteron tarafından düzenlenmektedir (178). Fetal allograftın maternal immün rejeksiyonunun önlenmesinde faydalı bir rolü olan bir immün modülatördür (179). Glycodelin-A sahip olduğu karbonhidrat sekansıyla spermin zona pellusidaya yapışmasını engeller. Glycodelin-A'nın ovulasyon sırasında yokluğu fertilizasyona olanak sağlarken ovulasyondan sonra artışı implantasyonun ve gebeliğin devamını sağlar (180,181).

➤ *İnterlökin-15*

IL-15, lokal doku inflamatuvar ve uyarlanabilir immün tepkinin, özellikle NK hücre çoğalması, sitotoksik öldürme ve interferon- γ ve tümör nekrozis faktör- α üretiminin anahtar düzenleyicisidir. IL-15 insan endometriumunun hem stromal hem de epitelyal hücreleri ile plasenta ve desidua da sentezlenmektedir (182,183). IL-15 NK hücre proliferasyonu için güçlü bir indükleyicidir ve bu hücrelerin sitokin üretiminin artırılması ile sitotoksitesinin güçlendirilmesinde gereklidir.

➤ *L-selectin*

Selektinler hücre adezyon molekülleri grubunun üyeleri olarak P-selectin, L-selectin ve E-selectinden oluşurlar. Embriyonun endometriuma bağlanması için trofoblastlardan salgılanan L-selectin ile endometriumdan salgılanan oligosakkarid yapılı L-selectin ligandı köprü oluştururlar. L-selectinin ligandına bağlanmasıyla bir sinyal kaskadı aktif konuma geçerek diğer hücre adezyon moleküllerinin (integrinler, tropofinin, HB-EGF) kendi ligandlarına bağlanması gerçekleşir. Böylece embriyonun endometriuma adezyonu pekişmiş olur (184). Bu nedenle L-selectinler endometriyal reseptiviteyi göstermede önemli biyokimyasal belirteçler olabilirler.

2.12.5. İmplantasyon Başarısızlığına Neden Olan Faktörler

Blastokistin desidual endometriuma adhezyonuna implantasyon denilmektedir. Ancak bu birleşme immün, çevresel, anatomik, biyokimyasal, hormonal birçok değişkenin kontrolü ve senkron çalışması ile oluşmaktadır. İnfertil hasta grubunda bu süreçler doğal veya da düzgün olarak işlemediğinden implantasyon başarısızlığı olasılığı ve dolayısıyla IVF başarısızlığı yüksektir. İmplantasyon başarısızlığı, embriyo veya endometriumda bulunan faktörlerin bir sonucu olabilir. Bunlar; maternal yaş, oosit ve embriyo kalitesi, immünolojik faktörler, endometriyal reseptivite, luteal faz defektleri, uterin, tubal, peritoneal faktörler, uygulanan stimülasyon protokolü ve embriyo kültür mediumları şeklindedir.

Etyolojik faktörlere ve yönetimine yönelik araştırmalar yapılmaya devam edilmektedir. Her ne kadar bazı tedavilerin yararlı olduğu bildirildiyse de, diğer bazı tedaviler için henüz yeterli kanıt ve fikir birliği yoktur.

IVF’de embriyo transferi sonrası olası implantasyon başarısızlığı nedenleri şunlardır (185):

- ✓ Oosit ve embriyonun kromozomal anomalileri, mitokondrial DNA’da mutasyonlar,
- ✓ Endometrium - blastokist arasındaki sinyal eksiklikleri,
- ✓ Endometriumla ilişkili faktörler,
- ✓ Otoantikorlar ve trombofilik faktörler,
- ✓ Servikal enfeksiyonlar,
- ✓ Transfer tekniği ve kateter seçimi,
- ✓ Ultrason rehberliğinde Embriyo Transferi’nde dikkat edilmesi gereken kurallara uyulmaması,
- ✓ İntrakaviter patolojiler.

Tekrarlayan implantasyon başarısızlığının tanımı 40 yaşın altında, 4’ten az sayıda kaliteli embriyo transferi yapılmış ve en az 3 İVF-ICSI/ET siklusunda başarısızlıktır (37). Bu konuyla ilgili birçok yayın olmasına rağmen henüz kesin olarak kabul edilmiş bir tanım yoktur. Buna neden olabilecek 3 ana sebep vardır;

- ✓ Endometriyal reseptivitenin azalması,
- ✓ Embriyonun defektif olarak gelişimi,
- ✓ Kombine faktörler (endometriozis, hidrosalpinks gibi).

Doğal sikluslarda gelişen embriyo ve olgunlaşan endometrium arasında kendiliğinden oluşan bir uyum vardır. IVF sikluslarında azalmış implantasyon oranlarından ovaryan-endometriyal uyumsuzluk sorumludur. Endometriyal reseptivite açısından endometriyal proteinlerin salınımındaki defekt, anormal integrin/adezyon molekülleri, T hücre ve natural killer aktiviteleri, embriyotoksik faktörlerin sekresyonu, uterin perfüzyon anormallikleri endometriyal sebepler arasında sayılabilir. Bunların yanında endometriyal reseptiviteyi azaltan faktörler arasında, endometriyal polipler, intrauterin sineşiler, uterin septum, submüköz

myomlar, kronik endometrit ve endometriyal kavitede sıvı birikimi sayılabilir (185).

Endometriyal polipler yaşla birlikte sıklığı artan, reproduktif dönemde %24 oranında saptanabilen intrauterin bir patolojidir. Endometriyal polipler uterin kavite içinde endometriyal glandlardan oluşan, stromal ve spiral arteriollerden oluşan destek dokusu bulunan tümöral oluşumlardır. Aseptomatik endometriyal poliplerin infertilite üzerine etkileri net değildir. Ancak endometriyal polipler mekanik etkiyle sperm ve embriyo transportunu bozarak, embriyo tutunmasını engelleyerek ya da endometriyal reseptiviteyi azaltarak infertiliteye neden olabilmektedir. Endometriyal poliplerin, HOXA10 ve HOXA11 adı verilen endometriyal reseptivite de rol oynayan biyomarkırların düzeyini azaltarak gebelik oranlarını azalttığı gösterilmiştir (186). Bir başka çalışmada endometriyal polipli olgularda angiogenetik bir faktör olan glikolipoprotein ailesine mensup biyomarkır Glycodelin-A'nın endometriyal yıkama sıvılarında lokal olarak serum değerinden belirgin olarak fazla olduğu saptanmış ve bunun gebelik sonuçlarına olumsuz katkılarının olabileceğinin üzerinde durulmuştur (187).

Myomlar reproduktif çağda kadınlarda %30 oranında saptanabilen, düz kas hücrelerinden köken alan, iyi huylu oluşumlardır. Myomların kavite ile ilişkili ve endometriyal kaviteyi distorsiyone edenlerine submukozal myom adı verilmektedir. İnfertil hasta grubundaki intrauterin patolojilerin %5 ile 10'unu kapsamaktadırlar ve hiperöstrojenik bir mikro çevreye sahiptirler. Kavite ile olan ilişkileri gerek yer kaplayıcı lezyon gerekse de reseptivite üzerine olan lokal kimyasal etkileriyle gebelik ve implantasyon sonuçlarını olumsuz etkiledikleri düşünülmektedir (188).

Uterin septum, embriyogenez sırasında müllerian kanalın füzyon defektine bağlı oluşan, normal popülasyonda sıklığı %3-5 olan, ancak tekrarlayan gebelik kaybı olan ve preterm doğum öyküsü olan kadınlarda %5-25 arasında sıklıklarda görülen müllerian kanal anomalilerinin en sık görülenidir. İmplantasyon kusuru ve uterin perfüzyonu bozarak, kötü reproduktif ve gebelik sonuçlarına neden olduğu düşünülmektedir (189).

İntrauterin adhezyonlar, ilk olarak 1948 yılında Joseph Ashermann tarafından tanımlandı. Uterin kavitenin travma ya da diğer nedenlere bağlı olarak kısmi ya da tamamen oblitere olması haline Ashermann Sendromu denilmektedir. Vakaların büyük çoğunluğunda primer küretaj gibi endometriyumu direkt travmatize eden cerrahi müdahale hikayesi bulunmaktadır. İntrauterin adhezyonlar, tekrarlayan gebelik kaybı, infertilite, abdominal ağrı, adet düzensizliğini içeren bir klinik seyre sahiptirler.

Gebeliğin oluşabilmesi için sperm ve ovumun karşılaştığı bölge olan tubalarla ilgili patolojiler de fertilitiyi kötü yönde etkilemektedir. Proksimal tubal obstrüksiyonlarda spermin ovuma ampulla bölgesinde ulaşabilmesi engellenirken, distal obstrüksiyonlarda ovumun fimbriya tarafından tutulmasında ve ampullaya taşınmasında sıkıntı mevcuttur. Distal tubal obstrüksiyonlar sonucunda sekresyonların tuba lümeninde birikmesi tubal distansiyon ve hidrosalpenksi oluşturur. Hidrosalpenks ile biriken sıvının tubal siliyer aktiviteyi bozduğu, mekanik etkiyle implantasyonu olumsuz etkilediği, embriyo ve endometriyuma toksik etkilerinin olduğu düşünülmektedir (24). Ayrıca hidrosalpenks sıvısı içerisinde bulunan prostaglandinler, sitokinler ve diğer enflamatuvar komponentler endometrial reseptiviteyi azaltıyor olabilir.

Hidrosalpenksin endometrial reseptivite üzerindeki negatif etkisi birçok çalışma ile ispatlanmıştır. Endometrial yüzey epitelinde eksprese olarak, implante olacak embriyo için reseptör, trofoblastik penetrasyon ve invazyon için ise stimülatör olan $\alpha\beta3$ integrin, luteal fazda implantasyon penceresi dönemi boyunca endometrial reseptivite markırı olarak yer alır. Diğer infertilite nedenlerinin dışlandığı 10 hidrosalpenks tanısı almış infertil hastanın salpenjektomi öncesi ve sonrasında $\alpha\beta3$ integrin değerleri immünohistokimyasal olarak değerlendirilmiştir. Hidrosalpenksli kadınlarda implantasyon periyodu boyunca $\alpha\beta3$ 'ün ekspresyonunda azalma olduğu saptanmıştır. Bu durumun IVF başarısını da düşürdüğü söylenebilir. Nitekim hidrosalpenksin cerrahi tedavisinden sonra, $\alpha\beta3$ integrin ekspresyonunun yükselerek normal seviyesine ulaştığı rapor edilmiştir (190).

Bir başka çalışmada hidrosalpenksli hastalarla normal tubaya sahip kontrol hastaları başka bir implantasyon belirteci olan LIF (lökemi inhibitör faktör) ekspresyonu açısından karşılaştırılmıştır. Her iki grupta 10'ar hasta belirlenmiş ve Western Blott ve immünohistokimyasal yöntemlerle endometriyal LIF ekspresyonu değerlendirilmiştir. Fertil grupla karşılaştırıldığında hidrosalpenksi olan hastalarda LIF ekspresyonu belirgin derecede az bulunmuştur. Salpenjektomi sonrasında ise LIF seviyelerinde artış gözlenmiştir (191). Tüm bu çalışmalar hidrosalpenksin fertilité üzerinde olumsuz etkilerini göstermektedir.

Bununla birlikte endometriyal kavitedeki sıvının kaynağı hala tartışmalıdır. Menstrüel kanama zamanında kavite içerisinde sıvı görülebilir ancak bunun dışında menstrüel siklusun herhangi bir zamanında kavite içerisinde sıvı olmamalıdır. ART sikluslarında sporadik olarak bir miktar sıvı saptanabilir. Ancak ideal olarak, IVF sırasında endometriyal boşluk içinde sıvı birikmesi gibi organik bir patoloji olmamalıdır. Hidrosalpenks, polikistik over sendromu, uterusun subklinik enfeksiyonları yada isthmosel gibi organik bir patoloji endometriyal sıvının kaynağı olabileceği gibi KOH sırasında endometriyum tarafından fizyolojik olarak da üretilebilir. Fakat yapılan bir çalışmada KOH sırasında endometriyum tarafından fizyolojik olarak üretilen endometriyal sıvının gebelik sonuçlarını kötü etkilemediği bulunmuştur. Fizyolojik olarak üretilen endometriyal sıvının embriyotoksik olmadığı varsayılmış ve embriyolara fayda sağlamak için bir tür büyüme faktörü içerdiği düşünülmüştür (192).

Kaynağı ne olursa olsun endometriyal sıvı varlığında azalan embriyo implantasyonunu açıklamak üzere birçok hipotez öne sürülmüştür. Bu hipotezlerin başlıcaları bu sıvının uterin kaviteye dolması sonucu endometriyal alanda enflamasyona neden olması ve endometriyumu embriyo implantasyonuna engel duruma getirmesi, implantasyon gerçekleşse bile, sıvı içerisinde yer alan toksik bileşiklerin gelişmekte olan embriyo üzerindeki sitotoksik etkisi ve bu sıvısının mekanik yıkama etkisi ile embriyoyu implantasyon penceresinden uzaklaştırarak, embriyonun endometriyuma tutunmasının engellenmesi olarak açıklanmıştır (193).

Endometriyal sıvının yarattığı mekanik etkiye bakacak olursak hidrosalpenkse bağlı biriken sıvının tuba uterinadan uterin kaviteye akımı ile bu sıvının uterin kavitede yıkama etkisi yarattığı, bu nedenle de implantasyonu inhibe

ettiği belirtilmiştir. Aynı zamanda kavite içerisinde endometriyal sıvının birikimi implantasyon için gereken embriyo ve endometriyal epitel arasındaki uygun etkileşimi engellemektedir. Sıvının çok az miktarı bile endometriyal reseptiviteyi negatif yönde etkileyerek implantasyonu engelleyebilir.

Endometriyal epitel hücrelerinin lümene bakan apikal yüzeyindeki pinopodlar, embriyoyu implantasyon alanından uzaklaştıracak sıvıyı ekstrakte etmeleri ile büyük öneme sahiptir. Pinopodlar sayesinde implantasyon süreci boyunca embriyonun endometriyuma tutunması ve invazyonu kolaylaşmaktadır. Endometriyal sıvı endometriyum epitel hücrelerinin pinopodlarına zarar vererek implantasyonu engellemektedir. Pinopodlarda meydana gelen hasar, blastosistin uterin sıvı içinde endometriyal yüzeye tutunmadan askıda kalmasına neden olmaktadır (194).

Ovulasyon indüksiyonu için gerekli steroid hormonlar uzun vadede cAMP üretimini stimüle etmektedir. cAMP, protein kinaz A'nın aktivasyonunu gerçekleştirmekte, protein kinaz A ise tuba uterinada sıvı üretiminde artışa neden olan Cl kanalı/CFTR fosforilasyonunu sağlamaktadır. CFTR'nin aktivasyonu, Na⁺ reabsorbe ederek sıvı reabsorbsiyonunu sağlayan ENaC'ın inhibisyonuna neden olmaktadır. ENaC inhibisyonu ile artan hidrosalpinks sıvısı mekanik etki ile implantasyon penceresi dönemi boyunca embriyo ve endometriyum arasında fiziksel bir engel oluşturmaktadır (194).

Hidrosalpenksli hastalarda tuba uterinada biriken sıvı, tubalarda basınç oluşturmakta, bu basınç utero-tubal bağlantı ve uterin internal os arasında basınç gradiyentine neden olmaktadır. Oluşan basınç gradiyenti, normal olarak embriyoyu implantasyon alanına iten intrauterin peristaltik sıvı hareketini indükleyen serviksten fundusa doğru olan miyometriyal kasılmayı aksi yönde (fundustan servikse) olmaya zorlamaktadır. Bu durum embriyoyu servikse doğru iterek embriyonun implantasyonunu önleyen mekanik etkiyi oluşturmaktadır (195).

Hidrosalpenks sıvısının embriyotoksik etkisi tuba uterinada üretilen sıvının hastalık patogeneze bağlı olarak değişen kimyasal kompozisyonuna bağlı olabilir. Hidrosalpenks sıvısının kimyasal analizi yapıp serumla karşılaştırıldığında, elektrolitler açısından benzer kompozisyon göstermekle birlikte hidrosalpenks sıvısı daha düşük kalsiyum, sodyum, potasyum, glukoz, protein konsantrasyonuna

ve düşük ozmolariteye sahiptir. Hidrosalpenks sıvısının düşük ozmolaritede olması, düşük laktat ve düşük protein içeriği, in vitro embriyo gelişimini, sperm canlılığını ve hareketliliğini olumsuz yönde etkilemektedir (196). Ayrıca hidrosalpenks nedeniyle hasar gören tubal ve endometriyal hücreler erken embriyo gelişimi için uygun ve yeterli embriyotrofik maddelerin üretimini gerçekleştirememektedirler (197).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızın protokolü Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komitesi tarafından KAEK-892 numaralı karar ile onaylanmıştır (Ek-1).

Çalışmamız Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Üreme Tıbbı ve İnfertilite Ünitesi Tüp Bebek Merkezi'nde gerçekleştirilmiştir. 1 Ocak 2010-31 Mart 2020 yılları arasında kliniğimizin tüp bebek merkezine başvuran tüm hastaların dosya verileri retrospektif olarak taranmıştır. Hastanemiz bilgi sisteminden kayıtları incelenen hastalar içinde çalışma kriterlerini karşılayan ultrasonografilerinde endometriyal sıvı saptanan 74 hasta tespit edilmiştir.

Bu kayıtlardan ve hastalara ait demografik veriler, infertilite etyolojileri, primer/sekonder tip infertilite, erkek faktörü açısından sperm parametreleri, ultrasonografi bilgileri, histeroskopi yapılıp yapılmadığı, yapıldıysa mevcut bulguları, laparoskopi yapılıp yapılmadığı, yapıldıysa mevcut bulguları, kontrollü ovaryan hiperstimülasyon protokolleri (KOH), embriyo transferi sonrası gebelik sonuçlarına dair bilgileri elde edilmiştir.

3.1. İstatistiksel Veri Analiz Yöntemleri

Çalışmada betimsel istatistikleri, ortama, standart sapma, yüzde ve frekans şeklinde verilmiştir. Çalışmada çalışma gruplarına göre hasta ölçümlerinin dağılımını incelemek amacı ile KS normallik testi yapılmıştır. Sonuçlara göre hasta ölçümlerinin dağılımının normalde uymaması ve grup sayılarının az olması nedeni ile parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır ($p<0,05$). Çalışma hasta ölçümlerinin adet 2-3. gününde yapılan bazal ultrasonografide endometriyal sıvı saptanan, stimülasyon sırasında sıvı saptanan ve persiste endometriyal sıvısı olan gruba göre incelenmesi için Kruskal Wallis testi yapılmıştır. Farklı olan grupların tespit edilmesinden all-pairwise yöntemi uygulanmıştır. Hastaların oransal özelliklerinin bazal ultrasonografide saptanan, stimülasyon esnasında saptanan ve persiste endometriyal sıvısı olan gruba göre incelenmesinde ki-kare analizi ve Fisher kesin testi yapılmıştır. Geçici ve persiste endometriyal sıvısı olan gruplarda

hasta oranlarının farklılıklarının incelenmesinde ise ki-kare analizi ve Fisher kesin testi uygulanmıştır. Ki-kare analizlerinden sonra farklı oranlarda olan grupların tespitini sağlamak amacı ile Bonferroni testi yapılmıştır. Analizlerde kritik karar değerinin 0,05 olarak alınmıştır. Analizler SPSS 25.00 paket programı ile sonlandırılmıştır.



4. BULGULAR

4.1. Hastaların Ölçümlerinin İncelenmesi

Endometriyal sıvı saptanan 74 hastanın demografik ve siklus özellikleri Tablo 4.1’de incelenmiştir. Hastaların ortalama yaşlarının $32,77 \pm 5,00$ yıl olduğu görülmüştür. Hastaların ortalama infertilite sürelerinin $37,99 \pm 20,62$ ay olduğu görülmüştür. Bazal FSH seviyelerinin $8,86 \pm 4,74$ IU/l düzeyinde olduğu görülmüştür. Bazal LH seviyelerinin $5,61 \pm 4,97$ IU/l olduğu görülmüştür. Bazal estradiol seviyelerinin $46,86 \pm 21,44$ pg/ml olduğu görülmüştür. Hastaların hCG gününde estradiol düzeylerinin $2197,65 \pm 1710,14$ pg/ml, progesteron düzeylerinin $1,08 \pm 0,85$ (ng/ml) olduğu tespit edilmiştir. Hastaların hCG günü yapılan transvajinal ultrasonografisinde endometriyal kalınlıklarının $10,22 \pm 26,68$ mm olduğu görülmüştür. Hastalardan toplanan oosit sayısı ortalama $9,99 \pm 6,28$ olarak saptanmıştır. Hastaların transfer edilen embriyo sayılarının ortalama $0,74 \pm 0,44$ adet olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların demografik ve siklus özelliklerinin incelenmesi

Hastalara ilişkin ölçümler	X	s.s.	Min	Maks
Yaş (Yıl)	32,77	5,00	23,00	48,00
İnfertilite süresi (Ay)	37,99	20,62	6,00	90,00
D3 FSH seviyesi (IU/l)	8,86	4,74	0,40	28,00
D3 LH seviyesi (IU/l)	5,61	4,97	0,07	33,00
D3 Estradiol seviyesi (pg/ml)	46,86	21,44	2,40	118,00
Estradiol seviyesi (HCG günü) (pg/ml)	2197,65	1710,14	240,00	9879,00
Progesteron seviyesi (HCG günü)(ng/ml)	1,08	0,85	0,10	5,80
Endometriyal kalınlık mm (HCG günü)	10,22	2,68	2,00	17,70
Toplanan oosit sayısı	9,99	6,28	1,00	37,00
Embriyo sayısı	3,81	2,27	0,00	9,00
Transfer edilen embriyo sayısı	0,74	0,44	0,00	1,00

Endometriyal sıvı saptanan 74 hastanın infertilite nedenleri Tablo 4.2’de incelenmiştir. İnfertilite nedenlerinin %28,4 ile tubaperitoneal faktör, %5,4 ile uterin faktör (endometriyal polip, unikornuat uterus), %16,2 ile PKOS, %6,8 ile erkek faktör, %13,5 ile azalmış over rezervi ve %29,7 ile açıklanamayan nedenler olduğu görülmüştür. Hastaların %70,3’ünün primer infertilite ve %29,7’sinin ise sekonder infertilite olduğu görülmüştür.

Tablo 4.2. Hastaların klinik özellikleri

Hastaların Klinik Özellikleri		Sayı (n)	Yüzde (%)
İnfertilite Nedeni	Tubaperitoneal faktör	21	28,4
	Uterin faktör	4	5,4
	PKOS	12	16,2
	Erkek faktör	5	6,8
	Azalmış over rezervi	10	13,5
	Açıklanamayan	22	29,7
Primer İnfertilite	Evet	52	70,3
	Hayır	22	29,7

Hastaların siklus özellikleri incelendiğinde (Tablo 4.3) endometriyal sıvı saptanan 74 hastanın %83,8’ine GnRH antagonist protokol, %16,2’sine Long protokol ile ovülasyon hiperstimülasyonu uygulandığı görülmüştür. Hastaların %25,7’sinde siklus iptali olduğu görülmüştür. Siklus iptalinin %36,8 OHSS gelişmesi, %26,3 transfer günü yapılan ultrasonografisinde endometriyal sıvı olması, %21,1 embriyo gelişiminin durması, %5,3 endometriyal sıvının devam etmesi ve oosit kalitesinin kötü olması, %5,3 sadece oosit kalitesinin kötü olması, %5,3 sperm kalitesinin kötü olması nedeniyle fertilizasyonun gerçekleşmemesi nedeniyle yapıldığı görülmüştür.

Tablo 4.3. Hastaların siklus özellikleri

Hastaların Klinik Özellikleri		Sayı (n)	Yüzde (%)
Tedavi Protokolleri	Antagonist protokol	62	83,8
	GnRH analogu (Long protokol)	12	16,2
Siklus İptali	Yapılanlar	19	25,7
	Yapılmayanlar	55	74,3
Siklus İptalinin Nedeni	OHSS	7	36,8
	Endometriyal sıvı	5	26,3
	Embriyo gelişiminin durması	4	21,1
	Endometriyal sıvı ve kötü oosit kalitesi	1	5,3
	Kötü oosit kalitesi	1	5,3
	Kötü sperm kalitesi	1	5,3

Tablo 4.4'te endometriyal sıvı saptanan 74 hastanın %18,9'unda adet 3. günü yapılan bazal ultrasonografisinde endometriyal sıvının görüldüğü, %45,9'unda stimülasyon sırasında sıvı görüldüğü, %35,1'inde ise persiste eden endometriyal sıvı olduğu görülmüştür.

Tablo 4.4. Endometriyal sıvı saptanan hasta grupları

Hasta Grupları	Sayı (n)	Yüzde (%)
Bazal (D3) USG'de endometriyal sıvı	14	18,9
Stimülasyon esnasında endometriyal sıvı	34	45,9
Persiste eden endometriyal sıvı	26	35,1

Tablo 4.5'te hasta ölçümlerinin bazal USG'de endometriyal sıvı saptanan grupta, stimülasyon esnasında sıvı saptanan grupta ve persiste endometriyal sıvısı olan grupta karşılaştırılması yapılmıştır.

Çalışma gruplarına göre hasta ölçümleri incelendiğinde (Tablo 4.5) hastaların yaşlarının çalışma gruplarında farklı düzeylerde olduğu görülmüştür. Bazal USG'de endometriyal sıvı saptanan hastaların yaşlarının, tedavi grubu hastalarından daha yüksek olduğu saptanmıştır. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,01$).

Hastaların infertilite sürelerinin bazal USG’de endometriyal sıvı saptanan grupta, stimölasyon esnasında sıvı saptanan grupta ve persiste endometriyal sıvısı olan grupta benzer olduğu görölmüştür. İstatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır ($p=0,69$).

Her üç hasta grubunda Bazal FSH ölçümlerinin benzer olduğu görölmüştür, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,21$).

Her üç hasta grubunda Bazal LH ölçümlerinin benzer olduğu görölmüştür, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,20$).

Bazal Estradiol seviyelerinin her üç hasta grubunda benzer olduğu görölmüştür. İstatistiksel fark saptanmamıştır ($p=0,98$).

Çalışmada hastaların hCG günü ölçülen estradiol seviyelerinin hasta gruplarında farklı düzeylerde olduğu görölmüştür. Bazal USG’de endometriyal sıvı saptanan grup hastalarının hCG günü ölçülen estradiol düzeylerinin stimölasyon sırasında sıvı saptanan ve persiste endometriyal sıvı saptanan gruba göre daha düşük düzeylerde olduğu görölmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,04$).

Hastaların hCG günü ölçülen progesteron seviyelerinin her üç hasta grubunda benzer seviyelerde olduğu görölmüştür. İstatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır ($p=0,20$).

Hastaların hCG günü yapılan transvajinal ultrasonografilerinde saptanan Endometriyal kalınlık ölçümlerinin bazal USG’de endometriyal sıvı saptanan grupta, stimölasyon esnasında sıvı saptanan grupta ve persiste endometriyal sıvısı olan grupta benzer seviyelerde olduğu görölmüştür. İstatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır ($p=0,45$).

Çalışmada hastalardan toplanan oosit sayılarının hasta gruplarında farklı düzeylerde olduğu görölmüştür. Bazal USG’de endometriyal sıvı saptanan grupta toplanan toplam oosit sayısının, stimölasyon sırasında sıvı saptanan ve persiste endometriyal sıvısı olan gruba göre daha düşük olduğu görölmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,04$).

Çalışmada hastalardan elde edilen embriyo sayılarının hasta gruplarında farklı olduğu görölmüştür. Bazal USG’de endometriyal sıvı saptanan grupta elde edilen embriyo sayısının, stimölasyon sırasında sıvı saptanan ve persiste

endometriyal sıvısı olan gruba göre daha düşük olduğu görülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,03).

Çalışmada hastalara transfer edilen embriyo sayısının hasta gruplarında farklı olduğu görülmüştür. Stimülasyon sırasında sıvı saptanan grupta transfer edilen embriyo sayısının, bazal USG’de endometriyal sıvı saptanan ve persiste endometriyal sıvısı olan gruba göre daha düşük olduğu görülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,04).

Tablo 4.5. Çalışma gruplarına göre hasta ölçümlerinin incelenmesi

Hasta Ölçümleri	Grup			p
	Bazal (D3) USG’de endometriyal sıvı	Stimülasyon esnasında endometriyal sıvı	Persiste endometriyal sıvı	
	X±s.s	X±s.s	X±s.s	
Yaş (Yıl)	35,71±6,50 ^a	30,85±4,59 ^b	33,69±3,52	0,01*
İnfertilite süresi (Ay)	36,00±22,33	36,82±19,93	40,58±21,15	0,69
D3 FSH seviyesi (IU/l)	10,9±7,25	8,16±3,47	8,68±4,41	0,21
D3 LH seviyesi (IU/l)	4,91±1,62	5,96±5,15	5,54±5,95	0,22
D3 Estradiol seviyesi (pg/ml)	45,6±18,76	47,04±23,89	47,3±20,13	0,98
Estradiol seviyesi (HCG günü) (pg/ml)	1749,29±2017,48 ^b	2271,38±1330,97 ^a	2342,65±1985,73 ^a	0,04*
Progesteron seviyesi (HCG günü) (ng/ml)	0,84±0,53	1,16±1,13	1,10±0,48	0,2
Endometriyal kalınlık mm (HCG günü)	9,93±2,74	10,7±2,42	9,76±2,95	0,45
Toplanan oosit sayısı	6,64±4,91 ^b	10,5±6,27 ^a	11,12±6,53 ^a	0,04*
Embriyo sayısı	2,50±2,59 ^b	4,06±2,24 ^a	4,19±1,92 ^a	0,03*
Transfer edilen embriyo sayısı	0,64±0,50 ^b	0,85±0,36 ^a	0,65±0,49 ^b	0,04*

**a>b, * 0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

Tablo 4.6’da endometriyal sıvı saptanan hastaların klinik ve diğer özelliklerinin bazal USG’de endometriyal sıvı saptanan grup, stimülasyon sırasında sıvı saptanan grup ve persiste endometriyal sıvısı olan grupta incelemesi yapılmıştır.

Çalışma gruplarına göre infertilite nedenleri incelendiğinde bazal USG’de endometriyal sıvı saptanan grupta %42,9 azalmış over rezervi nedeni ile, %28,6 açıklanamayan infertilite olduğu görülmüştür. Stimülasyon sırasında sıvı saptanan grupta infertilite nedeninin %38,2 açıklanamayan infertilite, %26,5 PKOS olduğu, persiste endometriyal sıvısı olan grupta ise infertilite nedeninin %53,8 ile tubaperitoneal faktörlere bağlı olduğu görülmüştür.

Hasta özellikleri çalışma gruplarına göre incelendiğinde (Tablo 4.6) hastaların bazal USG’de endometriyal sıvı saptanan grupta %71,4, stimülasyon sırasında sıvı saptanan grupta %64,7, persiste endometriyal sıvısı olan grupta %76,9 primer infertilite olduğu görülmüştür. İstatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır ($p=0,08$).

Çalışma grupları incelendiğinde hastaların bazal USG’de endometriyal sıvı saptanan grupta %28,6, stimülasyon sırasında sıvı saptanan grupta %35,3, persiste endometriyal sıvısı olan grupta %23,1 sekonder infertilite olduğu görülmüştür. İstatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır ($p=0,08$).

Çalışma gruplarına göre hastaların histeroskopi (H/S) bulgularının farklı olduğu görülmüştür. Persiste endometriyal sıvı saptanan grupta polip görülme oranının diğer iki gruba göre daha yüksek olduğu görülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,04$). Unikornuat uterus göz ardı edilmiştir.

Çalışma gruplarına göre hastaların laparoskopi (L/S) bulgularının farklı olduğu görülmüştür. Persiste endometriyal sıvı saptanan grupta hidrosalpenks görülme oranının diğer iki gruba göre daha yüksek olduğu görülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,03$). Unikornuat uterus göz ardı edilmiştir.

Tablo 4.6. Hasta özelliklerinin çalışma gruplarına göre incelenmesi

Hasta Özellikleri		Grup						p
		Bazal USG’de endometriyal sıvı		Stimülasyon sırasında endometriyal sıvı		Persiste endometriyal sıvı		
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
İnfertilite Nedeni	Tubaperitoneal faktör	1	7,1	6	17,6	14	53,8	-
	Uterin faktör	0	0,0	0	0,0	4	15,4	
	PKOS	1	7,1	9	26,5	2	7,7	
	Erkek faktör	2	14,3	3	8,8	0	0,0	
	Azalmış over rezervi	6	42,9	3	8,8	1	3,8	
	Açıklanamayan	4	28,6	13	38,2	5	19,2	
Primer İnfertilite	Evet	10	71,4	22	64,7	20	76,9	0,08
	Hayır	4	28,6	12	35,3	6	23,1	
Histeroskopi (H/S)	Normal	5	100,0 ^a	15	93,8 ^a	14	63,6 ^b	0,04*
	Endometriyal polip	0	0,0 ^b	1	6,3 ^b	7	31,8 ^a	
Laparoskopi (L/S)	Normal	3	75,0 ^a	8	57,1 ^a	6	28,6 ^b	0,03*
	Endometriozis	0	0,0	2	14,3	1	4,8	
	Hidrosalpenks	1	25,0 ^b	4	28,6 ^b	13	61,9 ^a	

**H/S ve L/S için Unikornuat Uterus göz ardı edilmiştir. **a>b, * 0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

Tablo 4.7 incelendiğinde hastalara başlanan tedavi protokollerinin çalışma gruplarına göre farklı oranlarda olduğu tespit edilmiştir. Stimülasyon sırasında endometriyal sıvı saptanan grupta GnRH analogları (Long Protokol) daha yüksek oranlarda, bazal USG'de endometriyal sıvı saptanan ve persiste endometriyal sıvı saptanan grupta ise antagonist protokolün daha yüksek oranlarda kullanıldığı görülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,01).

Siklus iptal durumunun çalışma gruplarına göre farklı oranlarda olduğu tespit edilmiştir. Stimülasyon sırasında endometriyal sıvı saptanan grupta siklus iptalinin diğer iki gruba göre daha düşük oranlarda olduğu görülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,04).

Çalışmada gebelik elde edilme sonuçlarının çalışma gruplarına göre farklı oranlarda olduğu tespit edilmiştir. Persiste endometriyal sıvı saptanan grupta gebelik oranlarının diğer iki gruba göre daha düşük olduğu görülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,01). Bazal USG'de endometriyal sıvı

saptanan grupta %55,6, stimölasyon sırasında endometriyal sıvı saptanan grupta %48,3 ve persiste endometriyal sıvı saptanan grupta %23,5 oranında hastaların gebe kaldığı görölmüştür.

Tablo 4.7. Hastaların siklus özelliklerinin ve gebelik oranlarının gruplara göre incelenmesi

Hasta Özellikleri		Grup						p
		Bazal USG’de endometriyal sıvı		Stimülasyon sırasında endometriyal sıvı		Persiste endometriyal sıvı		
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Tedavi	Antagonist protokol	13	92,9 ^a	25	73,5 ^b	24	92,3 ^a	0,01*
	GnRH analogları (Long Protokol)	1	7,1	9	26,50	2	7,7%	
Siklus İptali	Evet	5	35,7 ^a	5	14,7 ^b	9	34,6 ^a	0,04*
	Hayır	9	64,3	29	85,30	17	65,4	
Gebelik	Elde edilen	5	55,6 ^a	14	48,3 ^a	4	23,5 ^b	0,02*
	Elde edilmeyen	4	44,4	15	51,70	13	76,5	

**a>b, * 0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

Hastaların infertilite nedenlerine göre gebelik sonuçları incelendiğinde (Tablo 4.8) gebelik oranlarının farklı düzeylerde olduğu görölmüştür. Tubaperitoneal faktörü olan hastalarda daha düşük gebelik oranları tespit edilmiştir. Açıklanamayan infertilite ve PKOS hastalarında ise daha yüksek oranlarda gebeliğin elde edildiği görölmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,01).

Tablo 4.8. İnfertilite nedenlerine göre gebelik sonuçları

İnfertilite Nedeni	Gebelik				p
	Elde edilen		Elde edilmeyen		
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Tubaperitoneal faktör	2	8,7 ^b	15	46,9 ^a	0,01*
Uterin faktör	1	4,3	1	3,1	
PKOS	6	26,1 ^a	5	15,6 ^b	
Erkek faktör	1	4,3	2	6,3	
Azalmış over rezervi	1	4,3	3	9,4	
Açıklanamayan	12	52,2 ^a	6	18,8 ^b	

**a>b, * 0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

Tablo 4.9’da endometriyal sıvı saptanan hastalara yapılan H/S ve L/S operasyonlarının sonuçları değerlendirilmiştir. Hastaların histeroskopik bulgularında %79,1 uterin kavitenin normal olduğu, %18,6 endometriyal polip saptandığı ve %2,3 unikornuat uterus olduğu görülmüştür. Hastaların laparoskopik bulgularının %43,6’sında uterus ve adnekslerin normal olduğu, %7,7’sinde endometriozis saptandığı, %2,6 unikornuat uterus ve %46,2’sinde hidrosalpenks olduğu görülmüştür.

Tablo 4.9. Endometriyal sıvı saptanan hastaların H/S ve L/S sonuçlarının incelenmesi

Endometriyal Sıvı Saptanan Hastalar		Sayı (n)	Yüzde (%)
H/S	Normal	34	79,1
	Endometriyal Polip	8	18,6
	Unikornuat uterus	1	2,3
L/S	Normal	17	43,6
	Endometriozis	3	7,7
	Unikornuat uterus	1	2,6
	Hidrosalpenks	18	46,2

Tablo 4.10’da endometriyal sıvı saptanan hastalar geçici endometriyal sıvı saptanan ve persiste endometriyal sıvısı saptanan hastalar olmak üzere ikiye ayrılmıştır ve bu hasta gruplarının H/S ve L/S sonuçları değerlendirilmiştir. Hasta gruplarına göre H/S bulgularının farklı olduğu görülmüştür. Geçici endometriyal sıvı saptanan grupta histeroskopik bulgularının daha yüksek oranda normal olduğu görülmüştür. Persiste endometriyal sıvı saptanan grupta ise endometriyal polip görülme oranının daha yüksek olduğu görülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,01$). Unikornuat uterus göz ardı edilmiştir.

Hasta gruplarına göre L/S bulgularının farklı düzeylerde olduğu görülmüştür. Persiste endometriyal sıvı saptanan grupta hidrosalpenks görülme oranının daha yüksek, geçici endometriyal sıvı saptanan grupta ise daha yüksek oranda laparoskopik bulgularının normal olduğu görülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,01$). Unikornuat uterus göz ardı edilmiştir.

Tablo 4.10. Geçici ve persiste endometriyal sıvı saptanan gruplarda H/S ve L/S bulgularının incelenmesi

Tetkik		Grup				p
		Geçici endometriyal sıvı saptananlar		Persiste endometriyal sıvı saptananlar		
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
H/S	Normal	20	95,2 ^a	14	63,6 ^b	0,01*
	Polip	1	4,8 ^b	7	31,8 ^a	
L/S	Normal	11	61,1 ^a	6	28,6 ^b	0,01*
	Endometriozis	2	11,1	1	4,8	
	Hidrosalpenks	5	27,8 ^b	13	61,9 ^a	

**H/S ve L/S için Unikornuat Uterus göz ardı edilmiştir. **a>b, * 0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

Tablo 4.11’de persiste endometriyal sıvı saptanan hastaların HSG ve H/S sonuçları karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Persiste endometriyal sıvı saptanan 26 hastanın 22 tanesine histerosalpingografi (HSG) uygulanmıştır.

Histerosalpingografi (HSG) sonuçları normal saptanan hastaların H/S sonuçlarının %22,2 ile normal olduğu, %55,6’sında endometriyal polip saptandığı görülmüştür. Hastaların %22,2’sine ise H/S yapılmadığı görülmüştür.

Histerosalpingografi (HSG) sonuçları peritoneal geçiş izlenmedi şeklinde raporlanan hastaların H/S sonuçlarında %87,5 ile uterin kavitenin normal olduğu, %12,5 ile endometriyal polip saptandığı görülmüştür.

Histerosalpingografi (HSG) sonuçları hidrosalpenks olarak raporlanan hastaların H/S sonuçlarında %50 ile uterin kavitenin normal olduğu, %25 ile endometriyal polip saptandığı ve hastaların %25’ine H/S yapılmadığı görülmüştür.

Histerosalpingografi (HSG) yapılmayan bireylerin H/S sonuçlarında %75 uterin kavite normal olarak değerlendirilmiş olup %25 hastaya ise H/S yapılmadığı görülmüştür.

Tablo 4.11. Persiste endometriyal sıvı saptanan hastaların histerosalpingografi (HSG) bulgularının H/S bulguları ile karşılaştırılması

Histerosalpingografi (HSG) sonuçları		H/S Sonuçları			
		Normal	Endometriyal polip	Unikornuat uterus	Yapılmayan
	n	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Normal	9	2 (22,2)	5 (55,6)	0	2 (22,2)
Peritoneal geçiş izlenmedi	8	7 (87,5)	1 (12,5)	0	0
Hidrosalpenks	4	2 (50)	1 (25)	0	1 (25)
Unikornuat uterus	1	0	0	1 (100)	0
Yapılmayanlar	4	3 (75)	0	0	1 (25)

Tablo 4.12’de persiste endometriyal sıvı saptanan hastaların HSG ve L/S sonuçları karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Persiste sıvı saptanan 26 hastanın 20 tanesine laparoskopik inceleme yapılmıştır.

Histerosalpingografi (HSG) sonuçları normal olup L/S yapılan hastaların %55,6’sında uterus ve adneksler normal olarak değerlendirilmiş olup, HSG’si normal olan hastaların %44,4’üne laparoskopik işlem yapılmadığı görülmüştür.

Histerosalpingografi (HSG) raporunda peritoneal geçiş izlenmedi şeklinde raporlanan hastaların laparoskopik incelemelerinde %12,5 uterus ve adnekslerin normal olduğu, %75 hidrosalpenks saptandığı, %12,5 endometriozis olduğu görülmüştür.

Histerosalpingografi (HSG) sonucunda hidrosalpenks olarak raporlanan hastaların laparoskopik incelemelerinde hastaların tamamında hidrosalpenks saptanmıştır.

Histerosalpingografi (HSG) raporu unikornuat uterus olarak raporlanan hastanın laparoskopik incelemesinde unikornuat uterus olduğu görülmüştür.

Histerosalpingografi (HSG) işlemi yapılmayan hastaların laparoskopik sonuçlarına bakıldığında hastaların %75’inde hidrosalpenks saptandığı görülmüş olup hastaların %25’ine laparoskopi yapılmadığı görülmüştür.

Tablo 4.12. Persiste endometriyal sıvı saptanan hastaların histerosalpingografi (HSG) bulgularının L/S bulguları ile karşılaştırılması

Histerosalpingografi (HSG) sonuçları		L/S Sonuçları				
		Normal	Hidrosalpenks	Endometriozis	Unikornuat uterus	Yapılmayan
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Normal	9	5 (55,6)	0	0	0	4 (44,4)
Peritoneal geçiş izlenmedi	8	1 (12,5)	6 (75)	1 (12,5)	0	0
Hidrosalpenks	4	0	4 (100)	0	0	0
Unikornuat uterus	1	0	0	0	1 (100)	0
Yapılmayan	4	0	3 (75)	0	0	1 (25)

5. TARTIŞMA

Yardımla Üreme Teknikleri (YÜT)'nin son yıllarda yaygınlaşması ile birlikte çok sayıda infertil çiftin de tedavi imkânlarına daha çok ulaştığı düşünülse de, dünyanın farklı yerlerinde IVF alanında yapılan araştırmalarda IVF/ICSI siklusunun başarı oranlarının hala düşük düzeylerde (embriyo transferi başına canlı doğum oranı sadece %30) olduğu bildirilmektedir (198). Embriyo ile maternal sinyal arasındaki bozulma, peri-implantasyon dönemi sonunda gebeliklerin oluşmamasının en önemli (%60) nedeni olarak kabul edilmektedir (198). İmplantasyon başarısızlığına neden olan birçok faktör incelenmiştir. Endometriyal kavitede sıvının varlığı muhtemelen implantasyon başarısızlığının önemli bir nedenidir fakat endometriyal sıvının patofizyolojisi belirsizliğini korumaktadır.

Literatürde genellikle YÜT ile gerçekleştirilen infertilite tedavisinde yaşanan problemlere ilişkin çok sayıda çalışma olmasına rağmen, infertilite tedavisinde endometriyal sıvının etkilerine yönelik az sayıda çalışmaya rastlanmıştır. Bu çalışmada; IVF-ICSI/ET YÜT ile yapılan infertilite tedavisinde endometriyal sıvıya neden olan etyolojik faktörler, endometriyal sıvının implantasyon durumuna ve hastaların gebelik sonuçlarına etkisi araştırılmıştır.

Amerikan Hastalıkları Önleme ve Kontrol Merkezi (CDC)'nin 2016 yılında faaliyette olan 463 doğurganlık kliniğinden gelen 263,577 siklus verilerinin değerlendirdiği bir rapora göre incelenen hastaların %38,3'ünün 35 yaş altında, %40,6'sının ise 35-40 yaş grubunda olduğu belirtilmiştir (199). Yapılan çalışmalarda infertilite tedavisi alan kadın ve erkeklerde 35 yaş ve altında olma durumu %57-%94 arasında değişmektedir (200, 201, 202). Literatürde fertilite hızlarının erkekte 40 yaşından sonra, kadında ise 30 yaşından sonra düşmeye başladığı ve yaş ile fertilite hızı arasında ters orantı olduğu belirtilmektedir (203). Çalışmamız kapsamında incelenen infertil hastaların ortalama yaşları $32,77 \pm 5,00$ yıl olup, 35 yaş ve altındaki oranın yüksek olması, kliniğimize başvuran çiftlerin fertilite hızı açısından yaş faktörünün öneminin farkında oldukları görülmüştür. Ayrıca ülkemizde Sosyal Güvenlik Kurumu, SUT'a göre 40 yaş üstü hastaların YÜT tedavilerini karşılamamaktadır. Bu nedenle 40 yaş üzeri hasta oranının daha az olduğu düşünülmektedir.

Gupta ve ark. endometriyal kavitede yer alan sıvının gebelik üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında endometriyal kavitede geçici sıvı saptadıkları bireylerde, persiste endometriyal sıvısı olanlara oranla 2 kat daha fazla klinik gebelik oranına sahip olduklarını belirtmişlerdir (198). He ve ark. endometriyal kavite sıvısıyla ilişkili faktörler ve IVF-ET sonucu üzerindeki etkisine yönelik inceledikleri çalışmalarında, endometriyal kavitede sıvısı olanların kontrol grubuna göre daha az gebelik oranına sahip olduklarını bulmuşlardır (204). Çalışmamızda persiste endometriyal sıvı saptanan grupta gebelik oranlarının diğer iki gruba göre daha düşük olduğu görülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,01$). Araştırma bulguları çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Endometriyal kavitede sıvı gelişiminin zamanı, endometriyal kavitenin IVF-ET sonucu üzerindeki etkisinde önemlidir. Birçok çalışma, ovaryan hiperstimülasyon esnasında tespit edilen endometriyal sıvının IVF-ET sonucu üzerinde genellikle olumsuz bir etkisi olduğunu göstermiştir (205,206,207). Endometriyal kavitedeki sıvı HCG enjeksiyonu yapıldıktan sonra geçici olarak gelişmişse ve embriyo transferinin yapıldığı gün ortadan kalkmışsa, endometriyal kavitede gelişen sıvı klinik gebelik oranını etkilememiştir (205). Ovaryan hiperstimülasyonun başlangıcında veya öncesinde tespit edilen sıvının, ovaryan hiperstimülasyon esnasında ve oosit toplama günü görülen geçici sıvı birikiminin aksine olumsuz bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (208).

Gupta ve ark. endometriyal kavitede yer alan sıvının gebelik sonuçları üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında, 5 polikistik overli hastanın 3'ü gebe kalırken, tubal faktör nedeniyle İVF yapılan 22 hastadan sadece 10 tanesi gebe kalmıştır. Akman ve ark. PKOS ve tubal faktör nedeniyle İVF uyguladıkları hastalarında endometriyal sıvı varlığının IVF sikluslarının sonucu üzerindeki etkisi ve bunun infertilite etiolojisi ile ilişkisini inceledikleri çalışmalarında, IVF sikluslarında PKOS ile ilişkili endometriyal sıvının tubal faktörü olan olgulara göre daha iyi sonuç verdiğini göstermişlerdir (205). Çalışmamızda da PKOS hastalarında daha yüksek oranda gebeliğin elde edildiği görülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,01$). Literatür bulguları çalışmamızı destekler niteliktedir. Uterin alıcılık, başarılı gebeliklerin oluşmasında anahtar rol oynar ve bozulması ART sikluslarının başarısını sınırlar. Endometriozis ve hidrosalpenks gibi tubaperitoneal

hastalıklar, endometriyal polipler ve PKOS dahil olmak üzere çeşitli benign jinekolojik hastalıklar, subfertiliteye sebep olabilir (217). Yardımcı üreme tekniklerine başlamadan önce ayrıntılı bir pelvik muayene ve anatomi taramasının yapılmasının, siklus sonucunu etkilediği bilinen parametrelerin planlama aşamasında ele alınmasını sağlayacağı ve IVF başarısını olumlu yönde etkileyeceği düşüncesindeyiz.

Çalışmamızda persiste endometriyal sıvı saptanan grupta hidrosalpenks görülme oranı diğer iki gruba göre yüksek bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p= 0.03$). Ayrıca persiste endometriyal sıvı saptanan bireylerin %76,5'inde gebelik elde edilememiştir. Hayvan çalışmaları endometriyal sıvının implantasyon ve embriyo gelişimi üzerindeki olumsuz etkisini, farelerin endometriyal kavitesine normal salin uygulandığında düşük yapma oranının artması ve büyüme geriliği gelişmesi ile göstermiştir. Bu etkilerin uygulanan sıvının hacmiyle de doğrudan ilişkili olduğu kabul edilmiştir. Bu teori, embriyoların hidrosalpenks sıvısı ile inkübasyonunu inceleyen hayvan ve insan çalışmaları tarafından da desteklenmektedir. Özellikle insan çalışmalarında blastosist gelişim aşamalarının artan hidrosalpenks sıvı konsantrasyonları ile önemli ölçüde engellendiği gösterilmiştir (209,210,211). Ayrıca, endometriyal kavite içindeki sıvının endometriyal kalınlığı olumsuz yönde etkileyebileceği öne sürülmüştür. Embriyo transfer günü endometriyal sıvısı olan hastalarda, sıvı birikimi olmayan hastalara göre daha ince bir endometrium olduğu tespit edilmiştir (202). Hidrosalpenksin varlığı in vitro fertilizasyon (IVF) yapılan hastalarda gebelik elde etme başarısının azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. Hidrosalpenks sıvısının hangi mekanizma ile implantasyonu ve gebeliğin devamını engellediği kesin olarak bilinmemektedir, ancak birçok teori mevcuttur. Bazı araştırmacılar bu sıvının uterin kaviteye dolması sonucu endometriyal alanda enflamasyona neden olması ve endometriyumu embriyo implantasyonuna uygunsuz hale getirmesi, implantasyon gerçekleşse bile, sıvı içerisinde yer alan toksik bileşiklerin gelişmekte olan embriyo üzerindeki sitotoksik etkisinden dolayı gebelik sonuçlarını olumsuz etkilediğini öne sürmüşlerdir (193). Ayrıca hidrosalpenks sıvısında embriyo gelişimi için gerekli olan substratların azalmış olduğu saptanmıştır (212). Bazı araştırmacılar ise hidrosalpenks sıvısının döllenmiş embriyoların parçalanmasına sebep olan fiziksel

ve mekanik bir bariyer olarak fonksiyon gördüğünü ifade etmişlerdir. Hidrosalpenkse bağlı biriken sıvının tuba uterinadan uterin kaviteye akımı ile bu sıvının uterin kavitede yıkama etkisi yarattığı, bu nedenle de implantasyonu inhibe ettiği belirtilmiştir. Aynı zamanda kavite içerisinde endometriyal sıvının birikimi implantasyon için gereken embriyo ve endometriyal epitel arasındaki uygun etkileşimi engellemektedir. Endometriyal reseptiviteye odaklanan çalışmalar, IVF sonuçlarını iyileştirmek için uzun süredir yapılmaktadır (197). Sonuçlar bulgularımızı destekler niteliktedir. Ayrıca IVF tedavisine başlamadan önce hidrosalpenkslerin cerrahi tedavisinin, gebelik ve canlı doğum oranlarını önemli ölçüde iyileştirdiği düşüncesindeyiz.

İnfertil hastalarda intrauterin patolojilerin sıklığı çalışmalarda değişik oranlarda verilmekle birlikte bu çalışmaların ortak sonucu infertil hastalarda normal popülasyondan daha fazla intrauterin patoloji olduğu yönündedir. IVF öncesi ofis histeroskopi uygulanan 1000 hastada intrauterin patoloji sıklığı (polip, submükoz myom, sineşi, kronik endometrit vb.) %38 olarak rapor edilmiştir (175). Bir başka çalışmada 2500 kişilik hasta grubuna IVF öncesinde ofis histeroskopi ile kavite kontrolü yapılmış ve intrauterin patoloji sıklığı %22,9 olarak rapor edilerek, normal popülasyona göre intrauterin patoloji insidansının daha yüksek olduğu saptanmıştır (213). Bizim çalışmamızda da endometriyal sıvı görülüp operatif H/S yapılan hastaların %18,6'sında, persiste endometriyal sıvısı olan hastaların ise %31,8'inde intrauterin patoloji (endometriyal polip) saptanmıştır. Endometriyal poliplerin, HOXA10 ve HOXA11 adı verilen endometriyal reseptivitede rol oynayan belirteçlerin düzeyini azaltarak gebelik oranlarını azalttığı gösterilmiştir (186). Bir başka çalışmada endometriyal polipli olgularda angiogenetik bir faktör olan Glycodelin-A'nın endometriyal yıkantı sıvılarında serum değerinden belirgin olarak daha fazla olduğu saptanmış bunun gebelik sonuçlarına olumsuz etkilerinin olabileceğinin üzerinde durulmuştur (187). Endometriyal poliplerin histeroskopik olarak rezeke edilmesinin gebelik sonuçlarını arttırdığı saptanmıştır. Histeroskopi şu an için infertilite değerlendirmesinin rutin basamaklarından biri değildir fakat TVUSG, SİS ve HSG ile karşılaştırıldığında endometriyal patolojilerin tanısında daha güvenilir sonuçlar vermekte ve bu patolojilere aynı seansta müdahale imkanı sunmaktadır. Özellikle histeroskopik polipektomi sonrasında infertil çiftlerde

gebelik oranları %50-78'lere kadar çıkabilmektedir (214,215). Polipektomi sonrasında spontan gebelik elde edilmesi implantasyon ve polip arasında kuvvetli bir etkileşim olduğunu göstermektedir (216).

Gharekhanloo ve ark. kadın infertilitesinin değerlendirilmesinde histerosalpingografi ve laparoskopiyi karşılaştırdıkları çalışmalarında, hem HSG hem de laparoskopinin tanısallık gücünün, hidrosalpenkslerin ve intrauterin anormalliklerin saptanması için eşit olduğunu ifade etmişlerdir (217). Waheed ve ark. kadın infertilitesinin değerlendirilmesinde histerosalpingografi ve laparoskopi sonuçlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında hidrosalpenkslerin tanısallık doğruluğu açısından bu iki teknik arasında hiçbir fark olmadığını belirtmişlerdir (218). Literatür bizim sonuçlarımızla benzerlik göstermektedir. HSG ve laparoskopinin birbirine göre üstünlüğü tartışmalı bir konudur. Fakat HSG, laparoskopiyeye kıyasla daha uygun ve kolay bir tekniktir. Laparoskopi ve HSG sonuçları karşılaştırıldığında normal HSG ve şüpheli tek taraflı tubal patolojilerde laparoskopi yapmanın gerekli olmadığı, %95 hastada tedavi planını değiştirmedeği bildirilmiştir (219). Pelvik adezyonların ve endometriozisin tanısında L/S altın standart yöntemdir. Çünkü diğer tanı yöntemlerine göre sensitivitesi ve spesifitesi yüksektir (220). HSG, endometriyal ve tubal patolojinin teşhisi için güvenli, uygun maliyetli ve daha az invaziv bir teknik olmasına rağmen, laparoskopi endometriozis, pelvik adezyonlar ve diğer intrauterin patolojilerin tanısında daha uygun ve güvenilir bir tekniktir. Bu nedenle, bu iki teknik birbirinin yerine kullanılamaz, ancak tamamlayıcı olarak kullanılabilir.

Endometriyal sıvının gelişimi, İVF sikluslarına etkisi ve önemi tartışmalıdır. Ayrıca uygun yönetimi konusunda çok az fikir birliği vardır. Embriyo transfer günü kavitede gözlenen endometriyal sıvı, implantasyon üzerindeki etkisinin net olmaması nedeniyle hastaların yönetiminde ikilemine neden olabilir. Sıvının patofizyolojik etkisine yönelik birçok hipotez ortaya atılmış olsa da büyük ölçüde bilinmemektedir. Kesin sonuçlara varılmadan önce daha büyük randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Menstrüel siklusun 3. günü yapılan bazal ultrasonografide endometriyal sıvı saptanan hastaların yaşları stimülasyon esnasında sıvı saptanan ve persiste endometriyal sıvısı olan hastalardan anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır. Bu hastalarda hCG günü ölçülen estradiol düzeyleri, toplanan oosit sayıları ve gelişen embriyo sayıları diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulunmasına karşın, gebelik elde edilme oranlarının anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Düşük gebelik oranlarının endometriyal sıvının persiste etmesi ile, etyolojik olarak tubaperitoneal faktör ve endometriyal polip ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Günümüzde yardımcı üreme tekniklerinin (YÜT) gelişmesiyle infertil çiftlerin tedavi şansları artmış, bu yönde olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Doğru tedavi için infertiliteye neden olan sebepler iyi belirlenmeli ve nedene yönelik tedavi yapılmalıdır. YÜT tedavilerini uygulayan merkezlerden verileri belirli periyotlarla toplayan, analiz eden, yorumlayan ve bu bilgileri raporlaştıran etkin bir surveyans sistemi/ulusal veritabanı oluşturulmalıdır.

7. ÖZET

Endometriyal Sıvı Saptanan İnfertil Olguların İn Vitro Fertilizasyon (İVF) Sonuçları

Amaç: Bu çalışmada; IVF-ICSI/ET yapılan infertil hastaların menstrüel siklusunun 3. günü yapılan bazal ultrasonografilerinde ve kontrollü ovaryan hiperstimülasyon takibi esnasında yapılan transvajinal ultrasonografide saptanan endometriyal sıvının implantasyon başarısızlığına sebep olup olmadığının, endometriyal sıvının hastaların gebelik sonuçlarını etkileyip etkilemediğinin ve endometriyal sıvıya neden olan etyolojik faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmada; Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Üreme Tıbbı ve İnfertilite Ünitesi Tüp Bebek Merkezi'nde 1 Ocak 2010-31 Mart 2020 tarihleri arasında başvuran ve ultrasonografilerinde endometriyal sıvı saptanan 75 hastaya ait veriler, hastaların dosyalarından erişilerek incelenmiştir. Bu kayıtlardan ve hastalara ait demografik veriler, infertilite etyolojileri, primer/sekonder tip infertilite, erkek faktörü açısından sperm parametreleri, ultrasonografi bilgileri, histeroskopi yapılıp yapılmadığı, yapıldıysa mevcut bulguları, laparoskopi yapılıp yapılmadığı, yapıldıysa mevcut bulguları, kontrollü ovaryan hiperstimülasyon protokolleri (KOH), embriyo transferi sonrası gebelik sonuçlarına dair bilgiler elde edilmiştir. Hasta verileri 3 gruba (Grup 1=Bazal (D3) USG'de endometriyal sıvı, Grup 2=Stimülasyon esnasında endometriyal sıvı, Grup 3=Persiste endometriyal sıvı) ayırılarak, gruplar söz konusu bu bilgiler açısından karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışma kapsamında incelenen gebelerin yaş ortalaması $32,77 \pm 5,00$ yıl iken, ortalama infertilite sürelerinin $37,99 \pm 20,62$ ay, bazal FSH seviyelerinin $8,86 \pm 4,74$ IU/l, bazal LH seviyelerinin $5,61 \pm 4,97$ IU/l, bazal Estradiol seviyelerinin ise $46,86 \pm 21,44$ pg/ml olduğu görüldü. Hastaların %70,3'ünün (n=52) primer infertilite, %29,7'inin (n=22) sekonder infertilite olduğu, en sık infertilite nedenlerinin Tubaperitoneal Faktörler (%28,4), PKOS (%16,2) ve Azalmış Over Rezervi (%13,5) olduğu tespit edildi. Hastaların %83,8'ünde antagonist protokol uygulandığı, %25,7'sinde siklusun iptal edildiği, en sık sebeplerin OHSS (%36,8),

endometriyal sıvı varlığı (%26,3) ve embriyonun gelişiminin durması (%21,1) olduğu tespit edildi. Çalışma kapsamında incelenen hastaların %18,9'unda menstrüel siklusun 3. günü yapılan bazal USG'de endometriyal sıvının görüldüğü, %45,9'unda stimülasyon sırasında sıvı görüldüğü, %35,1'inde ise persiste eden endometriyal sıvı olduğu görüldü. Bazal USG'de endometriyal sıvı saptanan hastaların yaşları diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek iken ($p=0.01$), hCG günü ölçülen estradiol düzeyleri ile toplanan oosit ve gelişen embriyo sayılarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu saptandı ($p<0.05$). Bazal USG'de endometriyal sıvı saptanan grupta diğer iki gruba göre ve gebelik elde edilme oranının istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek, siklus iptalinin ise daha düşük olduğu görüldü ($p<0.05$). Persiste endometriyal sıvı saptanan grupta polip ve hidrosalpenks görülme oranları istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek iken, gebelik oranlarının da istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük düzeylerde olduğu tespit edildi ($p<0.05$). Tubaperitoneal faktörü olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşük gebelik oranları tespit edilirken, açıklanamayan infertilite ve PKOS hastalarında ise daha yüksek oranlarda gebeliğin elde edildiği görüldü ($p=0.01$).

Sonuç: Düşük gebelik oranlarının persiste endometriyal sıvı saptanmasıyla, tubaperitoneal faktörler ve endometriyal polip ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: İnfertilite, tubaperitoneal faktör, hidrosalpenks, endometriyal polip, endometriyal sıvı, in vitro fertilizasyon

8. ABSTRACT

In Vitro Fertilization (IVF) Results of Infertile Cases Determined in Endometrial Fluid

Aim: In this study; It was aimed to investigate whether the endometrial fluid detected in the basal ultrasonography performed on the 3rd day of the menstrual cycle and the transvaginal ultrasound performed during the controlled ovarian hyperstimulation follow-up in infertile patients who underwent IVF-ICSI / ET, whether the endometrial fluid affects the pregnancy outcomes of the patients and the etiological factors that cause endometrial fluid.

Material and Methods: In this retrospective study; The data of 75 patients who applied between January 1, 2010 and March 31, 2020 to Akdeniz University Medical Faculty Hospital, Department of Gynecology and Obstetrics, Reproductive Medicine and Infertility Unit, and whose endometrial fluid was detected in their ultrasonographies, were analyzed by accessing the patients' files. Based on these records, demographic data of the patients, infertility etiologies, primary / secondary type infertility, sperm parameters in terms of male factor, ultrasonography information, whether hysteroscopy was performed, current findings, if laparoscopy was performed, current findings if performed, controlled ovarian hyperstimulation protocols (KOH) Information on pregnancy outcomes after embryo transfer has been obtained.

Results: While the mean age of the pregnant women examined within the scope of the study was 32.77 ± 5.00 years, it was seen that the mean duration of infertility was 37.99 ± 20.62 months, basal FSH levels were 8.86 ± 4.74 IU / l, basal LH levels were 5.61 ± 4.97 IU / l months, and basal estradiol levels were 46.86 ± 21.44 pg / ml of all the patients, 70,3% (n= 52) were primary infertility, 29,7% (n= 22) were secondary infertility, the most common causes of infertility were Tubaperitoneal Factors (28,4%), PCOS (16,2%) and Decreased Ovarian Reserve (13,5%). Antagonist protocol was applied in 83,8% of the patients, cycle cancellation was applied in 25,7%, the most common reasons were OHSS (36,8%), endometrial fluid (26,3%) and arrest embryo (21,1%) detected. Endometrial fluid

was seen in Basal USG performed on the 3rd day of menstruation in 18,9% of the patients examined within the scope of the study, 45,9% of them had fluid during stimulation, and 35,1% had persistent endometrial fluid. While the ages of patients with endometrial fluid at basal USG were significantly higher than the other groups ($p= 0.01$), estradiol levels measured on the day of hCG and the number of total oocytes and embryos were found to be statistically significantly lower ($p <0.05$). In the group with endometrial fluid in basal USG, it was observed that the rate of pregnancy was significantly higher and the cycle cancellation was lower than the other two groups ($p <0.05$). In the group with persistent endometrial fluid, the incidence of polyps and hydrosalpinx was significantly higher, whereas the pregnancy rates were significantly lower ($p <0.05$). While lower pregnancy rates were detected in patients with tubaperitoneal factors, higher rates of pregnancy were observed in patients with unexplained infertility and PCOS ($p= 0.01$).

Conclusion: It was concluded that low pregnancy rates were associated with the detection of persistent endometrial fluid, endometrial polyp and tubaperitoneal factors.

Key Words: Infertility, tubaperitoneal factor, hydrosalpinx, endometrial polyp, endometrial fluid, in vitro fertilization.

9. KAYNAKLAR

1. Speroff L, Glass NH, Kase RG. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 7th edition. 2005; 1215-74.
2. European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). The European IVF monitoring programme (EIM), for ESHRE. Assisted reproductive technology in Europe, 1988. Results generated from European Registers by ESHRE. Human Reprod 2001; 16: 2459.
3. Demirel A, Gurgan T. Effect of treatment of intrauterine pathologies with office hysteroscopy in patients with recurrent IVF failure. Reprod Biomed Online 2004; 8(5): 590-4. doi: 10.1016/s1472-6483(10)61108-x
4. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys, PLoS Med 2012; 9(12): e1001356 doi: 10.1371/journal.pmed.1001356
5. Inhorn MC, Patrizio P. Infertility around the globe: New thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. Hum Reprod Update 2014; 21(4): 411-26. doi: 10.1093/humupd/dmv016
6. Hart RJ. Physiological aspects of female fertility: Role of the environment, modern lifestyle, and genetics. Physiol Rev 2016; 96(3): 873-909. doi: 10.1152/physrev.00023.2015
7. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. Fertil Steril 2008; 90(5 Suppl): 60. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.065.
8. Speroff L, Fritz MA. Female infertility. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 8 ed: LWW, 2010; 1137-91.
9. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. Fertil Steril 2017; 108(3): 393–406. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.005.
10. Workup I, Specialist H. Infertility Workup for the Women's Health Specialist: ACOG Committee Opinion, Number 781. Obstet Gynecol 2019; 133(6): 377-84. doi: 10.1097/AOG.0000000000003271
11. American Urogynecologic Society and American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion: evaluation of uncomplicated stress urinary

- incontinence in women before surgical treatment. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2014; 20(5): 248–51. doi: 10.1097/SPV.0000000000000113
12. Tuarnaye H. Gamete source and manipulation. In Vayana E, Rowe PS, Griffin PD (eds), *Current practices and controversies in assisted reproduction: report of a WHO meeting*. Geneva: WHO 2002; 83-101.
 13. Organization WH. Recent advances in medically assisted conception: report of a WHO scientific group [meeting held in Geneva from 2 to 6 April 1990] 1992.
 14. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015; 103(6): 44-50. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.03.019
 15. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding: Malcolm G. Munro, Hilary O.D. Critchley, Ian S. Fraser, for the FIGO Working Group on Menstrual Disorders. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 113(1): 1-2. doi: 10.1016/j.ijgo.2011.01.001
 16. Münster K, Schmidt L, Helm P. Length and variation in the menstrual cycle- a cross-sectional study from a Danish county. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99(5): 422-9. doi: 10.1111/j.1471-0528.1992.tb13762.x
 17. Fluker MR, Urman B, Mackinnon M, Barrow SR, Pride SM, Yuen BH. Exogenous gonadotropin therapy in World Health Organization groups I and II ovulatory disorders. *Obstet Gynecol* 1994; 83(2): 189-96. PMID: 8290180
 18. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(9): 3078-82. doi: 10.1210/jcem.83.9.5090
 19. Hamilton-Fairley D, Taylor A. Anovulation. *BMJ* 2003; 327(7414): 546-9. doi: 10.1136/bmj.327.7414.546
 20. ESHRE Capri Workshop Group. Health and fertility in World Health Organization group 2 anovulatory women. *Hum Reprod Update* 2012; 18(5): 586-99. doi: 10.1093/humupd/dms019
 21. Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik. Kollektif Heyet, İkinci baskı, Ankara, MN Medikal ve Nobel 2005.
 22. Westrom L. Effect of pelvic inflammatory disease on fertility. *Venereology* 1995; 8(4): 219-22. PMID: 12291198
 23. Westrom LV. Sexually transmitted diseases and infertility. *Sex Transm Dis* 1994; 21(2 Suppl): 32-7. PMID: 8042113

24. Zeyneloglu HB, Arici A, Olive DL. Adverse effects of hydrosalpinx on pregnancy rates after in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 1998; 70(3): 492-9. doi: 10.1016/s0015-0282(98)00200-3
25. Zhong Y, Li J, Wu H, Ying Y, Liu Y, Zhou C, Xu Y, et al. Effect of surgical intervention on the expression of leukemia inhibitory factor and L-selectin ligand in the endometrium of hydrosalpinx patients during the implantation window. *Exp Ther Med* 2012; 4(6): 1027-31. doi: 10.3892/etm.2012.728
26. Strandell A, Lindhard A, Waldenström U, Thorburn J. Hydrosalpinx and IVF outcome: cumulative results after salpingectomy in a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2001; 16(11): 2403-10. doi: 10.1093/humrep/16.11.2403
27. Daftary GS, Kayisli U, Seli E, Bukulmez O, Arici A, Taylor HS. Salpingectomy increases peri-implantation endometrial HOXA10 expression in women with hydrosalpinx. *Fertil Steril* 2007; 87(2): 367-72. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.06.041
28. Ozkan S, Murk W, Arici A. Endometriosis and infertility: epidemiology and evidence-based treatments. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1127: 92-100. doi: 10.1196/annals.1434.007
29. Kerin J, Surrey E, Daykhovsky L, Grundfest WS. Development and application of a falloposcope for transvaginal endoscopy of the fallopian tube. *J Laparoendosc Surg* 1990; 1(1): 47-56. doi: 10.1089/lps.1990.1.47
30. Oral E, Arici A, Olive DL, Huszar G. Peritoneal fluid from women with moderate or severe endometriosis inhibits sperm motility: the role of seminal fluid components. *Fertil Steril* 1996; 66(5): 787-92. doi: 10.1016/s0015-0282(16)58637-3
31. Mastroianni L Jr. The fallopian tube and reproductive health. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1999; 12(3): 121-6. doi: 10.1016/s1038-3188(99)00003-0
32. Yamashita Y, Ueda M, Takehara M, Yamashita H, Suzuki Y, Hung YC, et al. Influence of severe endometriosis on gene expression of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in granulosa cells from patients undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization embryo transfer. *Fertil Steril* 2002; 78(4): 865-71. doi: 10.1016/s0015-0282(02)03339-3
33. Cirkel U, Ochs H, Mues B, Zwadlo G, Sorg C, Schneider HP. Inflammatory reaction in endometriotic tissue: an immunohistochemical study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; 48(1): 43-50. doi: 10.1016/0028-2243(93)90052-e
34. Memarzadeh S, Muse KN, Fox M. Endometriosis. In: Decherney AH, Nathan L, eds. *Current obstetric and gynecologic diagnosis and treatment 9th edition* 2003; 765-75.

35. Fritz AM. Speroff, Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite. In: Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite. Wolters Kluver 2014; 1137-91.
36. Berek JS, Novak E. Berek & Novak's Gynecology. 14th ed, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2007; xxii: 1671 p.
37. Coughlan C, Ledger W, Wang Q, Liu F, Demirel A, Gurgan T, et al. Recurrent implantation failure: definition and management. *Reprod Biomed Online* 2014; 28(1): 14-38. doi: 10.1016/j.rbmo.2013.08.011
38. Iannone P, Nencini G, Bonaccorsi G, Martinello R, Pontrelli G, Scioscia M, et al. Isthmocele: From Risk Factors to Management. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2019; 41(1): 44-52. doi: 10.1055/s-0038- 1676109.
39. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferlat 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(6): 811-6. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a137433
40. WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple. *Reprod Health Matters* 1994.
41. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Effectiveness and treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril* 2006; 86(5): 111-4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.07.1475
42. Tıraş MB, Aybar F. İn vitro Fertilizasyon (IVF)-İntrasitoplazmik Sperm İnjesiyonu (ICSI) Endikasyonları. *Türkiye Klinikleri, J Surg Med Sci* 2006; 2(5): 37-41.
43. Van Noord-Zaadstra BM, Looman CW, Alsbach H, Habbema JD, te Velde ER, Karbaat J. Delaying childbearing: effect of age on fecundity and outcome of pregnancy. *BMJ* 1991; 302: 1361-5. doi: 10.1136/bmj.302.6789.1361
44. Rowland GF, Forsey T, Moss TR, Steptoe PC, Hewitt J, Darougar S. Failure of in vitro fertilization and embryo replacement following infection with chlamydia trachomatis. *J In Vitro Fert Embryo Transfer* 1985; 2(3): 151-5. doi: 10.1007/BF01131503
45. Pritts EA. Fibroids and infertility: a systematic review of the evidence. *Obstet Gynecol Survey* 2001; 56(8): 483-91. doi: 10.1097/00006254-200108000-00022
46. Donnez J, Jadoul P. What are the implications of myomas on infertility? A need for debate? *Hum Reprod* 2002; 17(6): 1424-30. doi: 10.1093/humrep/17.6.1424
47. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Investigation of the infertile couple. In *Clinical Gynaecological Endocrinology and Infertility*. 5th edition, Baltimore: Williams and Wilkins 1994; pp 816.

48. Haney AF. Endometrial biopsy: a test whose time has come and gone. *Fertil Steril* 2004; 82(5): 1295-6; discussion 301-302. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.06.037
49. Yucebilgin MS, Aktan E, Bozkurt K, Kazandi M, Akercan F, Mgoyi L, Terek MC. Comparison of hydrosanography and diagnostic hysteroscopy in evaluation of infertile patients. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2004; 31(1): 56-8. PMID: 14998191
50. World Health Organization. Temporal relationships between ovulation and defined changes in the concentration of plasma estradiol 17 β luteinizing hormone, follicle stimulating hormone and progesterone. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138(4): 383-90. PMID: 6775535
51. Berek JS. Infertilite (In) Berek JS. İnfertilite, Adashi E. Y, Hillard P.A Novak Jinekoloji, Nobel Kitabevi 12. Baskı 1998; 918-925, İstanbul.
52. Jordan J, Craig K, Clifton DK, Soules MR. Luteal phase defect: The sensitivity and specificity of diagnostic methods in common clinical use. *Fertil Steril* 1994; 62(1): 54-62. doi: 10.1016/s0015-0282(16)56815-0
53. Kerin JF, Edmonds DK, Warnes GM, Cüüx LW, Seamark RF, Matthews CD, Young GB, Baird DT. Morphological and functional relations of Graafian follicle growth to ovulation in women using ultrasonic, laparoscopic and biochemical measurements. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88(2): 81-90. doi: 10.1111/j.1471-0528.1981.tb00947.x
54. Eggert-Kruse W, Reinman-Andersen J, Rohr G, Pohl S, Tilgen W, Runnebaum B. Clinical relevance of sperm morphology assessment using strict criteria and relationship with sperm mucus interaction in vivo and in vitro. *Fertil Steril* 1995; 63(3): 612-24. doi: 10.1016/s0015-0282(16)57435-4
55. Jette NT, Glass RH. Prognostic value of the postcoital test. *Fertil Steril* 1972; 23: 29-32.
56. Barrosso G, Oehninger S, Monzo A, Kolm P, Gibbons WE, Muasher SJ. High FSH: LH ratio and low LH levels in basal cycle day 3: impact on follicular development and IVF outcome. *J Assist Reprod Genet* 2001; 18(9): 499-505. DOI: 10.1023/a:1016601110424
57. Scott RT Jr, Elkind-Hirsch KE, Styne-Gross A, Miller KA, Frattarelli JL, The predictive value for in vitro fertility delivery rates is greatly impacted by the method used to select the threshold between normal and elevated basal follicle stimulating hormone. *Fertil Steril* 2008; 89(4): 868-78. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.03.100
58. Kwee J, Elting MW, Schats R, Bezemer PD, Lambalk CB, Schoemaker J. Comparison of endocrine tests with respect to their predictive value on the outcome

- of ovarian hyperstimulation in IVF treatment: results of prospective randomized study. *Hum Reprod* 2003; 18(7): 1422-7. <https://doi.org/10.1093/humrep/deg205>
59. Yanushpolsky EH, Hurwitz S, Tikkh E, Racowsky C. Predictive usefulness of cycle day 10 follicle-stimulating hormone level in a clomiphene citrate challenge test for in vitro fertilization outcome in women younger than 40 years of age. *Fertil Steril* 2003; 80: 111-5. doi: 10.1016/s0015-0282(03)00499-0
 60. Fıccıoğlu C, Kutlu T, Demirbaşoğlu S, Mulayim B. The role of inhibin B as a basal determinant of ovarian reserve. *Gynecol Endocrinol* 2003; 17: 287-93. <https://doi.org/10.1080/gye.17.4.287.293>
 61. Hehenkamp WJ, Looman CW, Themmen AP, de Jong FH, Te Velde ER, Broekmans FJ, Anti-Mullerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation, *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(10): 4057-63. doi: 10.1210/jc.2006-0331
 62. NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence. Fertility assessment and treatment for people with fertility problems. NICE Clinical Guideline 2013; 156. www.nice.org.uk/guidance/cg156.
 63. Tomas C, Nuojua-Huttunen S, Martikainen H. Pretreatment transvaginal ultrasound examination predicts ovarian responsiveness to gonadotrophins in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1997; 12: 220-3.
 64. Chang MY, Chiang CH, Hsieh TT, Soong YK, Hsu KH. Use of the antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 1998; 69(3): 505-10. doi: 10.1016/s0015-0282(97)00557-8
 65. Günalp S, Aktan E, Yücel A (eds). WHO laboratuvar el kitabı: insan semeni ve sperm servikal mukus etkileşimi değerlendirilmesi. Ankara Tıp Teknik Yayınevi, 4. baskı, 2002; 6-7-60-61
 66. Forti G, Krausz C. Clinical review 100: Evaluation and treatment of the infertile couple. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(129): 4177-88. doi: 10.1210/jcem.83.12.5296
 67. Esteves SC, Zini A, Aziz N, Alvarez JG, Sabanegh Jr ES, Agarwal A. Critical Appraisal of World Health Organization's New Reference Values for Human Semen Characteristics and Effect on Diagnosis and Treatment of Subfertile Men. *Urology* 2012; 79(1): 16–22. doi: 10.1016/j.urology.2011.08.003
 68. Giltay JC, Mailburg MC. Klinefelter syndrome: clinical and molecular aspects. *Expert Rev Mol Diagn* 2010; 10(6): 765-76. doi: 10.1586/erm.10.63

69. Guzick DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Brazil CK, Nakajima ST, Coutifaris C, et al. Sperm morphology, motility and concentration in fertile and infertile men. *N Engl J Med* 2001; 345(19): 1388-93. doi: 10.1056/NEJMoa003005
70. Coward RM, Mills JN. A step-by-step guide to office-based sperm retrieval for obstructive azoospermia. *Transl Androl Urol* 2017; 6(4): 730-44. doi: 10.21037/tau.2017.07.15
71. Piouka A, Farmakiotis D, Katsikis I, Macut D, Gerou S, Panidis D. Anti-Mullerian hormone levels reflect severity of PCOS but are negatively influenced by obesity: relationship with increased luteinizing hormone levels. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 296(2): 238-43. doi: 10.1152/ajpendo.90684.2008
72. Van Steirtegham A, Lice J, Nagy Z, Joris H, Tournaye H, Liebaers I, Devroey P. Use of assisted fertilization. *Hum Reprod* 1993; 8(11): 1784-8. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a137934
73. Letoon J, Healy D, Rogers P, Yates C, Caro C. A controlled study between the use of gamete intrafallopian transfer (GIFT) and in vitro fertilization and embryo transfer in the management of idiopathic and male infertility. *Fertil Steril* 1987; 48(4): 605-7. doi: 10.1016/s0015-0282(16)59471-0
74. Gürbüz R. İnfertilite ile ilgili kavramlar ve infertilite sebepleri. Bölüm: 2. Erkek infertilitesi (Yaklaşım ve tedavi) Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 1994; 23-5
75. Kruger TF, Acosta AA, Simmons KF, Swanson RJ, Oehninger S. Predictive value of abnormal sperm morphology in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1988; 49(1): 112-6. doi: 10.1016/s0015-0282(16)59660-5
76. Tarlatzis BC, Bontis J, Kolibianakis EM, Sanopoulou T, Papadimas J, Lagos S, et al. Evaluation of intrauterine insemination with washed spermatozoa from the husband in the treatment of infertility. *Hum Reprod* 1991; 6: 1241-6.
77. In Vitro Fertilization. In: *Comprehensive Gynecology*. 7th Ed. Eds; Lobo RA, Gershenson DM, Lentz GM, Valea FA. Elsevier 2017.
78. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Arch Pathol Lab Med* 1992; 116(4): 321.
79. Ng EH, Chui DK, Tang OS, Lau EY, Yeung WS, Chung HP. In vitro fertilization and embryo transfer during natural cycles. *J Reprod Med* 2001; 46(2): 95-9. PMID: 11255822
80. Hughes E, Brown J, Collins JJ, Vandekerckhove P. Clomiphene citrate for unexplained subfertility in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 2010(1): CD00057. doi: 10.1002/14651858.CD000057.pub2

81. Palomba S, Oppedisano R, Tolino A, Orio F, Zullo F. Outlook: Metformin use in infertile patients with polycystic ovary syndrome: an evidence-based overview. *Reprod Biomed Online* 2008; 16(3): 327-35. doi: 10.1016/s1472-6483(10)60592-5
82. Ingerslev HJ, Højgaard A, Hindkjær J, Kesmodel U. A randomized study comparing IVF in the unstimulated cycle with IVF following clomiphene citrate, *Hum Reprod* 2001; 16(4): 696-702. DOI: 10.1093/humrep/16.4.696
83. Al-Fozan H, Al-Khadouri M, Tan SL, Tulandi T. A randomized trial of letrozole versus clomiphene citrate in women undergoing superovulation. *Fertil Steril* 2004; 82(6): 1561-3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.04.070
84. Paulson RJ, Sauer MV, Francis MM, Macaso TM, Lobo RA. In vitro fertilization in unstimulated cycles: The University of Southern California experience. *Fertil Steril* 1992; 57(2): 290-3. PMID: 1735477
85. Daya S. Follicle-stimulating hormone and human menopausal gonadotropin for ovarian stimulation in assisted reproduction cycles, *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD000061. doi: 10.1002/14651858.CD000061
86. 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(3): 258-63. doi: 10.1046/j.1469-0705.2001.00502.x
87. Check JH, Nowroozi K, Choe J, Lurie D, Dietterich C. The effect of endometrial thickness and echo pattern on in vitro fertilization outcome in donor oocyte-embryo transfer cycle. *Fertil Steril* 1993; 59(1): 72-5. doi: 10.1016/s0015-0282(16)55617-9
88. Ludwig M, Doody KJ, Doody KM. Use of recombinant human chorionic gonadotropin in ovulation induction. *Fertil Steril* 2003; 79(5): 1051-9. doi: 10.1016/s0015-0282(03)00173-0
89. Ludwig M, Katalinic A, Diedrich K. Use of GnRH antagonists in ovarian stimulation for assisted reproduction technologies compared to the long protocol. Meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2001; 265(4): 175-82. doi: 10.1007/s00404-001-0267-2
90. Reissmann T, Schally AV, Bouchard P, Riethmüller H, Engel J. The LHRH antagonist Cetrorelix: a review. *Hum Reprod Update* 2000; 6(4): 322-31. doi: 10.1093/humupd/6.4.322
91. Olivennes F, Cunha-Filho JS, Fanchin R, Bouchard P, Frydman R. The use of GnRH antagonists in ovarian hyperstimulation. *Hum Reprod Update* 2002; 8(3): 279-90. doi: 10.1093/humupd/8.3.279

92. Ron-El R, Lazrel A, Schachter M, Strassburger D, Kasterstein E, Friedler S. Induction of ovulation after GnRH antagonists. *Hum Reprod Update* 2000; 6(4): 318-21. doi: 10.1093/humupd/6.4.318
93. Olivennes F, Alvarez J, Bouchard P, Fanchin R, Salat-Baroux J, Frydman R. The use of a GnRH antagonist (Cetrorelix) in a single dose protocol in IVF-embryo transfer: a dose finding study of 3 versus 2 mg. *Hum Reprod* 1998; 13(9): 2411-4. doi: 10.1093/humrep/13.9.2411
94. Fathalla MF. Current challenges in assisted reproduction. *Middle East Fertil Soc J* 2003; 8(2): 117-21.
95. Muechler EK, Kohler D, Huang KE. Monitoring of ovulation induction with HMG-HCG therapy by plasma estrogen and progesterone. *Int J Fertil* 1981; 26(4): 273-8. PMID: 6120908
96. 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(1): 147-9. doi: 10.1016/s0015-0282(98)00413-0
97. Hammadeh ME, Wilhelm W, Huppert A, Rosenbaum P, Schmidt W. Effects of general anaesthesia vs. sedation on fertilization, cleavage and pregnancy rates in an IVF program. *Arch Gynecol Obstet* 1999; 263(1-2): 56-9. doi: 10.1007/s004040050263
98. Uygur D, Alkan RN, Batuoglu S. Recurrent empty follicle syndrome. *J Assist Reprod Genet* 2003; 20: 390-2.
99. Yaron Y, Peyser MR, Samuel D, Amit A, Lessing JB. Infected endometriotic cysts secondary to oocyte aspiration for in vitro fertilization. *Hum Reprod* 1994; 9(9): 1759-60. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a138789
100. Van Steirteghem A, Devroey P, Liebaers I. Microinjection. In: *Manual on Assisted Reproduction* (Eds; Rabe T, Dietrich K, Strowitzki T. *Medicine Gynecology* 2000; 377-87.
101. Schoolcraft WB, Surrey ES, Gardner DK. Embryo transfer techniques and variables affecting success. *Fertil Steril* 2001; 76(5): 863-70. doi: 10.1016/s0015-0282(01)02731-5
102. Cross JC, Werb Z, Fisher SJ. Implantation and the placenta: key pieces of the development puzzle. *Science* 1994; 266(5190): 1508-18. doi: 10.1126/science.7985020

103. Sherwin R, Catalano R, Sharkey A. Large-scale gene expression studies of the endometrium: what have we learnt? *Reproduction* 2006; 132(1): 1–10. doi: 10.1530/rep.1.00355
104. Mirkin S, Nikas G, Hsiu JG, Diaz J, Oehninger S. Gene expression profiles and structural/functional features of the peri-implantation endometrium in natural and gonadotropin-stimulated cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(11): 5742–52. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0605>
105. Mirkin S, Arslan M, Churikov D, Corica A, Diaz JI, Williams S, et al. In search of candidate genes critically expressed in the human endometrium during the window of implantation. *Hum Reprod* 2005; 20(8): 2104–17. doi: 10.1093/humrep/dei051
106. Sharkey A. Cytokines and implantation. *Rev Reprod* 1998; 3(1): 52–61. doi: 10.1530/ror.0.0030052
107. Basak S, Dubanchet S, Zourbas S, Chaouat G, Das C. Expression of proinflammatory cytokines in mouse blastocysts during implantation: modulation by steroid hormones. *Am J Reprod Immunol* 2002; 47(1): 2–11. doi: 10.1034/j.1600-0897.2002.1o047.x
108. Barash A, Weissman A, Manor M, Milman D, Ben-Arie A, Shoham Z. Prospective evaluation of endometrial thickness as a predictor of pituitary down-regulation following GnRH-a administration in an IVF program. *Fertil Steril* 1998; 69(3): 496–9. doi: 10.1016/s0015-0282(97)00542-6
109. Weissman A, Barash A, Manor M, Ben-Arie A, Granot I. Acute changes in endometrial thickness after aspiration of functional ovarian cysts. *Fertil Steril* 1998; 69(6): 1142–4. doi: 10.1016/s0015-0282(98)00078-8
110. Germond M, Primi MP, Senn A. Hatching: how to select the clinical indications. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1034: 145–51. doi: 10.1196/annals.1335.017
111. Bar-Hava I, Krissi H, Ashkenazi J, Orvieto R, Shelef M, Ben-Rafael Z. Fibrin glue improves pregnancy rates in women of advanced reproductive age and in patients in whom in vitro fertilization attempts repeatedly fail. *Fertil Steril* 1999; 71(5): 821–4. DOI: 10.1016/s0015-0282(99)00066-7
112. Simon A, Safran A, Revel A, Alzenman E, Reubinooff B, Porat-Katz A, et al. Hyaluronic acid can successfully replace albumin as the sole macromolecule in a human embryo transfer medium. *Fertil Steril* 2003; 79(6): 1434–8. doi: 10.1016/s0015-0282(03)00349-2
113. Aslan D, Elizur SE, Levron J, Shulman A, Lerner-Geva L, Bider D, Dor J. Comparison of zygote intrafallopian tube transfer and transcervical uterine embryo

- transfer in patients with repeated implantation failure. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 122(2): 191-4. doi: 10.1016/j.ejogrb.2005.05.005
114. Urman B, Yakin K, Balaban B. Recurrent implantation failure in assisted reproduction: how to counsel and manage. A. General considerations and treatment options that may benefit the couple. B. Treatment options that have not been proven to benefit the couple. *Reprod Biomed Online* 2005; 11(3): 371-91. doi: 10.1016/s1472-6483(10)60846-2
 115. Wang H, Dey SK. Road map to embryo implantation: clues from mouse models. *Nat Rev Gen* 2006; 7(3): 185-99. doi: 10.1038/nrg1808
 116. Dunn CL, Kelly RW, Critchley HO. Decidualization of the human endometrial stromal cell: an enigmatic transformation. *Reprod Biomed Online* 2003; 7(2): 151–61. doi: 10.1016/s1472-6483(10)61745-2
 117. Paria BC, Reese J, Das SK, Dey SK. Deciphering the cross-talk of implantation: advances and challenges. *Science* 2002; 296(5576): 2185–8. doi: 10.1126/science.1071601
 118. Dimitriadis E, Salmonsens LA, Robb L. Expression of interleukin-11 during the human menstrual cycle: coincidence with stromal cell decidualization and relationship to leukemia inhibitory factor and prolactin. *Mol Hum Reprod* 2000; 6(10): 907–14. doi: 10.1093/molehr/6.10.907
 119. Cork BA, Li TC, Warren MA, Laird SM. Interleukin-11 (IL-11) in human endometrium: expression throughout the menstrual cycle and the effects of cytokines on endometrial IL11 production in vitro. *J Reprod Immunol* 2001; 50(1): 3-17. doi: 10.1016/s0165-0378(00)00089-9
 120. Dimitriadis E, Stoikos C, Baca M, Fairlie WD, McCoubrie JE, Salmonsens LA. Relaxin and prostaglandin E₂ regulate interleukin 11 during human endometrial stromal cell decidualization. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(6): 3458-65. Doi: 10.1210/jc.2004-1014
 121. Granot I, Dekel N, Bechor E, Segal I, Fieldust S, Barash A. Temporal analysis of connexin 43, protein and gene expression, throughout the menstrual cycle in human endometrium. *Fertil Steril* 2000; 73(2): 381–6. doi: 10.1016/s0015-0282(99)00531-2
 122. Akbas GE, Taylor HS. HOXC and HOXD gene expression in human endometrium: lack of redundancy with HOXA paralogs. *Biol Reprod* 2004; 70(1): 39-45. doi: 10.1095/biolreprod.102.014969

123. Ross MH, Pawlina W. Histology: A text and atlas. 7th.Ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2016; 850-5.
124. Fleicher AC, Gordon AN, Entman SS, Keple D. Transvaginal scanning of endometrium. J Clin Ultrasound 1990; 18: 337-49. doi:10.1002/jcu.1870180420
125. Fleicher AC, Kalemeris GC, Entman SS. Sonographic depiction the endometrium during normal cycles. Ultrasound Med Biol 1986; 12(4): 271-7. doi: 10.1016/0301-5629(86)90336-4
126. Fanchin R. Assessing uterine receptivity in 2001: ultrasonographic glances at the new millennium. Ann NY Acad Sci 2001; 943: 185-202. doi: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb03802.x
127. Kovacs P, Matyas Sz, Boda K, Kaali SG. The effect of endometrial thickness on IVF/ICSI outcome. Hum Reprod 2003; 18(11): 2337-41. doi: 10.1093/humrep/deg461
128. Dickey RP, Olar TT, Curome DN, Taylor SN, Rye PH. Endometrial pattern and thickness associated with pregnancy outcome after assisted reproduction technologies. Hum Reprod 1992; 7(3): 418-21. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a137661
129. Abdalla HI, Brooks AA, Johnson MR, Kirkland A, Thomas A, Studd JW. Endometrial thickness: a predictor of implantation in ovum recipients? Hum Reprod 1994; 9(2): 363-5. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a138509
130. Rinaldi L, Lisi F, Floccari A, Lisi R, Pepe G, Fishel S. Endometrial thickness as a predictor of pregnancy after invitro fertilization but not after intracytoplasmic sperm injection. Hum Reprod 1996; 11(7): 1538-41. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a019434
131. Gonen Y, Casper RF, Jacobson W, Blankier J. Endometrial thickness and growth during ovarian stimulation: a possible predictors of implantation in vitro fertilization. Fertil Steril 1989; 52(3): 446-50. doi: 10.1016/s0015-0282(16)60916-0
132. Welker BG, Gembruch U, Diedrich K, al-Hasani S, Krebs D. Transvaginal sonography of the endometrium during ovum pickup in stimulated cycles for in vitro fertilization. J Ultrasound Med 1989;8(10): 549. <https://doi.org/10.7863/jum.1989.8.10.549>
133. Eichler C, Krampl E, Reichel V, Zegermacher G, Obruca A, Strohmer H, et al. The relevance of endometrial thickness and echo patterns for the success of in vitro fertilization evaluated in 148 patients. J Asist Reprod Genet 1993; 10(3): 223-7. doi: 10.1007/BF01239226

134. Coulam CB, Bustillo M, Soenksen DM, Britten S. Ultrasonographic predictors of implantation after assisted reproduction. *Fertil Steril* 1994; 62(5): 1004-10. doi: 10.1016/s0015-0282(16)57065-4
135. Serafini P, Batzofin J, Nelson J, Olive D. Sonographic uterine predictors of pregnancy in women undergoing ovulation induction for assisted treatments. *Fertil Steril* 1994; 62(4): 815-22. doi: 10.1016/s0015-0282(16)57010-1
136. Bustillo M, Krysa LW, Coulam CB. Uterin receptivity in an oocyte donation programme. *Hum Reprod* 1995; 10(2): 442-5. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a135959
137. Mardesic T, Muller P, Zetova L, Mikova M, Stroufova A. Factors affecting the results of in vitro fertilization-III. The effect of the height and properties of the endometrium in the ultrasound image on the probability of implantation. *Ceska-Gynekol* 1995; 60(1): 3-7. PMID: 7719589
138. Isaac Jr JD, Wells CD, Williams DB, Odem RR, Gast MJ, Strickler RC. Endometrial thickness is a valid monitoring parameter in cycles of ovulation induced with menotropins alone. *Fertil Steril* 1996; 65(2): 262-6. doi: 10.1016/s0015-0282(16)58082-0
139. Oliviera JBA, Baruffi RLR, Mauri AL, Petersen CG, Borges MG, Franco Jr JG. Endometrial ultrasonography as a predictor of pregnancy in an in-vitro fertilization programme after ovarian stimulation and gonadotropin-releasing hormone and gonadotropis. *Hum Reprod* 1997; 12(11): 2515-8. doi: 10.1093/humrep/12.11.2515
140. Strowitzki T, Germeyer A, Popovici R, von Wollf M. The human endometrium as a fertility-determining factor. *Hum Reprod Update* 2006; 12(5): 617-30. doi: 10.1093/humupd/dml033
141. Gambino LS, Wreford NG, Bertram JF, Dockery P, Lederman F, Rogers PAW. Angiogenesis occurs by vessel elongation in proliferative phase human endometrium. *Hum Reprod* 2002; 17(5): 1199-206. doi: 10.1093/humrep/17.5.1199
142. Navot D, Scott RT, Droesch K, Veeck LL, Rosenwaks Z. The window of embryo transfer and the efficiency of human conception in vitro. *Fertil Steril* 1991; 55(1): 114-8. doi: 10.1016/s0015-0282(16)54069-2
143. Tabibzadeh S, Babaknia A. The signals and molecular pathways involved in implantation, a symbiotic interaction between blastocyst and endometrium involving adhesion and tissue invasion. *Hum Reprod* 1995; 10(6): 1579-602. doi: 10.1093/humrep/10.6.1579

144. Speroff L, Fritz MA. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7th ed. 2005, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. x, 1334.
145. Noyes RW, Hertig AT, Rock J. Dating the endometrial biopsy. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 122(2): 262-3. doi: 10.1016/s0002-9378(16)33500-1
146. Forrest TS, Elyaderani MK., Muilenburg MI, Bewtra C, Kable WT, Sullivan P. Cyclic endometrial changes: US assessment with histologic correlation. *Radiology* 1988; 167(1): 233–7. doi: 10.1148/radiology.167.1.3279455
147. Baloğlu A. Endometriyal Reseptivite. *Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite El Kitabı*, ed. N. Çiçek. 2013, Ankara: Modern Tıp Kitabevi.
148. Achache H, Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Hum Reprod Update* 2006; 12(6): 731-46. doi: 10.1093/humupd/dml004
149. Noyes R, Hertig AT, Rock J. Dating the endometrial biopsy. *Fertil Steril* 1950; 1: 3-25.
150. Wang L, Qiao J, Li R, Zhen X, Liu Z. Role of endometrial blood flow assessment with color Doppler energy in predicting pregnancy outcome of IVF-ET cycles. *Reprod Biol Endocrinol* 2010; 8(1): 122. doi: 10.1186/1477-7827-8-122
151. Simon C, Martin JC, Pellicer A. Paracrine regulators of implantation. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000; 14(5): 815-26. doi: 10.1053/beog.2000.0121
152. Fitzgerald JS, Poehlmann TG, Schleussner E, Markert UR. Trophoblast invasion: the role of intracellular cytokine signaling via signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3). *Hum Reprod Update* 2008; 14(4): 335-44. doi: 10.1093/humupd/dmn010
153. Croxatto HB, Ortiz ME, Díaz S, Hess R, Balmaceda J, Croxatto HD. Studies on the duration of egg transport by the human oviduct. II. Ovum location at various intervals following luteinizing hormone peak. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 132(6): 629-34. doi: 10.1016/0002-9378(78)90854-2
154. Bergh PA, Navot D. The impact of embryonic development and endometrial maturity on the timing of implantation. *Fertil Steril* 1992; 58(3): 537-42. doi: 10.1016/s0015-0282(16)55259-5
155. Check JH, Nowroozi K, Chase J, Nazari A, Braithwaite C. Comparison of pregnancy rates following in vitro fertilization-embryo transfer between the donors and the recipients in a donor oocyte program. *J Assist Reprod Genet* 1992; 9(3): 248-50. doi: 10.1007/BF01203822

156. Bentin-Ley U, Sjögren A, Nilsson L, Hamberger L, Larsen JF, Horn T. Presence of uterine pinopodes at the embryo-endometrial interface during human implantation in vitro. *Hum Reprod* 1999; 14(2): 515-20. <https://doi.org/10.1093/humrep/14.2.515>
157. Martel D, Frydman R, Glissant M, Maggioni C, Roche D, Psychoyos A. Scanning electron microscopy of postovulatory human endometrium in spontaneous cycles and cycles stimulated by hormone treatment. *J Endocrinol* 1987; 114(2): 319-24. doi: 10.1677/joe.0.1140319
158. Kabir-Salmani M, Nikzad H, Shiokawa S, Akimoto Y, Iwashita M. Secretory role for human uterodomes (pinopods): secretion of LIF. *Mol Hum Reprod* 2005; 11(8): 553-9. doi: 10.1093/molehr/gah218
159. Stavreus-Evers A, Nikas G, Sahlin L, Eriksson H, Landgren BM. Formation of pinopodes in human endometrium is associated with the concentrations of progesterone and progesterone receptors. *Fertil Steril* 2001; 76(4): 782-91. doi: 10.1016/s0015-0282(01)01993-8
160. Kammerer U. Antigen-presenting cells in the decidua. *Chem Immunol Allergy* 2005; 89: 96-104. doi: 10.1159/000087951
161. Yie SM, Balakier H, Motamedi G, Librach CL. Secretion of human leukocyte antigen-G by human embryos is associated with a higher in vitro fertilization pregnancy rate. *Fertil Steril* 2005; 83(1): 30-6. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.06.059>
162. Erlebacher A. Why isn't the fetus rejected? *Curr Opin Immunol* 2001; 13(5): 590-3. doi: 10.1016/s0952-7915(00)00264-8
163. Rai R, Sacks G, Trew G. Natural killer cells and reproductive failure theory, practice and prejudice. *Hum Reprod* 2005; 20(5): 1123-6. doi: 10.1093/humrep/deh804
164. Yoshinaga K. Research on Blastocyst Implantation Essential Factors (BIEFs). *Am J Reprod Immunol* 2010; 63(6): 413-24. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2010.00853.x
165. Harbour DV, Blalock JE. Lymphocytes and lymphocytic hormones pregnancy. *Prog Neuro Endocr Immunol* 1989; 2: 55-63.
166. Hoozemans DA, Schats R, Lambalk CB, Homburg R, Hompes PGA. Human embryo implantation: current knowledge and clinical implications in assisted reproductive technology. *Reprod Biomed Online* 2004; 9(6): 692-715. doi: 10.1016/s1472-6483(10)61781-6
167. Norwitz ER, Schust DJ, Fisher SJ. Implantation and the survival of early pregnancy. *N Engl J Med* 2001; 345(19): 1400-8. doi: 10.1056/NEJMra000763

168. Leach RE, Khalifa R, Armant DR, Brudney A, Das SK, Dey SK, Fazleabas AT. Heparin-binding EGF-like growth factor modulation by antiprogesterone and CG in the baboon (*Papio anubis*). *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(9): 4520-8. doi: 10.1210/jcem.86.9.7835
169. Usadi RS, Murray MJ, Bagnell RC, Fritz MA, Kowalik AI, Meyer WR, Lessey BA. Temporal and morphologic characteristics of pinopod expression across the secretory phase of the endometrial cycle in normally cycling women with proven fertility. *Fertil Steril* 2003; 79(4): 970-4. doi: 10.1016/s0015-0282(02)04929-4
170. Sherwin JRA, Sharkey AM. Regulation of embryo-endometrial interactions at implantation. *Textbook of In Vitro Fertilization and Assisted Reproduction*. Parthenon Publications Groub 2005; 3: 405-19.
171. Stewart CL, Kaspar P, Brunet LJ, Bhatt H, Gadi I, Köntgen F, Abbondanzo SJ. Blastocyst implantation depends on maternal expression of leukaemia inhibitory factor. *Nature* 1992; 359(6390): 76-9. doi: 10.1038/359076a0
172. Laird SM, Tuckerman EM, Dalton CF, Dunphy BC, Li TC, Zhang X. The production of leukaemia inhibitory factor by human endometrium: presence in uterine flushings and production by cells in culture. *Hum Reprod* 1997; 12(3): 569-74. doi: 10.1093/humrep/12.3.569
173. Comba C, Bastu E, Dural O, Yasa C, Keskin G, Ozsurmeli M, et al. Role of inflammatory mediators in patients with recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2015; 104(6): 1467-74.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.08.011
174. Das SK, Wang XN, Paria BC, Damm D, Abraham JA, Klagsbrun M, et al. Heparin-binding EGF-like growth factor gene is induced in the mouse uterus temporally by the blastocyst solely at the site of its apposition: a possible ligand for interaction with blastocyst EGF-receptor in implantation. *Development* 1994; 120(5): 1071-83. PMID: 8026321
175. Singh M, Chaudhry P, Asselin E. Bridging endometrial receptivity and implantation: network of hormones, cytokines, and growth factors. *J Endocrinol* 2011; 210(1): 5-14. doi: 10.1530/JOE-10-0461
176. Zolti M, Ben-Rafael Z, Meirom R, Shemesh M, Bider D, Mashiach S, Apte RN. Cytokine involvement in oocyte and early embryos. *Fertil Steril* 1991; 56(2): 265-72. doi: 10.1016/s0015-0282(16)54483-5
177. Seppala M, Taylor RN, Koistinen H, Koistinen R, Milgrom E. Glycodelin: a major lipocalin protein of the reproductive axis with diverse actions in cell recognition and differentiation. *Endocr Rev* 2002; 23(4): 401-30. doi: 10.1210/er.2001-0026

178. Taylor RN, Vigne JL, Zhang P, Hoang P, Lebovic DI, Mueller MD. Effects of progestins and relaxin on glycodeclin gene expression in human endometrial cells. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(4): 841–7; discussion 7–9. doi: 10.1016/s0002-9378(00)70333-4
179. Clark GF, Oehninger S, Patankar MS, Koistinen R, Dell A, Morris HR, et al. A role for glycoconjugates in human development: the human fetoeembryonic defence system hypothesis. *Hum Reprod* 1996; 11(3): 467–73. doi: 10.1093/humrep/11.3.467
180. Oehninger S, Coddington CC, Hodgen GD, Seppala M. Factors affecting fertilization: Endometrial placental protein 14 reduces the capacity of human spermatozoa to bind to the human zona pellucida. *Fertil Steril* 1995; 63(2): 377–83. doi: 10.1016/s0015-0282(16)57372-5
181. Uchida H, Maruyama T, Ohta K, Ono M, Arase T, Kagami M, et al. Histone deacetylase inhibitor-induced glycodeclin enhances the initial step of implantation. *Hum Reprod* 2007; 22(10): 2615–22. doi: 10.1093/humrep/dem263
182. Kitaya K, Yasuda J, Yagi I, Tada Y, Fushiki S, Honjo H. IL-15 expression in human endometrium and decidua. *Biol Reprod* 2000; 63(3): 683–7. doi: 10.1095/biolreprod63.3.683
183. Verma S, Hiby SE, Loke YW, King A. Human decidual natural killer cells express the receptor for and respond to the cytokine IL-15. *Biol Reprod* 2000; 62(4): 959–68. doi: 10.1095/biolreprod62.4.959
184. Fazleabas AT, Kim JJ. Development. What makes an embryo stick? *Science* 2003; 299(56/5): 355-6. doi: 10.1126/science.1081277
185. Levi Setti PE, Colombo GV, Savasi V, Bulletti C, Albani E, Ferrazzi E. Implantation failure in assisted reproduction technology and a critical approach to treatment, *Ann NY Acad Sci* 2004; 1034: 184-99. doi: 10.1196/annals.1335.021
186. Rackow BW, Jorgensen E, Taylor HS. Endometrial polyps affect uterine receptivity. *Fertil Steril* 2011; 95(8): 2690-2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.12.034
187. Richlin SS, Ramachandran S, Shanti A, Murphy AA, Parthasarathy S. Glycodeclin levels in uterine flushings and in plasma of patients with leiomyomas and polyps: implications for implantation, *Hum Reprod* 2002; 17(10): 2742-7. doi: 10.1093/humrep/17.10.2742
188. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society of Reproductive Surgeons. Myomas and reproductive function. *Fertil Steril* 2008; 90(5): 125-30. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.09.012

189. Pellicer A. Shall we operate on Mullerian defects? An introduction to the debate. *Hum Reprod* 1997; 12(7): 1371-2. doi: 10.1093/humrep/12.7.1371
190. Bildirici I, Bukulmez O, Ensari A, Yarali H, Gurgan T. A prospective evaluation of the effect of salpingectomy on endometrial receptivity in cases of women with communicating hydrosalpinges. *Hum Reprod* 2001; 16(11): 2422-6. doi: 10.1093/humrep/16.11.2422
191. Johnson N, van Voorst S, Sowter MC, Strandell A, Mol BW. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (1):CD002125. doi: 10.1002/14651858.CD002125.pub3
192. Lee RKK, Yu SL, Chih YF, Tsai YC, Lin MH, Hwu YM, et al. Effect of endometrial cavity fluid on clinical pregnancy rate in tubal embryo transfer (TET). *J Assist Reprod Genet* 2006; 23(5): 229-34. doi: 10.1007/s10815-006-9035-3
193. Kodaman PH, Arici A, Seli E. Evidence-based diagnosis and management of tubal factor infertility. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004; 16(3): 221-9. doi: 10.1097/00001703-200406000-00004
194. Ajonuma LC, Ng EH, Chan HC. New insights into the mechanisms underlying hydrosalpinx fluid formation and its adverse effect on IVF outcome. *Hum Reprod Update* 2002; 8(3): 255-64. doi: 10.1093/humupd/8.3.255
195. Eytan O, Azem F, Gull I, Wolman I, Elad D, Jaffa AJ. The mechanism of hydrosalpinx in embryo implantation. *Hum Reprod* 2001; 16(12): 2662-7. doi: 10.1093/humrep/16.12.2662
196. Jastrow N, Chardonnens D, Araman M, Meisser A, Campana A, Bischof P. Effect of hydrosalpinx fluid on secretion of trophoblastic matrix metalloproteinases. *Fertil Steril* 2002; 77(3): 588-94.
197. Katz E, Akman MA, Damewood MD, Garcí'a JE. Deleterious effect of the presence of hydrosalpinx on implantation and pregnancy rates with in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 1996;66(1):122-5.
198. Gupta N, Bhandari S, Agrawal P, Ganguly I, Singh A. Effect of endometrial cavity fluid on pregnancy rate of fresh versus frozen in vitro fertilization cycle. *J Hum Reprod Sci*, 2017;10:288-92.
199. 2016 Assisted Reproductive Technology National Summary Report. CDC, 2018. <https://www.cdc.gov/art/pdf/2016-report/ART-2016-National-Summary-Report.pdf>. Erişim Tarihi:20.01.2021.

200. Smith NK, Madeira J, Millard HR. Sexual function and fertility quality of life in women using in vitro fertilization. *The journal of sexual medicine*, 2015;12(4):985-93.
201. Şen E, Bulut S, Şirin A. Primer infertil kadınlarda eşlerarası uyumun incelenmesi. *Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi*, 2014;22(1):17-24.
202. Chien LW, Au HK, Xiao J, Tzeng CR. Fluid accumulation within the uterine cavity reduces pregnancy rates in women undergoing IVF. *Human Reproduction*, 2002;17(2):351-6.
203. Amanak K, Karaöz B, Sevil Ü. Modern Yaşamın İnfertilite Üzerine Etkisi. *TAF Preventive Medicine Bulletin*. 2014 Jul 1;13(4):345-350.
204. He RH, Gao HJ, Li YQ, Zhu XM. The associated factors to endometrial cavity fluid and the relevant impact on the IVF-ET outcome. *Reprod Biol Endocrinol*. 2010;8(46): 1-6.
205. Akman MA, Erden HF, Bahceci M. Endometrial fluid visualized through ultrasonography during ovarian stimulation in IVF cycles impairs the outcome in tubal factor, but not PCOS, patients. *Hum Reprod*. 2005;20(4):906-9
206. Levi AJ, Segars JH, Miller BT, Leondires MP. Endometrial cavity fluid is associated with poor ovarian response and increased cancellation rates in ART cycles. *Human Reproduction*. 2001;16(12):2610-5.
207. Sharara FI, Prough SG. Endometrial fluid collection in women with PCOS undergoing ovarian stimulation for IVF. A report of four cases. *The Journal of reproductive medicine*. 1999;44(3):299-302.
208. Polat M, Boynukalin FK, Yaralı İ, Erdoğan BD, Bozdağ G, Yaralı H. Transient intrauterine fluid accumulation not due to hydrosalpinx or any identifiable pelvic pathology is not detrimental to IVF outcome. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2014;290(3):569-73.
209. Rawe VJ, Liu J, Shaffer S, Compton MG, Garcia JE, Katz E. Effect of human hydrosalpinx fluid on murine embryo development and implantation. *Fertility and sterility*. 1997;68(4):668-70.
210. Strandell A, Sjögren A, Bentin-Ley U, Thorburn J, Hamberger L, Brännström M. Hydrosalpinx fluid does not adversely affect the normal development of human embryos and implantation in vitro. *Human reproduction*. 1998;13(10):2921-5.
211. Sawin SW, de Mola JR, Monzon-Bordonaba F, Wang CL, Feinberg RF. Hydrosalpinx fluid enhances human trophoblast viability and function in vitro:

- implications for embryonic implantation in assisted reproduction. *Fertility and sterility*. 1997; 68(1):65-71.
212. Strandell A. The influence of hydrosalpinx on IVF and embryo transfer: a review. *Human reproduction update*. 2000;6(4):387-95.
 213. Donaghy M, Lessey BA. Uterine receptivity: alterations associated with benign gynecological disease. In *Seminars in reproductive medicine* 2007; 25(6); 461-475.
 214. Varasteh NN, Neuwirth RS, Levin B, Keltz MD. Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy and myomectomy in infertile women. *Obstet Gynecol* 1999; 94:168-171.
 215. Batioglu S, Kaymak O. Does hysteroscopic polypectomy without cycle cancellation affect IVFICSI/ET? *Reprod Biomed Online* 2005; 10:767-769.
 216. Bozdag G, Aksan G, Esinler I, Yarali H. What is the role of office hysteroscopy in women with failed IVF cycles? *Reprod Biomed Online*. 2008 Sep;17(3):410-5.
 217. Gharekhanloo F, Rastegar F. Comparison of hysterosalpingography and laparoscopy in evaluation of female infertility. *Medical Research Archives*. 2017;30;5(6).
 218. Waheed S, Mazhar R, Khan N, Rafi M. The Comparison of Hysterosalpingography and Laparoscopy in Predicting Fertility. *Annals of King Edward Medical University*. 2007;13(3):202.
 219. Lavy Y, Lev-Sagie A, Holtzer H, Revel A, Hurwitz A. Should laparoscopy be a mandatory component of the infertility evaluation in infertile women with normal hysterosalpingogram or suspected unilateral distal tubal pathology?. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004 10; 114(1): 64-8.
 220. Eriksson LS, Lindqvist PG, Flöter Rådestad A, Ducholm M, Fischerova D, Franchi D, Jokubkiene L, Leone FP, Savelli L, Sladkevicius P, Testa AC. Transvaginal ultrasound assessment of myometrial and cervical stromal invasion in women with endometrial cancer: interobserver reproducibility among ultrasound experts and gynecologists. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2015;45(4):476-82.