

ENDOMETRIAL RESEPTIVITE DEĞERLENDİRME VE IVF

Prof. Dr. Mehmet ÇOLAKOĞLU

N.E.U. MERAM TIP FAKULTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ABD.
UREME ENDOKRINOLOJISI ve INFERTILITE BD.

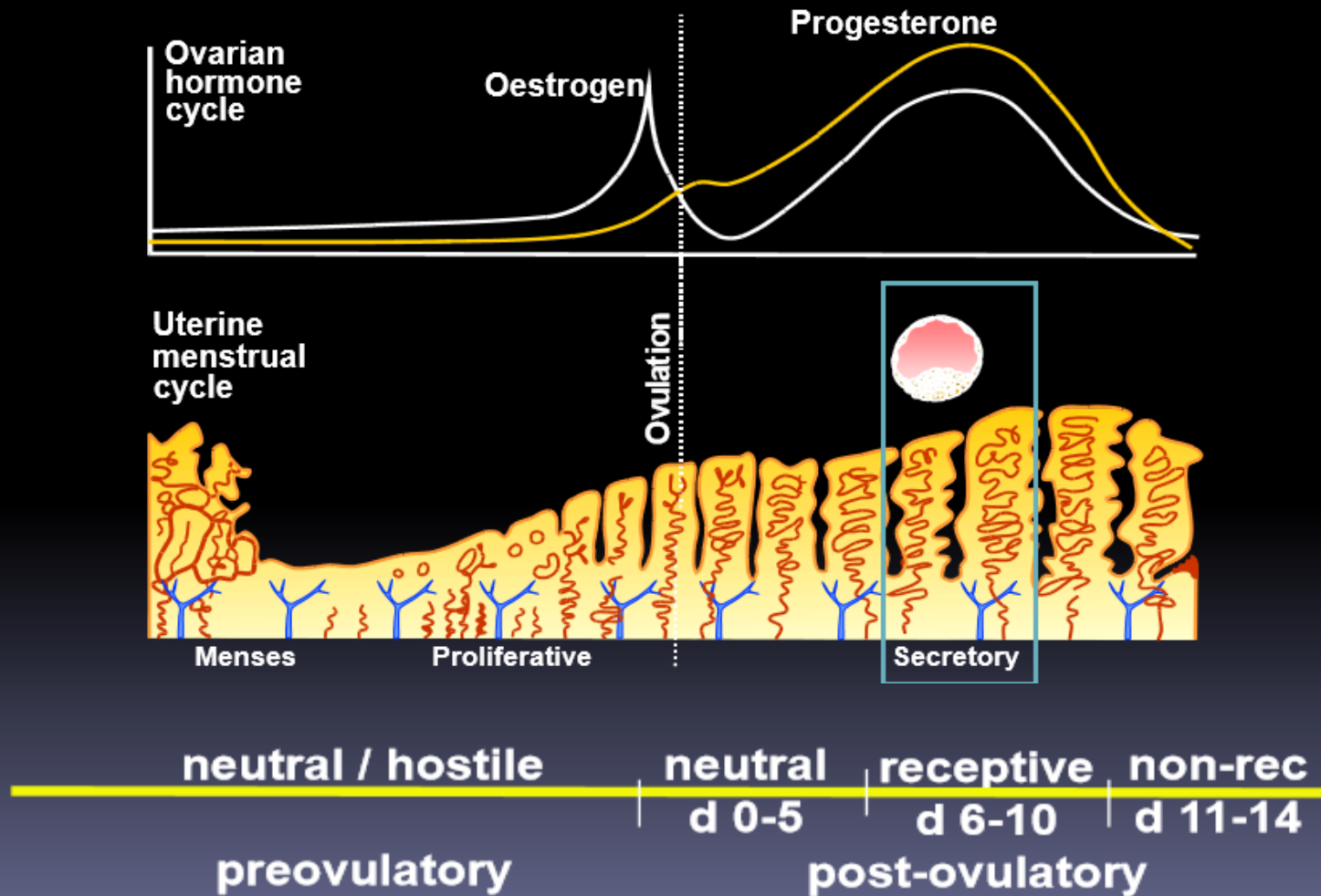
RESEPTİVİTE TARİFİ

Embryo implantasyonu için geçici olarak endometriumun uygun hale gelmesidir. İmplantasyon penceresi endometriumun optimal olarak blastokist implantasyonuna reseptif olduğu periyot olarak tanımlanmaktadır (postovulatif D6-10).

İMPLANTASYON PENCERESİ

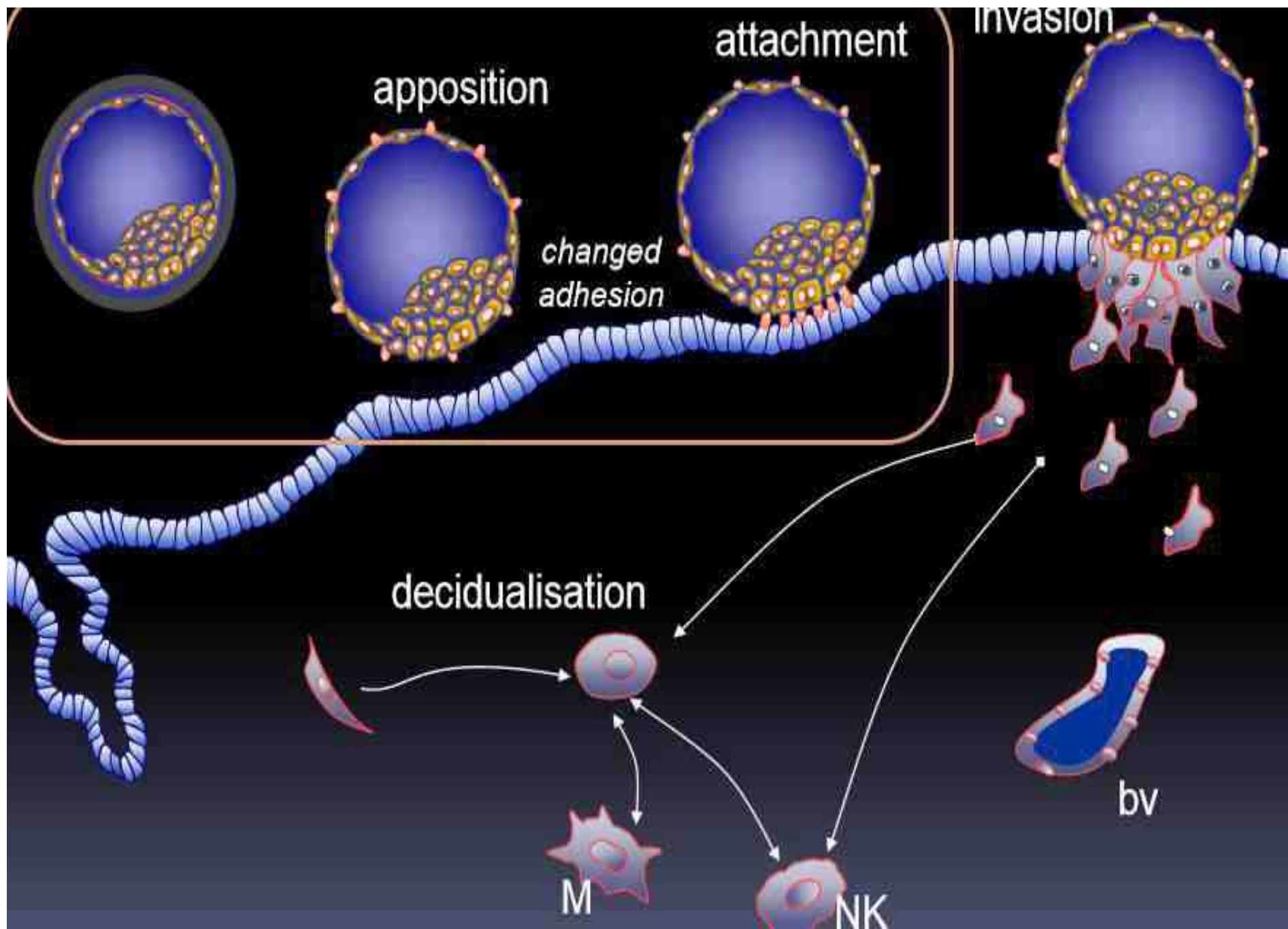
- Postovulatuvar 6-10 günlerde açılır, bunun dışında non-reseptiftir. Siklus boyunca optimal hazırlıkların yapıldığı devredir. External hormonlarla bu günlerde oynama yapılabilir.

The endometrium is generally NOT receptive for implantation



Implantation Process

- İnsan embryo implantasyonu üç aşamalı bir işlemdir (**apposition, adhesion ve invasion**).
- Bu olay blastocyst ile reseptif endometrium arasında olur. Bu, ovarian steroid bağımlı bir olaydır.



ENDOMETRİAL RESEPTİVİTEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

ENDOMETRIAL RESEPTİVİTEYİ ETKİLEYEN GENETİK FAKTÖRLER

- **Hoxa 10 expressionu**
- Uterine sensitization-associated gene-1 (USAG-1),
- Endometrial bleeding associated factor (EBAF)
-

Endometrial receptivity



HOX A10

HOX A10 altered because of:

- Testosterone elevation
- **Endometriosis**

For review: Cakmak H and Taylor HS. HRU 2011;17:242-3.

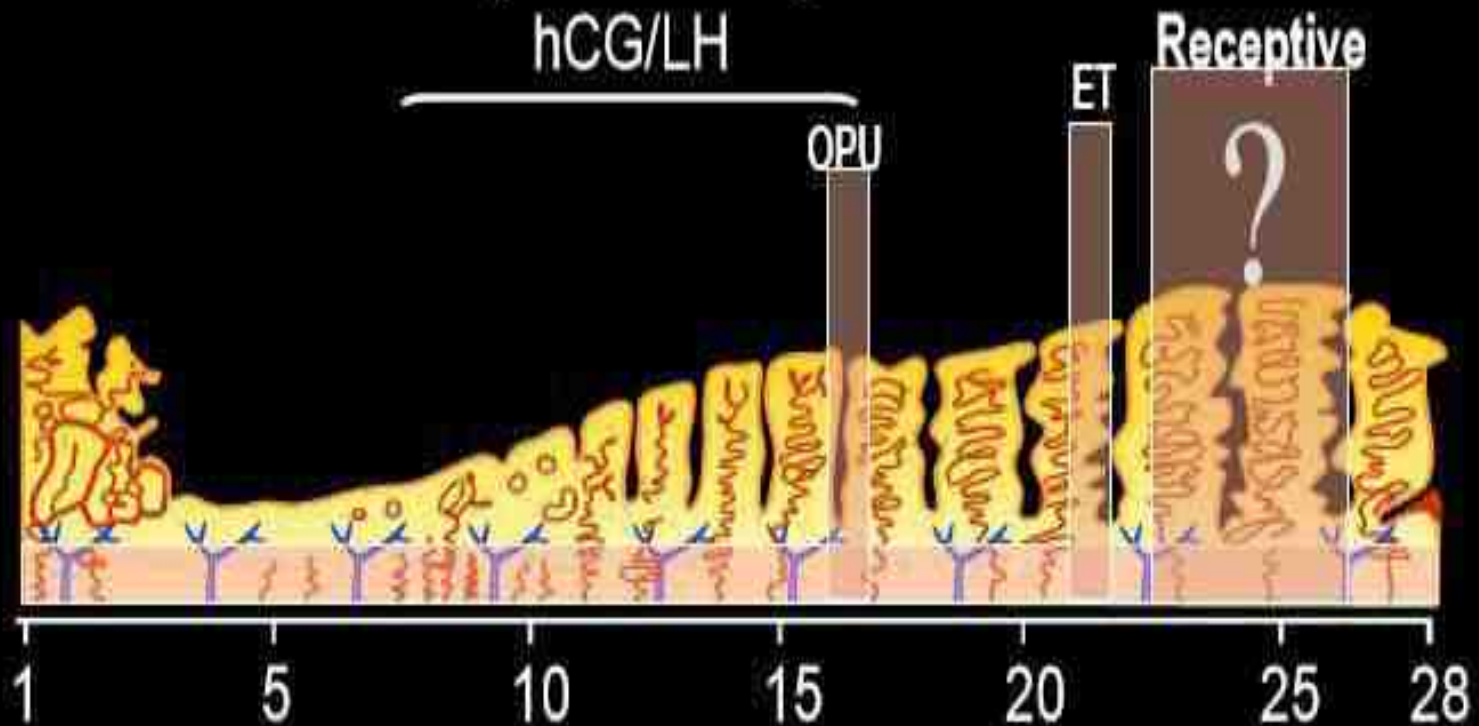
ENDOMETRİAL RESEPTİVİTEYİ ETKİLEYEN HORMONLAR

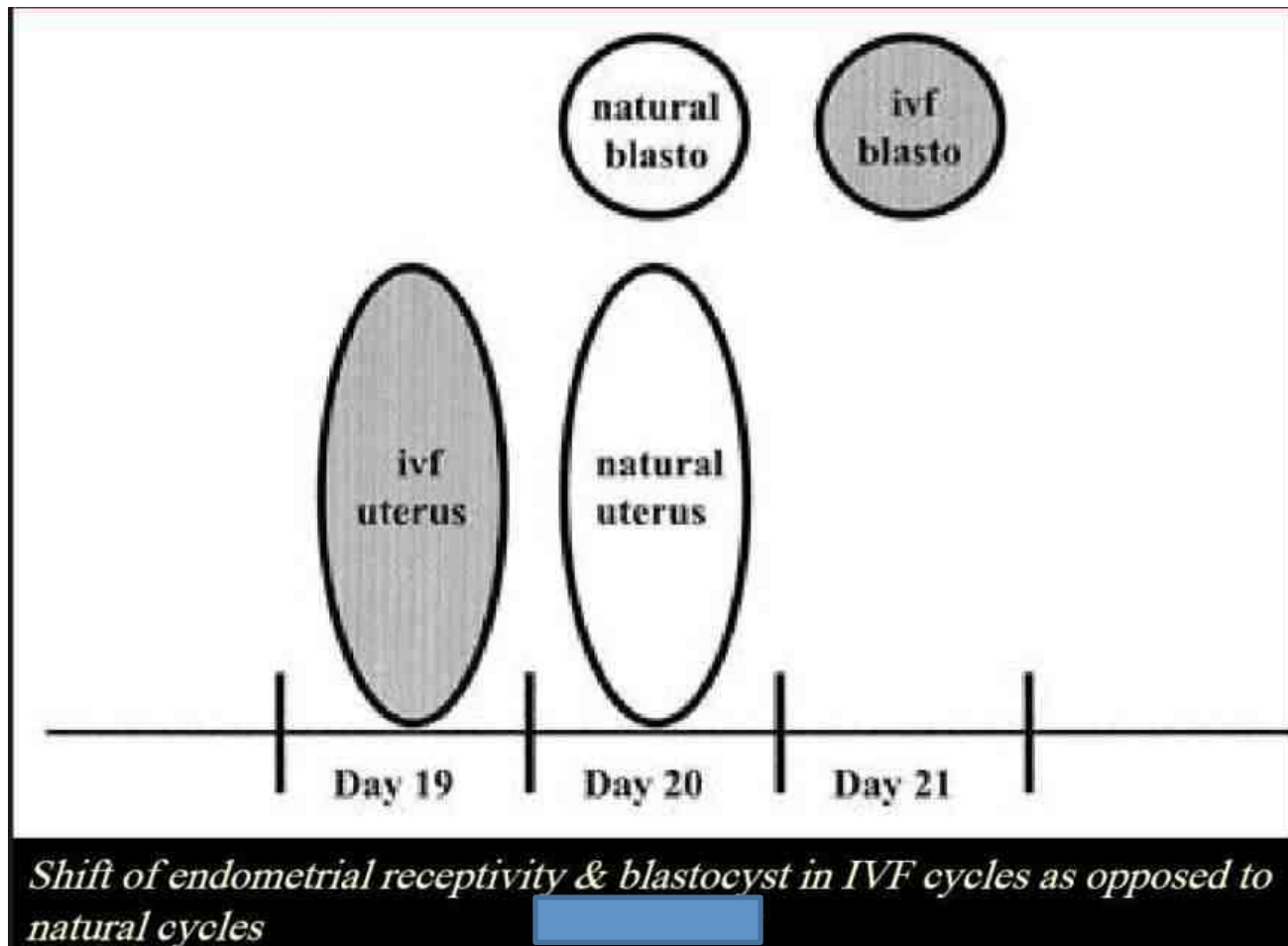
- **1-COH ESNASINDAKİ YÜKSEK ESTROGEN RESEPTİVİTEYİ KÖTÜ ETKİLER**
- **2- Viable gebeliklerin çoğunda estrogenin progesterone oranı 7.36 to 12.22**
- **(calculated as estrogen in pmol/L divided by progesterone in nmol/L).**
- **3- Periimplantasyon peryodunda LH reseptor sayısı ve LH tarafından işgalleri artar. Bu LH in implantasyon ve desidualizasyonda önemini gösterir**
- **4- Agonist ve antagonist tedavilerden sonra düşük LH seviyesi gözlenir. Bu durum korpus luteum fonksion bozukluğu ve kısa luteal fazla beraberdir.**
-

- Bu faktörler implantasyon penceresinde ileri bir kaymaya neden olmaktadır.
- Progesteron takviyesi endometrial histolojiye olumlu yönde katkıda bulunmaktadır ve kullanımının gerekliliği de GnRH agonist protokolü kullanılan sikluslarda gösterilmiştir.

The endometrium is NOT normal in IVF cycles

Various protocols
gonadotrophins
GnRH agonists/antagonists
hCG/LH





ENDOMETRIAL STEROID RESEPTÖRLERİ

- İmplantasyonda östrojen ve progesteron reseptörleri önemli rol oynar.
- Luteal fazda , progesteron glandular epitelde PR downregulasyonu yapar.
- PR downregulation ve pre-implantation integrin ekspresyonu arasında sıkı ilişki vardır.

Gonadotropin Hormonlar

- Peri-implantasyon periyodunda LH reseptör sayısı ve LH tarafından işgalleri artar. **Bu LH'nin implantasyon ve desidualizasyonda önemini göstermektedir** (Bonnamy et al).

GnRH Agonist ve GnRH Antagonist

- Agonist ve antagonist tedavilerinden sonra düşük LH seviyesi gözlenir. **Bu durum korpus luteum fonksion bozukluğu ve kısa luteal fazla beraberdir.**
- Tavaniotou A, Smitz J, Bourgain C, Devroey P. Ovulation induction disrupts luteal phase function. Ann N Y Acad Sci 2001;943:55-63

- Progesteronun COH sikluslarında peri-ovulatuvar artışı söz konusudur. Progesteronun erken dönemde yükselmesi sonucu prematur endometrial luteinizasyon meydana gelmekte, bu da endometrial reseptivite üzerine negatif bir etki oluşmasına neden olmaktadır. Buna karşılık prematur endometrial luteinizasyonun oosit-embriyo kalitesi üzerine böyle bir etkisi yoktur (De long et al., 2000).

YAŞIN ENDOMETRİAL RESEPTİVİTEYE TESİRİ

- İlerlemiş yaşla birlikte insan fekunditesinde belirgin bir azalma meydana gelir.
- Yaşlı kadınlara IVF'le yapılan ART'lerde de başarı oranlarında belirgin bir azalma görülmektedir.

YAŞIN ENDOMETRİAL RESEPTİVİTEYE TESİRİ

- 1- Oosit tükenmesi endometrial reseptiviteyi de bozar. Donor oosit çalışmalarında bu gösterilmiştir.
- 2- Yaşlı vakalarda reseptivite azalma sebebi progesteron reseptör sayısı azalmasıyla ilgilidir

Endometrial Reseptivite Üzerine Yaşın Etkisi

- Embriyo implantasyon oranları lineer bir şekilde **yaşla birlikte azalmaktadır (<34 yaş ile %29, 42 yaş ile %5)** (Rosenwaks et al., 1995)

- Yaşlı kişilerde anormal endometrial reseptivite, E2 reseptör seviyesi düşüklüğünün neden olduğu progesteron reseptör seviyesindeki azalmaya bağlıdır (Meldrum, 1993).
- Buna karşılık, luteal destek için verilen progesteron dozu arttırıldığında, 40 yaş civarındaki hastalarda gebelik oranlarında anlamlı bir artış görülmektedir.

- Yaşla ilgili olarak endometriumda histolojik değişiklik adına kesin bir kanıt bulunmamaktadır (Sauer et al., 1993).
- İmplantasyon, gebelik, düşük veya canlı doğum oranları arasında genç ve yaşlı hastalar arasında fark bulunmamaktadır (Abdalla et al., 1997).
- 25'ten 60 yaşa kadar 3 farklı grupta sıralanmış kadın üzerine yapılan çalışmada; histoloji, ultrason veya endometriumun steroid hormon reseptör içeriği ile ilgili olarak herhangi bir grupta farklılık izlenmemiştir (Fitzgerald et al., 1993).

ENDOMETRIAL RESEPTİVİTENİN POTANSİEL MARKERLARI

1-Endometrial Adezyon Molekülleri

- 4 Ana grup:
 - 1) İntegrinler
 - 2) Cadherinler
 - 3) Selectinler
 - 4) İmmunoglobulinler

- Springer TA. Adhesion receptors of the immune system.
- Nature 1990;346:425-34.

Endometrial Adhezyon Molekülleri

- 1) İntegrinler
- Endometrium tarafından 3 çeşit integrin implantasyon penceresi döneminde sentezlenmektedir:

* $\alpha1\beta1$

* $\alpha4\beta1$

* $\alpha v\beta3$

RESEPTİVİTE BOZULMASINDA

Düşenler

integrin – V 3 (Tei *et al.*, 2003;
Thomas *et al.*, 2003).

Endometriumda $\alpha V\beta 3$ integrin ekspresyonunun düzenlenmesi;

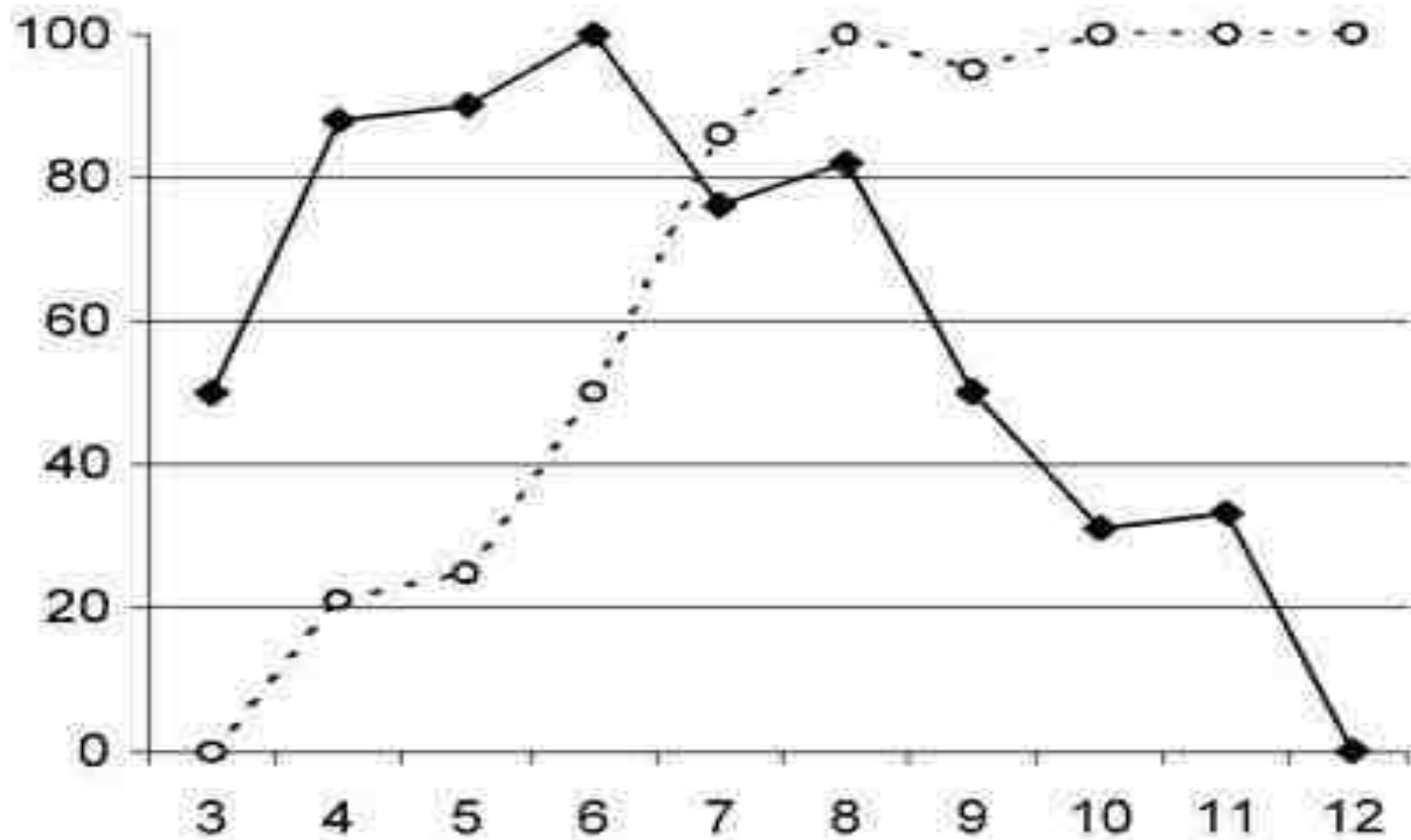
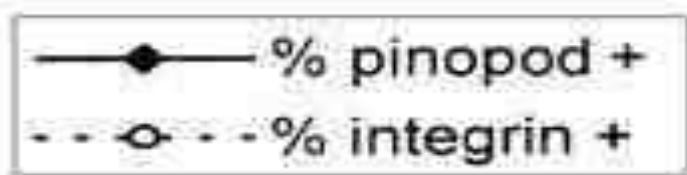
- **positive** [e.g. epidermal growth factor (EGF), heparin-binding EGF (HB-EGF)]
- **negative** [e.g. 17β -estradiol (E_2)] factors (Somkuti *et al.*, 1997).
- *Proliferatif fazda yüksek östrojen düzeyleri, integrin ekspresyonu inhibisyonu için östrojen reseptörü gibi davranır. Luteal progesteron yükselmesi akabinde bu reseptör sayılarında azalmaya neden olmakta, böylelikle indirect olarak östrejenin integrin üzerindeki supresif etkisini inhibe etmektedir. Bu, net olarak integrin artışı ile sonuçlanır.*
- Progesteron, muhtemelen, epitelyal $\alpha V\beta 3$ integrin ekspresyonunu arttırmak için, parakrin stromal faktörler (ör: EGF ve HB-EGF) gibi davranmaktadır.

Anormal $V\beta 3$ integrin expression pattern

- - 1-*unexplained infertility (Klentzeris et al., 1993; Lessey et al., 1995; Tei et al., 2003), endometriosis (Lessey et al., 1994b),*
 - 2-*hydrosalpinx (Meyer et al., 1997),*
 - 3- *luteal phase deficiency (LPD; Lessey et al., 1992)*
 - 4-*polycystic ovarian syndrome (PCOS; Apparao et al., 2002).*

- **Yükselenler**
- A-aromatase p450 mRNA (Brosens *et al.*, 2004),
B- high matrix metalloproteinases

Percentage
of positive
samples



Postovulatory histological day

Selectin adhezyon sistemi maternal–fetal arayüzde saptanmıştır

- Blastocyst tarafında, tüm embriyo yüzeyine kıyasla L-selectin'in kuvvetli bir şekilde boyandığı tespit edilmiştir (Genbacev *et al.*, 2003).
- Maternal tarafta, selectin oligosaccharide-based ligand'ların ekspresyonu (ör: MECA-79 veya HECA-452), implantasyon penceresi süresince artarak devam etmektedir (Genbacev *et al.*, 2003).

- Endometriumda integrin ekspresyonu, endometrial reseptivitenin saptanması için histolojik günlemeye olanak sağlamaktadır.
- **Tip 1 defekt:**
 $\alpha v \beta 3$ integrini ekspresyonunda yetersizlik
- **Tip 2 defekt:**
 $\alpha v \beta 3$ integrini ekspresyonunda tam yokluk

2- Endometrial anti-adhesion molecules

- **A-mucin 1(MUC-1)**

Endometrial Anti-Adezyon Molekülleri

- Yapışma periyodunda embriyo uterusun luminal epitel yüzeyinde bir müsinöz yüzey olan glikokaliks ile karşılıklı yer alır.
- Bu yüzeydeki müsinler bir grup antiadheziv molekül olup, ebunlar içinde de en önemlisi **mucin 1 (MUC-1)** olarak adlandırılmaktadır.
- Müsinler insan epitel hücresi yüzeyinde prezente olan bir glikoprotein ailesidir.
- İnsanlarda ekspresyonu periimplantasyon periyodunda yüksek seviyededir.
- MUC-1'in yüksek periimplantasyon seviyeleri, implantasyon halindeki blastokisti epitel yüzeyinin diğer inhibitör faktörlerinden koruyucu bir rol oynamaktadır.
- Tabibzadeh S. Molecular control of the implantation window. Hum Reprod Update 1998;4:465-71

Endometrial Anti-Adezyon Molekülleri

- Alternatif olarak embriyo için spesifik bir tanıma bölgesi taşımaktadır.
- Tekrarlayan gebelik kayıpları olan kadınlarda MUC1 seviyesinin azaldığı gösterilmiştir.
- Bu da bize bu moleküllerin erken gebeliğin oluşması ve devam etmesinde belirgin bir şekilde rol oynadıklarını göstermektedir.

3- Endometrial cytokinler

- **A- : Leukaemia inhibitory factor, interleukin-1, interleukin-11 (LIF)**
- **B- colony-stimulating factor (CSF)**

Endometrial Sitokinler

- Birçok sitokin implantasyonda rol oynamasına rağmen, vital rolde şu dört farklı sitokin yer almaktadır: **Leukaemia inhibitory factor, interleukin-1, interleukin-11 and colony-stimulating factor**
- Leukaemia inhibitory factor (LIF) reseptif faz endometrium tarafından üretilmektedir. Danielsson ve arkadaşları antiprogestinler ile tedavi sonrası LIF'in immünboyama ile azaldığını göstermişlerdir.
- **Bu bize şunu göstermektedir, LIF endometrial reseptivitede önemli bir rol oynamaktadır; ancak kesin üstlendiği görev henüz net olarak anlaşılamamıştır.**
- Sharkey A. Cytokines and implantation. Rev Reprod
- 1998;3:52-61

4-Endometrial Büyüme Faktörleri

- **1) Heparin binding-epidermal growth factor (HB-EGF)**
 - HB-EGF endometrial reseptivitenin maksimal olduğu zamanda eksprese edilmektedir. Yakın zamanlı çalışmalar şunun düşünülmesini teşvik etmektedir; HB-EGF hem adhezyonu hem de embriyonun gelişiminin sürdürülmesinde rol oynamaktadır.
-
- **2) Insulin like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1)**
 - IGFBP-1 sekretuar endometrium ve desiduanın major ürünüdür.
 - IGFBP-1 IGF'nin hedef hücrelerindeki hareketini inhibe etmektedir.
 - Endometrial reseptivite üzerine etkileri için ileri araştırmalar gerekmektedir.
-
- Tamada H, Higashiyama C, Takano H, Cohen J, Massey JB, Robinson J, Killick SR. The effects of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor on preimplantation-embryo development and implantation in the rat. Life Sci 1999;64:1967-73

5- Endometrial immune markerlar

- **A- unexplained infertilide CD8+ (T suppressor/cytotoxic) and CD56+ (natural killer) sayısında kontrola oranla belirgin düşme vardır**

6- Matrix Proteinler

- **A- Laminin, fibronectin , collagen IV**
- **B- Glycodelin**

Matrix Proteinleri

- Laminin, fibronektin ve kollajen tip IV sekretuar endometriumda bulunmaktadır; ancak açıklanmayan infertilitesi bulunan hastaların endometriyumlarında yoktur.
- Bu da şunu desteklemektedir ki; bu matrix proteinleri muhtemelen implantasyon için gerekli proteinlerdir.

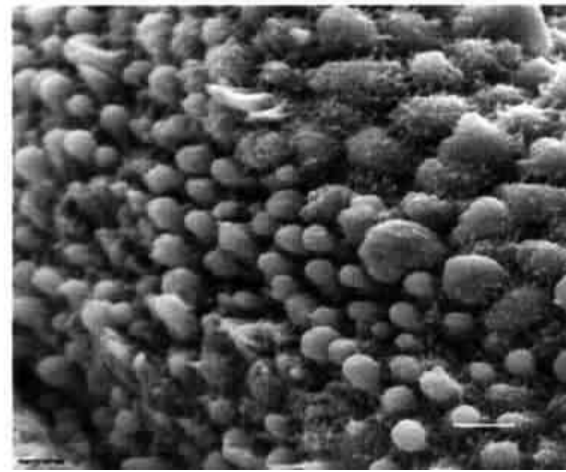
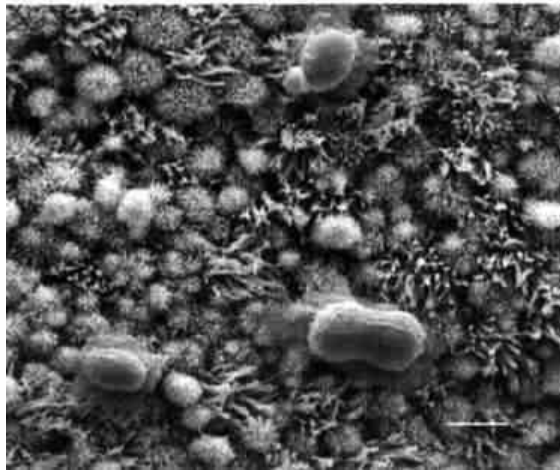
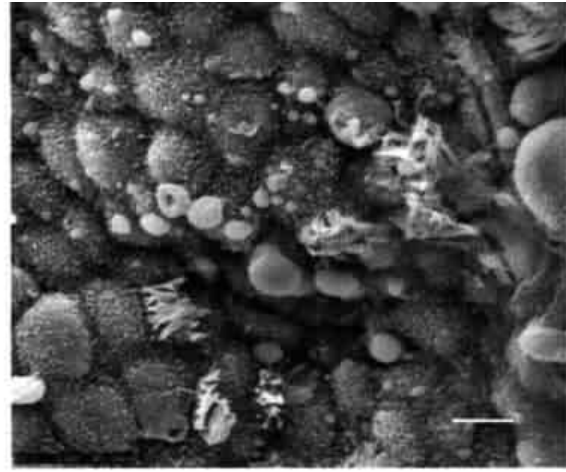
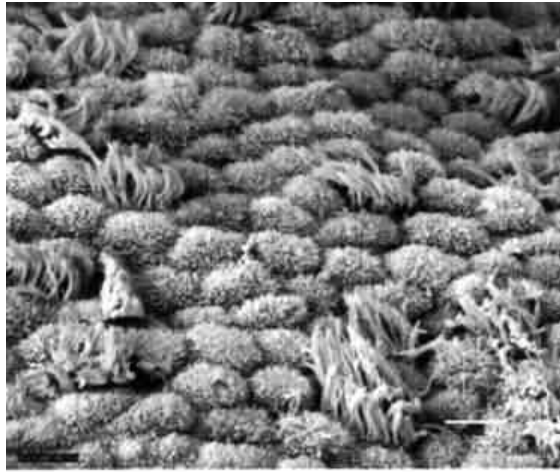
- Bilalis D, Klentzeris L, Fleming S. Immunohistochemical
- localization of extracellular matrix proteins in luteal phase
- endometrium of fertile and infertile patients. Hum Reprod
- 1996;11;271-18

- Diğer bir endometrial protein, **glycodelin**, implantasyon periyodunda immunomodulator rolü olduğu düşünülmektedir.
- Bu protein progesteron ve antiprogestinlerin kontrolü altında endometriumda bulunmaktadır.

- Muller M, Vinge J, Vaisse C, Taylor R. Glycodelin: a pane
- in the implantation window. Semin Reprod Med
- 2000;18:289-98.

7- Morphological Markers

- *A- Pinopodes*



- *Pinopodlar progesteron bağımlı gibi görünmektedir.*
- Menstrüel siklus sürecinde progesteron düzeyinin mid-luteal artışı ile pinopodların ilk kez ortaya çıkışı arasında ilişki olduğu saptanmıştır (Stavreus-Evers *et al.*, 2001; Usadi *et al.*, 2003).
- Bunun yanısıra *bir homeobox geni olan HOXA-10'nın (bu gen blastokist implantasyonu için endometrial reseptivitenin oluşması için zorunludur) eksprese edilmesi pinopod gelişimde kritik bir rol oynamaktadır.*
- Gerçekten HOXA-10 ekspresyonunun bloke edilmesi pinopod sayısını dramatik olarak azaltmaktadır.
- ***HOXA-10 endometriyumda hem endometrial stromal hücre proliferasyonu hem de epitel hücre morfolojisinin düzenlenmesinde rol oynamaktadır (Bagot *et al.*, 2001).***

Pinopod

- İmplantasyon penceresinin güvenilir bir markerıdır.
- Pinopod sayısı implantasyon ile korelasyon gösterir (Nikas et al., 1996).
- Siklus günlerinde hangi pinopodun görüldüğü kadınlar arasında varyasyon göstermektedir.
- Bir diğer taraftan da pinopodların kaybolması implantasyonun meydana geldiğinin bir kanıtıdır (Redy et al., 1997).

- **Apoptosis** menstrüel siklus boyunca normalde olan bir fenomendir. Menstrüasyon ile birlikte pik yapmaktadır. Ancak başarılı implantasyon için apoptozisin lokal olarak regüle edilmesi gerekmektedir.
- Yakın zamanda yapılan çalışmalarda reseptivite penceresi süresince düzenlenmiş apoptozisin önemi vurgulanmıştır.
- **19-20. günlerde, apoptosis bazal tabaka glandlarında saptanabilir, sonrasında da fonksiyonel tabakada izlenebilmektedir.**
- Galan A, O'Connor E, Valbuena D, Herrer R, Remohi J. The human blastocyst regulates endometrial epithelial apoptosis in embryonic adhesion. Biol Reprod 2000;63:430-9.

Endometrial reseptivitenin optimize edilmesi ve IVF başarı şansının arttırılması için çok sayıda **endometrial fonksiyon testleri gelişimi** araştırmaları yapılmaktadır.

- Bunun sonucu olarak
- 1) Yale; endometrial function testleri (EFT),
- 2) IVlomics; endometrial receptivity array (ERA),
- 3) CCRM; Beta Integrin 3 (implantasyon için yapıştırıcı protein) proteini kaybını gösteren testleri geliştirmişlerdir.

Endometrial Reseptivitenin Optimizasyonu

- Uterin reseptivitenin anlaşılmasıyla;
- 1) İnfertilitenin primer sebebi olarak yetersiz endometrial reseptivite hakkında daha fazla bilgi edinilecek
- 2) IVF protokol ve guideline'larda değişiklikler yapılabilinecek
- 3) Herhangi bir tedavi verilen ya da verilmeyen siklularda, transfer sonuçları hakkında daha fazla bilgi sahibi olunabilecektir.

- Sorun şudur ki, bu testlerle ilgili olarak hiç kimse bu testlerin gerçekten yararlı olup olmadığını bilmemektedir. Buna rağmen infertil kadınların oldukça umutsuz olması neticesinde, deneme tahtası olarak kullanılmalarından da memnundurlar. Bu durumdan kurtulmak adına yüksek miktarda parayı bu testlerin yapılmasına harcamak zorundalar (bu testlerin araştırma testleri olduğu ve de klinik olarak değerli olup olmadığı bilinmemesine rağmen).

Mouse Ascites Golgi (MAG)

- MAG testi bir endometrial fonksiyon testi olarak düşünülmektedir.
- Bu test implantasyon öncesinde endometrial glandlar tarafından sekrete edilen yapışkan müsinöz materyalin endometrial biyopsi ile ölçümü şeklindedir.
- Yaklaşık %85 endometrial biyopsisi normal ve fertil kadınlarda MAG seviyesi menstrüel siklusun 5 ila 18. günleri arası yüksek seyretmekte, 19. günden itibaren ekspresyon izlenmemektedir.
- Kliman H, Feinberg R, Schwartz L, Feinman M, Laui E, Meawough E. A mucin like glycoprotein identified by MAG (mouse ascites Golgi) antibodies. Menstrual cycle dependent localization in human endometrium. Am J Pathol 1995;146:166-81.

Endometrium Function Test

- Endometrial reseptivitenin direkt olarak belirlenmesinde en etkili yoldur (Kilman et al., 1995).

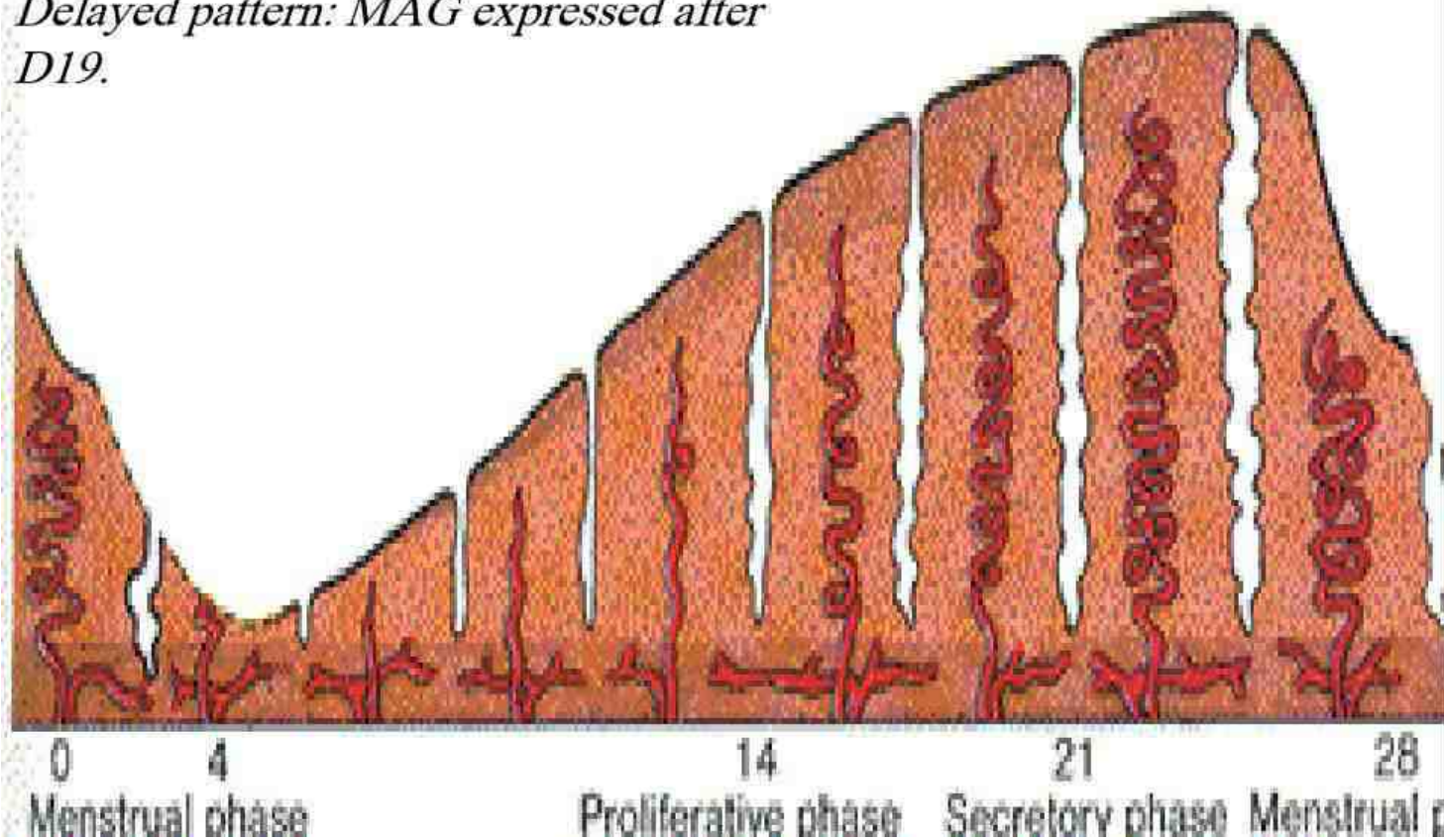
- MAG testi:

Endometrial Biyopsi. İmplantasyon öncesinde endometrial glandlardan salgılanan yapışkan müköz maddelerin ölçümünü kapsamaktadır.

Fertil kadınların %85'inde, D5-D18 arasında MAG yüksek konsatrasyonlarda sentezlenmekte, D19'dan sonra ise sentezi olmamaktadır.

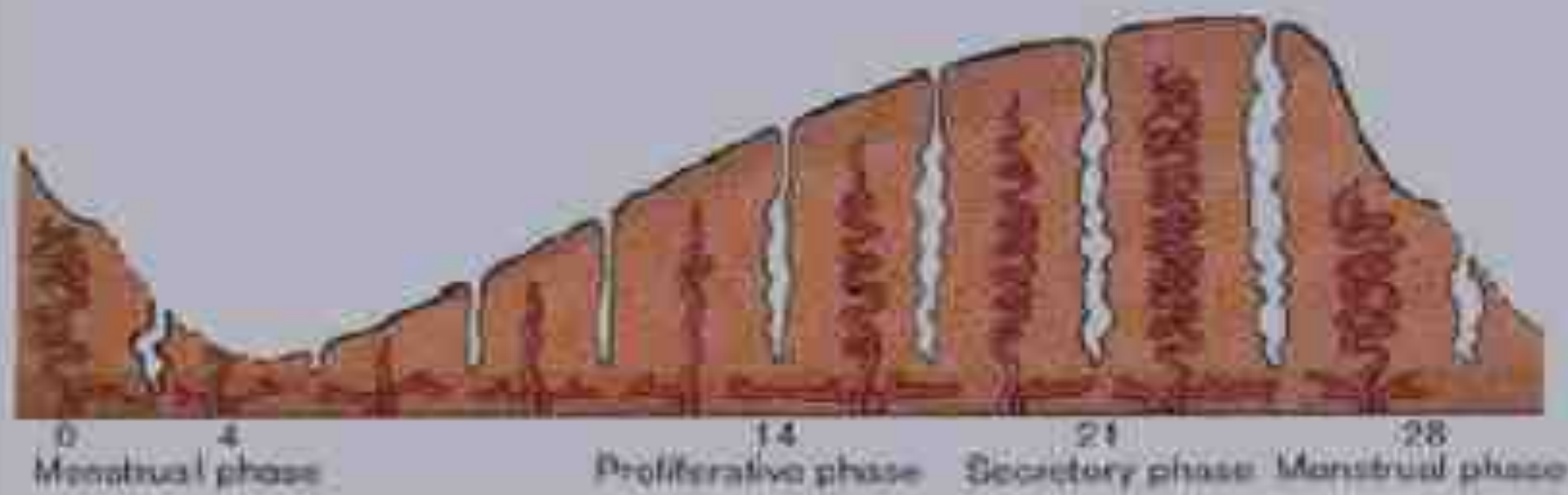
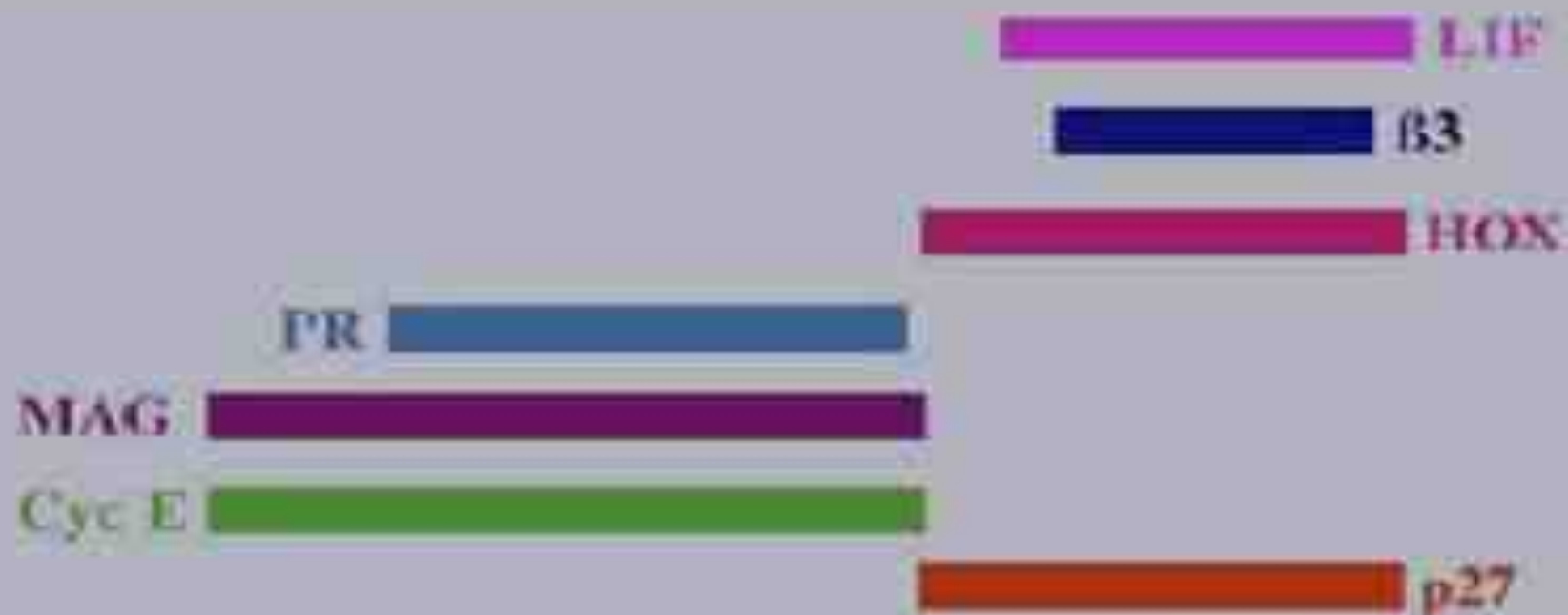
MAG

Delayed pattern: MAG expressed after D19.

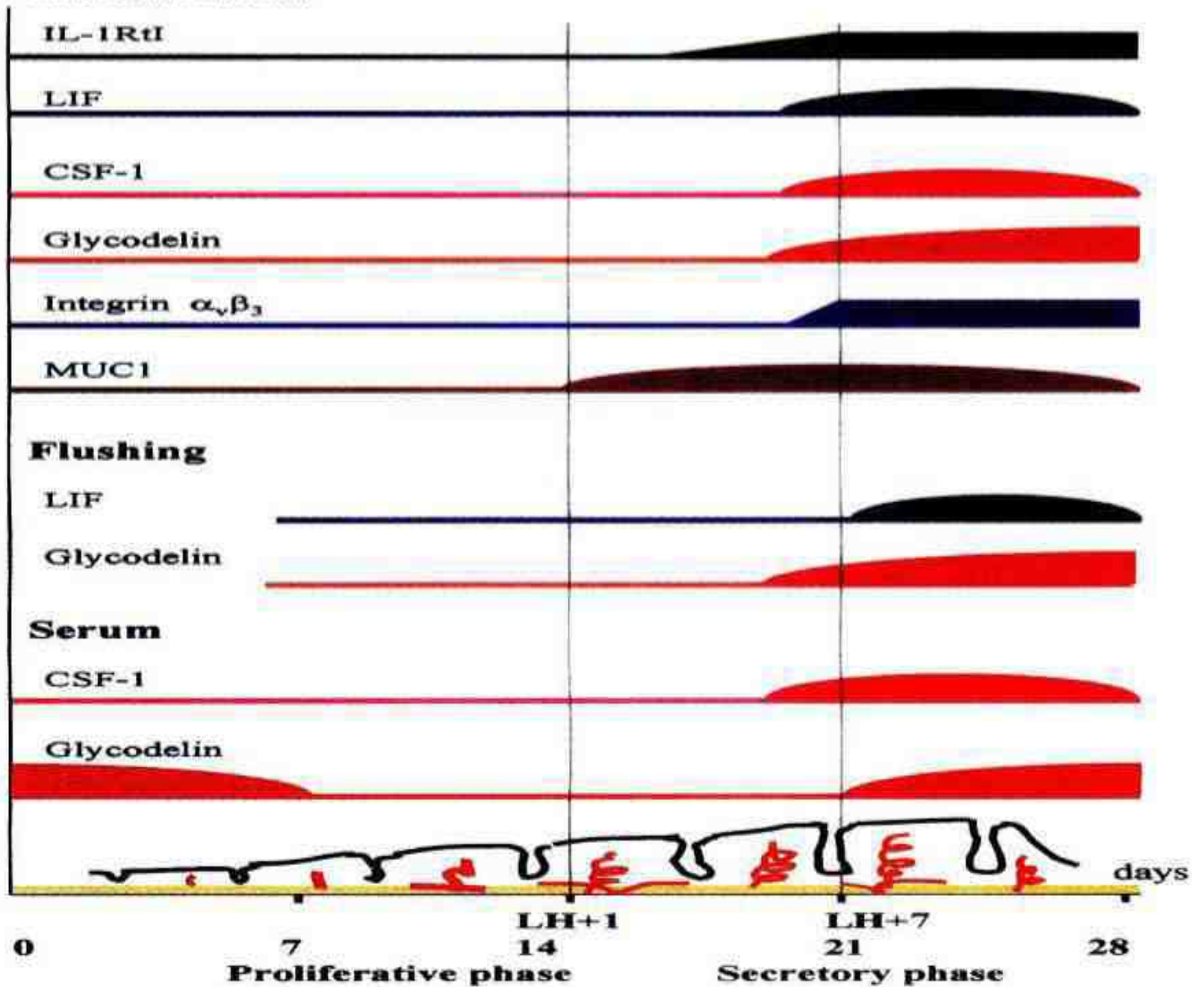


Cyclin E ve p27

- **Dubowy ve arkadaşları , endometriyumun cyclin E ve p27 ekspresyonuna dayalı bir endometrial fonksiyon testi geliştirmişlerdir.**
- Bu test endometriyumun günlemesinin yapılabilmesi ve normal ve anormal endometrial gelişim arasındaki farklılaşmayı öngörmeye izin veren bir testtir.
- Cyclin E bazal endometriyumda lateral sitoplazmdan (mid-proliferatif faz), nükleusa doğru (D18-19) ilerleme gösterir. 20. günden sonra yapılan biyopsilerde ise saptanamaz.
- P27 yalnızca D17-19 arasındaki günlerde nükleusta saptanabilir.
- DuboyL, Feinberg F, Keefe D et al. Improved endometrial assessment using cyclin E and p27. Fertil Steril 2003;80:146-56.



Endometrium



Endometrial Reseptivite'nin Değerlendirilmesinde Görüntüleme Yöntemleri

- 1) **Transvajinal USG: Kalınlık&Patern**

- *Uygun reseptivite:

- Trilaminer patern (triple line)

- Kalınlık: 7-14 mm

- *Uygun olmayan reseptivite:

- Hiperekoik, izoekojenik endometrium

- Kalınlık <7 mm veya >14 mm

Endometrial Reseptivitenin Değerlendirilmesi

- **Endometrial kalınlık ve konsepsiyon prevalansı arasında iyi bir korelasyonun mevcut olduğu saptanmıştır. Öte yandan bazı çalışmalarda da aksi yönde sonuçlar elde edilmiştir.**
- **Buna rağmen 7 mm'nin altındaki endometrium kalınlıklarında suboptimal implantasyon potansiyeli olduğu söylenebilir.**
- **14 mm'nin üzerinde ölçülen endometrium kalınlıklarında da implantasyon ve gebelik oranları belirgin bir şekilde azalmaktadır.**

- Endometrial thickness has a significant positive
- spontaneous and stimulated cycles. Hum Reprod 1990;5:377
- . Leibovitz Z, Grinin V, Rabia R, Degani S, Shapiro I, Tal J,
- Eibschitz I, Harari O, Paltieli Y, Aharoni A, Zeevi J, Ohel G.
- Assessment of endometrial receptivity for gestation in
- patients undergoing in vitro fertilization, using endometrial
- thickness and the endometrium-myometrium relative
- echogenicity coefficient. Ultrasound Obstet Gynecol
- 1999;143:194-9Elnashar A, Afifi A, Donia O. Endometrial thickness and
- pregnancy rates in infertile couples undergoing AIH. Benha
- M J 1995;12:1-9.

Endometrial Reseptivitenin Değerlendirilmesi

- **Multilayer ekojenik patern (triple-line olarak adlandırılır) görünümü gebelik için gerekli bir markerdir.**
- Buna rağmen, gebelikler bu patern görülmeden düşük bir sıklıkta olsa da oluşabilmektedir.
- Luteal fazda homojenik hiperekoik paternin görülememesi, düşük gebelik oranları ile ilişkilidir.

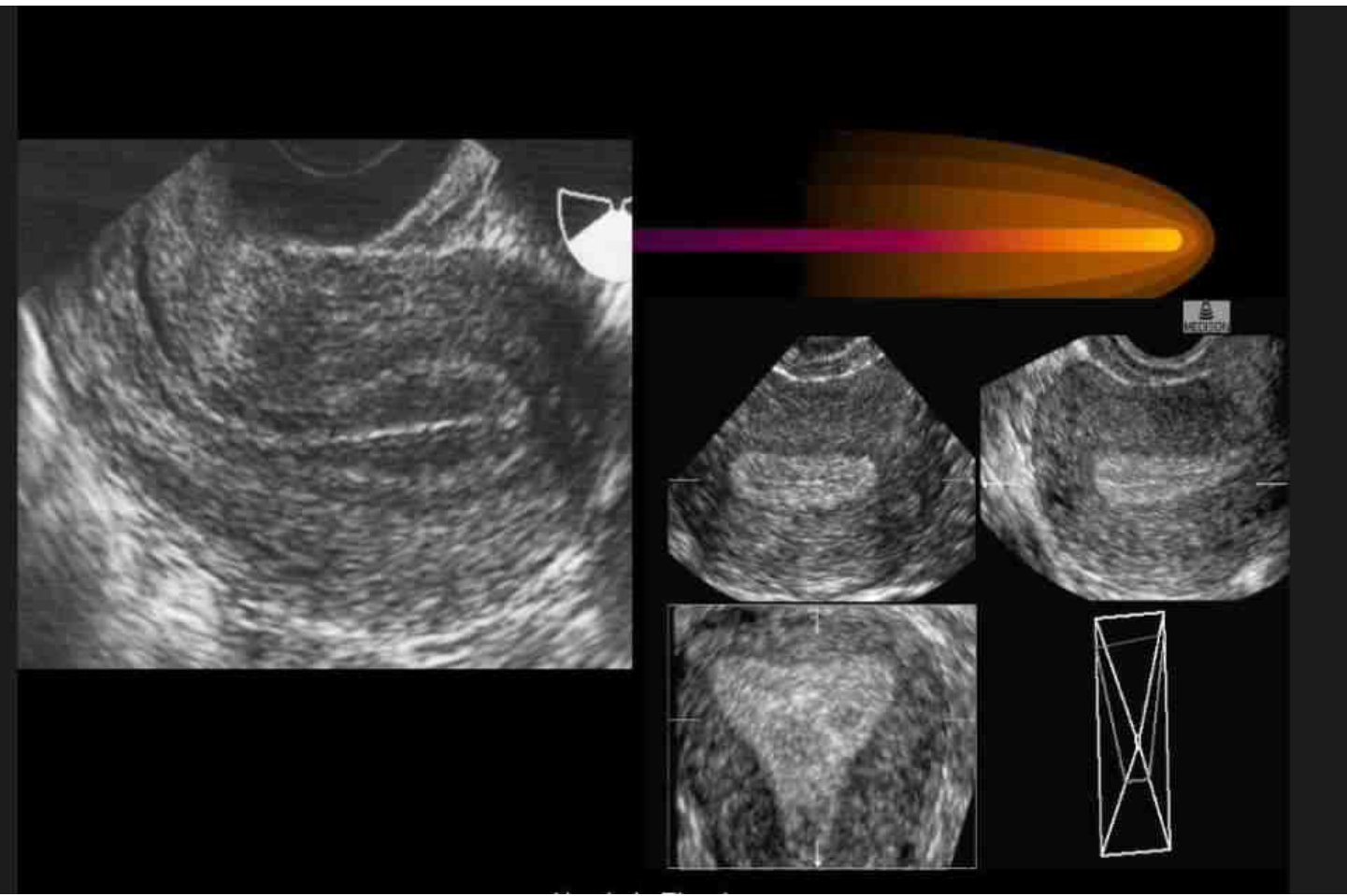
- 2) 3D USG:

Endometrial Volüm:

2 ml: endometrial reseptivite için minimum değer

<1 ml: gebelik izlenmez (Ragaa et al., 1999)

>4 ml: endometrial reseptivite artış yok



- 3) Pulsed Doppler USG:
- Bazı yazarlar gebelik oranları ile uterin arter doppler akım değerleri arasında güçlü bir ilişki olduğunu bildirmektedirler (Carbillon et al., 2001).
- Bazı yazarlarda böyle bir ilişki olmadığı yönünde görüş bildirmektedirler (Salle et al., 1998).

- 4) 3D Power Doppler USG:
- Subendometrial perfuzyon endometrial reseptiviteyi tahmin edememektedir (Kuupesic et al., 2001).
- Subendometrial vaskülarizasyon indeksinin kullanımı, IVF gebelik oranının tahmin edilmesinde endometrial volümü kullanmaktan daha değerlidir (Ming et al., 2003).

- 5) MRI:
- Yüksek maliyeti nedeniyle rutinde kullanımı yoktur.
- 6) Laser Blood-Flowmetry:
- Endometrial reseptivitenin değerlendirilmesinde yeni bir yolda endometrial doku kan akımının histero-fiberoskop (laser blood-flowmetry) ile ölçülmesidir.
- İmplantasyon için endometrial reseptivitenin belirlenmesi için, konvansiyonel yöntemlerden daha üstündür (Jinno et al., 2001).

Uterusta insan embriyo implantasyonu. (A) Endometrium östrojen artışı ile proliferatif olmaktadır. (B) Lütinize folikül progesteron üretimi ile endometrial farklılaşmaya yol açmaktadır. (C) Blastokist ostium yolu ile uterusu giriş yapmakta ve L-selektin sinyali ile serbest bir şekilde endometriumda yuvarlanmaktadır. (D) **Mucin-1 (MUC-1) blastokisti reddeder ve endometrial alanlara adezyon ile implantasyon şansını yok eder.** (E) Kemokin ve sitokinler blastokisti optimal implantasyon bölgesine yönlendirmektedirler. (F) Adezyon molekülleri (ör: integrinler ve cadherinler) başarılı bir implantasyonun gerçekleşmesi adına sıkı bir şekilde blastokisti endometrial pinopodlara bağlamaktadırlar.



Endometrial Reseptivitenin Arttırılması İçin Stratejiler

- **Ovarian stimülasayon protokollerini kullanmak, endometrial reseptivitede minimum bir azalmaya neden olabilir.**
- Yüksek cevap veren (high responders) hastalarda preimplantasyon periyodu boyunca FSH step-down rejimi kullanılıp östrojen seviyeleri düşürülerek endometrial reseptivite arttırılabilir.
- COH doğal sikluslar ile karşılaştırıldığında suprafizyolojik hormon seviyeleri ile ilişkilidir.
- Yüksek E2 seviyeleri, ki önlenmesi gerektiği bilinmektedir, high responder hastalarda değişmiş E2/Progesteron oranı neticesinde endometrial reseptivitenin azalmasında ana faktör olmaktadır.

Endometrial Reseptivitenin Arttırılması İçin Stratejiler

- Kontrollü ovaryan hiperstimülasyona giden siklusların erken luteal fazı; periovulatuar periyot boyunca belirgin olarak artmış serum progesteron seviyeleri, ilerlemiş endometrial histolojik özellikler ve embriyo implantasyon zamanında endometrial pinopodların yokluğu ile karakterizedir.
- Erken progesteron yükselmesi endometrial reseptivite üzerinde negatif etkiye sahiptir; ancak oosit-embriyo kalitesi üzerine böyle bir etkisi bulunmamaktadır.
- Tüm bunlar prematür endometrial lüteinizasyon penceresi oluşumuna neden olmaktadır.

Endometrial Reseptivitenin Arttırılması İçin Stratejiler

- Uterin vaskülarizasyonun arttırılması:
- 1. Düşük doz aspirin
- 2. L-arginine (Nitric oxide donor): L-arginine
- ilavesi uterine kan akımını, endometrial receptiviteyi ve implantasyonu arttırmaktadır.

Endometrial Reseptivitenin Arttırılması İçin Stratejiler

- Patolojik Durumların Tedavisi:
- 1) Luteal faz defekti
- 2) Uterin kaviteyi bozan fibroidler
- 3) Uterin septum
- 4) Hidrosalpinks
- 5) Endometiriozis
- 6) Otoimmün durumlar: Açıklanamayan tekrar eden düşükleri olan ve çok sayıda embriyo transferi yapıp başarısız olan infertil kadınlarda, periferal ve endometrial CD56, CD16 ve NK hücre seviyelerinin oransal olarak arttığı gösterilmiştir.

Table II. Findings on hysteroscopy in the study group.

Findings on hysteroscopy, No (%)	Total	Age \geq 30 years (n=54)	Age <30 years (n=35)	infertility \geq 8 years (n=55)	Infertility < 8 years (n=34)
	53 (59.5)	34 (69.3)	19 (65.51)	37 (77.08)	16 (53.3)
Submucosal Myoma	5 (9.8)	5	0	4	1
Single large polyp	11 (20.7)	8	3	9	2
Polypoid endometrium	10 (18.8)	6	4	6	4
Endometrial hyperplasia	10 (18.8)	8	2	7	3
Uterine cavity hypoplasia	4 (7.8)	3	1	2	2
Adhesions	7 (13.7)	3	4	5	2
Endocervical polyp	3 (5.8)	1	2	0	3
Multiple lesions	3 (5.8)	2	1	3	0
Without any finding	36(40.44)	20	16	18	18

Table I. Assumed aetiologies for repeated implantation failure (RIF)

Decreased endometrial receptivity

Uterine cavity abnormalities

Thin endometrium

Altered expression of adhesive molecules

Immunological factors

Thrombophilias

Defective embryonic development

Genetic abnormalities (male/female/gametes/embryos)

Zona hardening

Suboptimal culture conditions

Multifactorial effectors

Endometriosis

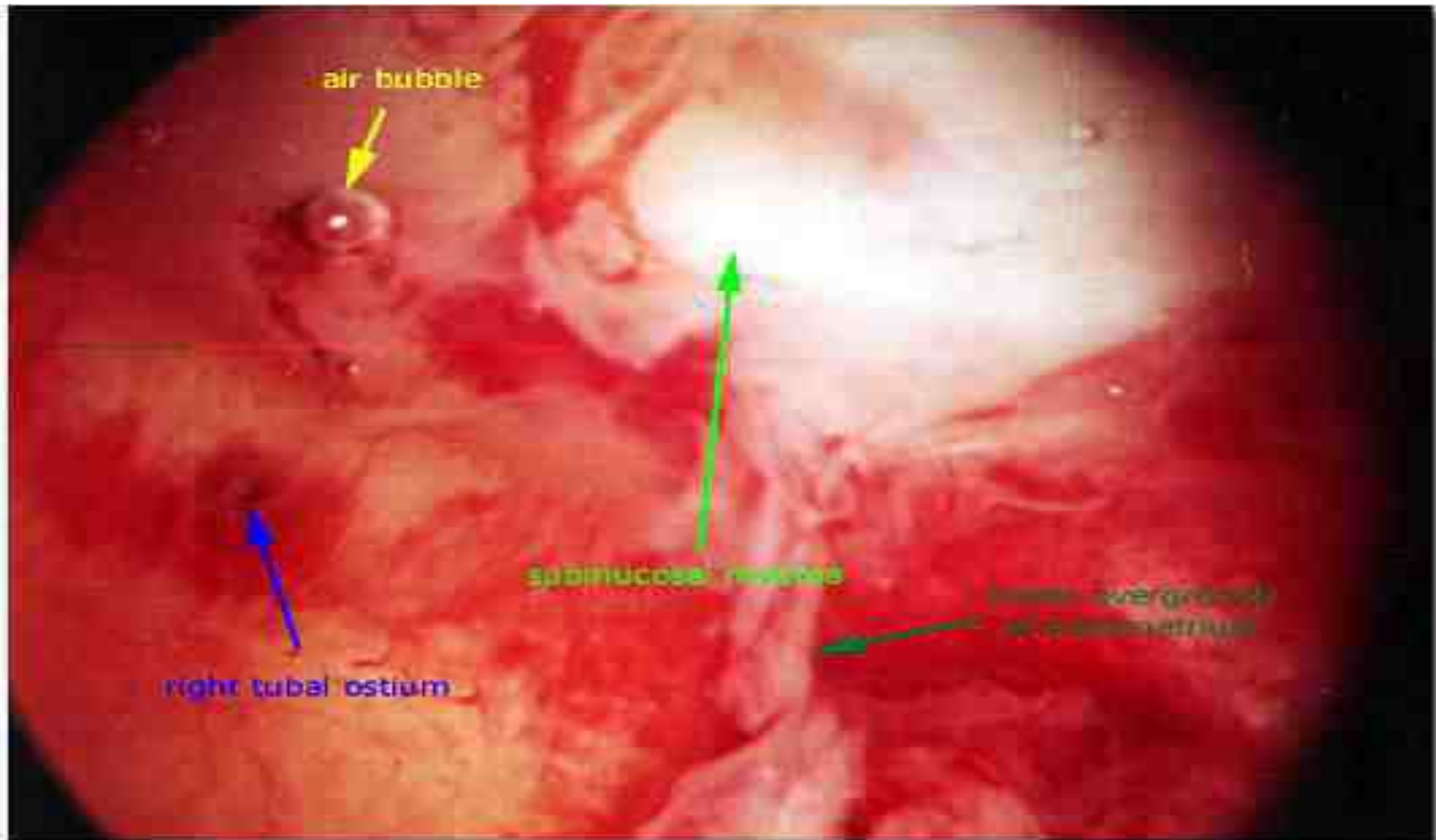
Hydrosalpinges

Suboptimal ovarian stimulation

Uterin Leiomyoma

- **Mekaniksel:** Kas mekaniklerinde değişiklikler
- **Morfolojik:** Endometrial bütünlükte değişiklikler
- **Vasküler:** Uterin arter kan akımında değişiklikler
- **Biyokimyasal:** Lokal sitokin düzeylerinde değişiklikler

SUBMÜKÖZ MYOM



Uterin Myomlar ve ART Sonuçları

Ramzy et al (Hum Reprod, 1998)

- 51 case vs 355 control
- IVF'e giden hastalarda, çapı 7 cm'den küçük myomu olan hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında implantasyon ve gebelik oranlarının benzer olduğu saptanmıştır

Uterin Myomlar ve ART Sonuçları Oliveira et al (Fertil. Steril., 2004).

- 4cm)intranmural myomu olan hastalar, <4cm intramural myomu olan hastalardan daha az gebelik oranlarına sahiptirler.

Myomektomi

- Myomektomi sonrası yüz güldürücü gebelik oranlarının saptanması, bir çok klinisyen tarafından myomların cerrahi olarak çıkarılmasının gebelik ve canlı doğum oranlarının arttığını düşünmelerine neden olmuştur (review Donnez and Jadoul, 2002).
- Oysaki, bu konuda uygun ve yeterli sayıda klinik çalışma yapılmamıştır.
- Ayrıca myomektominin değeri ve komplikasyonları hakkında yeterli düzeyde bilgi bulunmamasına rağmen; bir çok klinisyen, uterin kavite şeklini bozan submüköz myomların histeroskopik olarak çıkarılmasını önermektedir.

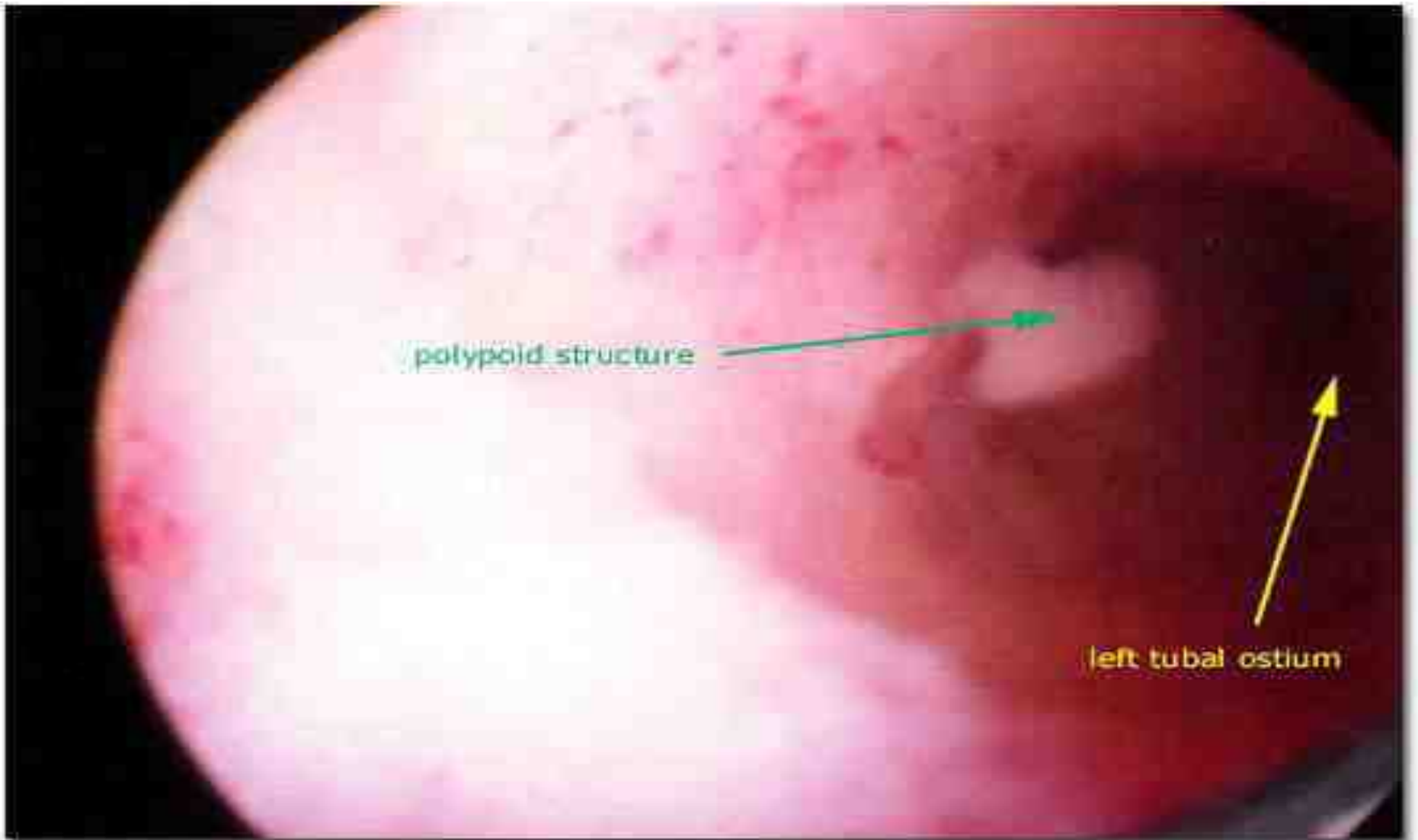
Table IV. Summary of studies reporting on the reproductive outcome after hysteroscopic myomectomy

Reference	No. of cases	No. of pregnancies	Pregnancy rate (%)	Delivery rate (%)
Donnez <i>et al.</i> (1990)	24	16	67	67
Valle (1990)	16	10	62	50
Corson and Brooks (1991)	13	10	77	61
Hucke (1992)	14	4	28.7	–
Goldenberg <i>et al.</i> (1995)	15	7	47	40
Preutthipan and Theppisai (1998)	12	2	16.7	–
Giatras <i>et al.</i> (1999)	41	25	60.9	48.7
Varasteh <i>et al.</i> (1999)	36	19	52.8	36.1
Vercellini <i>et al.</i> (1999)	40	15	37.5	32.5
Current study	59	16	27.1	10.0

?

- Endometrial Polip: Endometrial hattan gelişen, uterin kaviteye doğru proturude olan benign oluşum.
- Uterin Sineşi: Uterin kavite içinde olan skar veya adezyon.

Endometrial Polip Histeroskopi Görüntüsü



HİSTEROSKOPIK ASHERMAN GÖRÜNTÜSÜ

primary line of transection of scar tissue

