

Orijinal Başlık: Endometrial injury to overcome recurrent embryo implantation failure: a systematic review and meta-analysis

Yazarlar: Neelam Potdar, Tarek Gelbaya, Luciano G Nardo

Dergi: Reproductive BioMedicine Online 2012 ;25(6):56171.doi:10.1016/j.rbmo.2012.08.005.
Epub 2012 Sep 12. The Center for Human Reproduction (CHR), New York and the Foundation for Reproductive Medicine, New York, NY 10021, USA

Özet: Rekküren implantasyon başarısızlığı (RIF) olan hastalarda, IVF için ovarian stimülasyon uygulanan siklustan önceki siklusta mekanik endometrial zedeleme uygulamasının implantasyonu arttırdığı öne sürülmüştür. Bu çalışma IVF tedavisi görecekt olan, rekküren implantasyon başarısızlığı olan olgularda endometrial zedeleme işlemini karşılaştıran çalışmaların sistematik derleme ve meta-analizidir. Ovarian stimülasyondan önceki siklusta endometrial biyopsi/kazıma ve histeroskopi uygulanmış olan tüm kontrollü çalışmalar dahil edilmiş ve birincil sonuç olarak klinik gebelik oranı belirlenmiştir. Toplam 2062 vakadan oluşan toplam 7 çalışmanın (4'ü randomize, 3'ü non-randomize) sonuçlarına göre ovarian stimülasyondan önceki siklusta lokal endometrial zedeleme uygulanması, herhangi bir müdahalede bulunulmamasına göre %70 daha fazla klinik gebelik ile ilişkilidir. Kullanılan metotlar arasında istatistiksel olarak anlamlı heterojenite bulunmamaktadır, klinik gebelik oranları histeroskopi grubuna göre (RR 1.51, %95 CI 1.30-1.75) biyopsi/kazıma işleminde 2 kat fazla tespit edilmiştir (RR 2.32, %95 CI 1.72-3.13). Kanıtlar kuvvetle, açıklanamayan rekküren implantasyon başarısızlığı olan olgularda ovarian stimülasyondan önceki siklusta lokal endometrial zedeleme işlemi lehinedir. Ancak klinik uygulamada iatrojenik lokal endometrial zedelemenin rutin kullanımı öncesi geniş randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: endometrial kazıma, histeroskopi, ICSI, IVF, lokal endometrial zedeleme, rekküren implantasyon başarısızlığı

GİRİŞ

Üreme tıbbındaki klinik ve bilimsel gelişmelere rağmen rekküren implantasyon başarısızlığı (RIF) hem klinisyenlerin hem de çiftlerin karşılaştığı oldukça zorlu ve üzücü bir problemdir. Rekküren implantasyon başarısızlığı terimi 1983'ten beri kullanılmaktadır, farklı tanımlamalar yapılmış ve bu hasta grubunda gebelik sonuçlarını arttırmak amacıyla çeşitli araştırma ve tedavi seçenekleri çalışılmıştır (Margalioth et al., 2006). Açıklanamayan RIF'li olgularda iyi hormonal cevap, yüksek-kalite embriyo ve tatmin edici endometrial gelişme olmasına karşın belirlenebilen bir patoloji tespit edilememiş olup embriyonel implantasyon inhibisyonunda anahtar faktörün suboptimal endometrial reseptivite olduğu düşünülmektedir. İmplantasyon penceresi süresince embriyo ve endometrium arasında embriyonun tutunma, adhezyon ve invazyonu için karşılıklı etkileşim mevcuttur. Morfolojik olarak endometriumun bu pro-reseptivitesi, stromal desidualizasyon ve luminal epitelde pinopod ve mikrovillusların gelişmesi şeklinde izlenebilir (Dunn et al., 2003). Moleküler düzeyde bu etkileşim hem adhezyon faktörlerinin hem de büyüme ve transkripsiyon faktörlerinin gen ekspresyonundaki değişiklikler ile regüle edilir (Kalma et al., 2009; Paria et al., 2002). Endometriumun mekanik manipülasyonunun glikodelin A (Mirkin et al., 2005), laminin alfa 4, integrin alfa 6 ve matriks metalloproteinaz 1 (Almog et al., 2010; Zhou et al., 2008) gibi implantasyon için gerekli olan faktörlerin gen ekspresyonunu modüle ederek reseptiviteyi arttırabileceği gösterilmiştir.

Mekanik manipülasyon ya da endometriumun lokal zedelenmesi endometrial biyopsi (kazıma) veya histeroskopi ile yapılabilir. Yakın zamanda çeşitli çalışmalarda, açıklanamayan RIF olgularında sonuçları iyileştirmek amacıyla ovulasyon stimülasyonundan önceki siklusta yapılan lokal endometrial zedeleme sonrası gebelik oranları incelenmiştir. Çalışmalar arasında endometrial zedeleme amacıyla uygulanan metot ve ovulasyon stimülasyonuna göre zamanlama açısından ciddi heterojenite mevcuttur. Bu çalışmada, açıklanamayan RIF olgularında tedavi amacıyla uygulanan endometrial zedeleme (biyopsi ve/veya histeroskopi) işleminin etkinliğini değerlendirmek amacıyla sistematik derleme ve kanıtların meta-analizi yapılmıştır. (Bu çalışma, bu zorlu problem için klinik pratikte yol gösterici ve gelecekteki temel bilim ve araştırmalara yön verici olma potansiyelindedir).

Materyal ve Metot

Literatür Taraması

MEDLINE (1980-Mart 2012), EMBASE (1980-Mart 2012) ve Cochrane Library veri tabanları online olarak taranmıştır. Tarama ayrıca ISI Conference Proceedings veri tabanını ve kayıtlı devam etmekte olan çalışmaları da kapsamaktadır. Atıfları alt gruplara bölmek amacıyla tıbbi kelime ve başlıkların kombinasyonları kullanılmıştır; (i) lokal endometrial zedeleme ('endometrial zedeleme', 'lokal endometrial zedeleme', 'endometrial kazıma', 'endometrial biyopsi' ve 'endomet*'); (ii) histeroskopi ('histeroskopi', 'günübirlik histeroskopi' ve 'histerosko*'); (iii) RIF ('rekküren implantasyon başarısızlığı', 'implantasyon başarısızlığı' ve 'başarısız siklus'); ve (iv) IVF ve ICSI sonrası sonuçlar ('sonuç', 'IVF', '*in vitro* fertilizasyon', 'intrastoplazmik sperm injeksiyonu', 'ICSI' ve 'asiste reproduktif teknikler'). Bu alt gruplar çalışmada amaçlanan atıflara ulaşmak için 'VE' ile kombine edilmiştir. Derleme çalışmalarıninkiler de dahil olmak üzere tüm yayınlanmış çalışmaların referans listeleri, veri tabanlarının elektronik taramasında tespit edilmemiş olabilecek çalışmaları belirleyebilmek amacıyla incelenmiştir. Taramada çalışma dili açısından kısıtlama yapılmamıştır. Ayrıntılı bilgi gerekmesi halinde yazarlarla iletişime geçilmiştir.

Çalışma Seçilme Kriterleri

IVF/ICSI tedavisi olacak hastalarda endometrial zedeleme müdahalesi (endometrial biyopsi/kazıma ve/veya histeroskopi) yapılan çalışmalar dahil edilmiştir. Dahil edilme kriterleri; randomize ve prospektif non-randomize çalışma olması, popülasyon olarak poor responder olmayan RIF olgularının seçilmesi ve müdahalenin ovarian stimülasyondan önceki siklusta yapılmasıdır. Retrospektif olan çalışmalar, ilk IVF/ICSI siklusu olanlar veya müdahalenin ovarian stimülasyonla aynı siklusta ya da 1 aydan daha önce yapıldığı çalışmalar dahil edilmemiştir.

Meta-analize dahil edilen çalışmalar randomize veya prospektif non-randomize olup daha önceden implantasyon başarısızlığı olan, ovarian stimülasyondan önceki siklusta lokal endometrial zedeleme yapılmış olguların kontrol grubu ile karşılaştırıldığı çalışmalardır. Non-randomize olan çalışmalar ayrıntılı olarak incelenmiş ve daha önce belirtilmiş olan tüm kriterleri karşılayanlar dahil edilmiştir. Bu non-randomize çalışmaların dışlanması halinde önemli bir veri ve kanıt kaybı olacaktır.

Çalışmaların seçimi ve verilerin toplanması iki yazar tarafından (NP ve TAG) bağımsız olarak yapılmıştır; özetler de dahil olmak üzere elektronik taramada bulunan tüm makaleler incelenmiş ve tanımlanmış olan seçilme kriterlerinin tamamını karşılayan atıflar elde edilmiştir.

Çalışma kalite değerlendirmesi ve son dahil edilme/dışlanma kararları çalışmaların tam metinlerinin incelenmesinden sonra verilmiştir. Tam metinlerin bağımsız değerlendirilmesinin ardından iki araştırmacı arasında fikir ayrılığı ortaya çıkması durumunda 3. araştırmacının değerlendirmesine başvurulmuştur.

Veri Toplanması

Seçilen çalışmalar metodolojik kalite açısından değerlendirilmiştir. Randomize çalışmalar için randomizasyon metodu, körleme, allocation concealment (dağıtımın gizlenmesi) intention-to-treat analiz ve takip oranları göz önüne alınmıştır. Non-randomize çalışmalar için bilgiler gözlemsel çalışmaların meta-analizinde epidemiyoloji (MOOSE) kılavuzlarına uygun olarak toplanmıştır (Stroup et al., 2000). Her çalışma için olguların özellikleri (başarısız olmuş IVF/ICSI siklus sayıları, önceki başarısız siklustaki ovarian cevapları, RIF için yapılan incelemeler ve uterin kavite değerlendirmeleri), endometrial zedeleme amacıyla kullanılan yöntem (endometrial biyopsi/kazıma veya histeroskopi) ve ovarian stimülasyona göre endometrial müdahalenin zamanlamasına ait bilgiler elde edilmiştir. Verilerde eksiklik ya da şüphe olması halinde ayrıntılı bilgi için yazarlarla irtibata geçilmiştir.

Amaçlanan Sonuçlar

Birincil sonuç klinik gebelik oranı (CPR)'dır. Canlı doğum oranı (LBR), implantasyon oranı (IR), düşük ve prosedürle ilişkili komplikasyonlar ikincil sonuç olarak kabul edilmiştir.

Tarama Sonuçları

Çalışmalar PRISMA 2009 kılavuzlarına uygun olarak seçilmiş ve raporlanmıştır (Moher et al., 2009). Toplam 279 atıf belirlenmiştir; ilk değerlendirmede 56 çalışma seçilmiş ve son olarak 7 çalışma (4 randomize kontrollü ve 3 non-randomize çalışma) meta-analize dahil edilmiştir (Şekil 1). Derleme olan (n=12), vaka serisi olan (n=2), endometrial müdahale zamanının farklı olduğu ya da net olmadığı veya hedeflenen sonuçların bahsedilmediği (n=10) ve farklı çalışma popülasyonundan oluşan (n=25) toplam 49 çalışma dışlanmıştır (Şekil 1).

İstatistiksel Analiz

Çalışma veri ve sonuçları bir tabloda toplanıp Review Manager 5.1 (Cochrane Collaboration, 2001) kullanılarak meta-analiz uygulanmıştır. Çalışmaların dizaynı ve endometrial müdahale metotlarındaki farklılıklar nedeniyle Mantel-Haenszel yöntemiyle random-effect model'i kullanılmıştır. Tahmin edilen etki, %95 güven aralığıyla (CI) havuzlanmış risk oranı (RR) olarak vurgulanmış ve grafiksel olarak "forest plot" şeklinde sunulmuştur. İstatistiksel heterojenite chi-square testi kullanılarak, klinik heterojenite ise çalışmalardaki olgular, müdahale metotları, çalışmaların kalitesi ve elde edilen sonuçlar incelenerek değerlendirilmiştir.

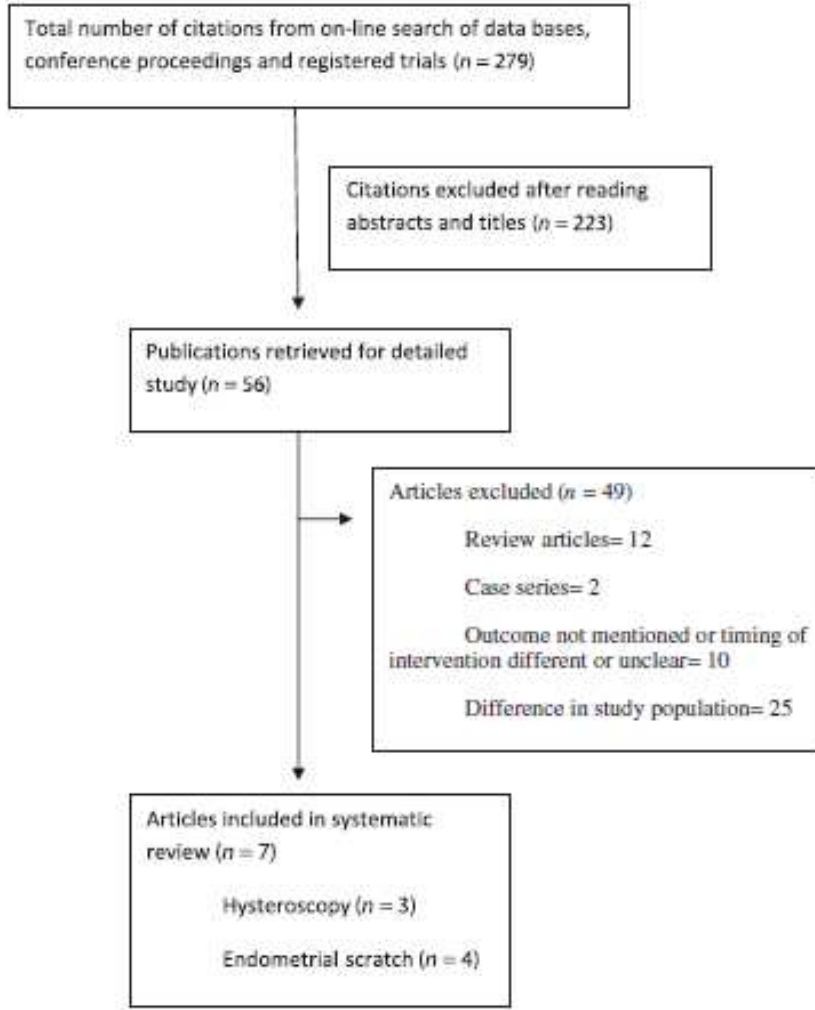


Figure 1 Selection process of the studies for the systematic review.

Randomize ve non-randomize çalışmalar arasındaki heterojenite ve sonuç farklılıklarını değerlendirmek amacıyla sensitivite analizi uygulanmıştır. Yayın tarafıllığı “funnel plot” kullanılarak değerlendirilmiştir.

Sonuçlar

Meta-analiz için literatür taraması ve çalışma seçimi süreci **Şekil 1**'de gösterilmiştir. Tarama sonrası meta-analiz için tanımlanmış olan kriterleri sağlamayan 11 çalışma dışlanmıştır (Tablo-1). Dışlanma için öncelikli nedenler şöyle sıralanmıştır; retrospektif çalışma dizaynı (Lorusso et al., 2008; Chung et al., 2006), retrospektif kontrol grubu (Doldi et al., 2005), kontrol grubu olmaması (Tiboni et al., 2011), endometrial müdahale zamanından bahsedilmemesi (Erlik et al., 2008), IVF siklusundan daha önceleri müdahale uygulanması (La Sala et al., 1998; Trninic-Pjevic et al., 2011), ovarian stimülasyonla aynı siklusta müdahale uygulanması (Huang et al., 2011; Karimzade et al., 2010; Zhou et al., 2008) ve ilk IVF siklusu olması (Mooney and Milki, 2003).

Table 1 Characteristics of the excluded studies.

Study	Design	Participants	Timing of intervention	Exclusion criteria
La Sala et al. (1998)	NR	Previous 2 failed IVF cycles with good-quality embryos, HSG normal. Intervention: HS and biopsy. Main outcome measure: intrauterine abnormalities	HS and biopsy 1–6 months after last failed IVF	Intervention remote from ovarian stimulation. Outcome not mentioned
Mooney and Milki (2003)	NR	First or failed previous cycle, with ≥ 3 good-quality embryos, age < 40 . Intervention: HS (divided as normal cavity and treatment of uterine pathology); control: no HS (remote HS)	Preceding cycle	Different study population
Doldi et al. (2005)	Prospective cases, retrospective control	First IVF–embryo transfer cycle, Infertility of ≥ 1 year duration, HSG, TVS-normal cavity. Intervention: HS, treatment of abnormality and biopsy	Preceding cycle proliferative phase	Retrospective controls and first IVF–embryo transfer cycle
Chung et al. (2006)	Retrospective	Previous 2 failed cycles despite good-quality embryos, HSG normal. Intervention: HS	Less than a year between HS and fresh IVF cycle	Retrospective
Erlık et al. (2008)	NR	Previous failed 3 IVF cycles, age ≤ 42 , normal HS previously. Intervention: HS and biopsy; control: HS only	Timing not evident	Timing of intervention not mentioned. Control group had hysteroscopy performed
Lonusso et al. (2008)	Retrospective	Mixed cohort, first and previous ≥ 2 failed cycles, age 18–40, FSH ≤ 10 mIU/mL. Intervention: HS normal and abnormal	HS 1–6 months preceding ovarian stimulation	Intervention remote from ovarian stimulation
Zhou et al. (2008)	NR	Good responders to hormonal stimulation, endometrium diagnosed irregular by ultrasound. Intervention: endometrial scratch (biopsy)	Ovarian stimulation cycle biopsy during days 5–22	Intervention same cycle of ovarian stimulation
Karimzade et al. (2010)	RCT	First IVF, age < 38 , FSH < 12 mIU/mL, TVS normal. Intervention: biopsy	ovarian stimulation cycle: on the day of oocyte retrieval	Intervention in same cycle as ovarian stimulation
Huang et al. (2011)	NR	Failed 2 IVF cycles with good-quality embryos. Intervention: HS and biopsy	ovarian stimulation cycle HS and biopsy day 2–7	Intervention in the same cycle of ovarian stimulation
Tiboni et al. (2011)	Prospective, no control group	Previous failed IVF cycle	Endometrial biopsy in the preceding cycle	No control group
Trninic-Pjevic et al. (2011)	Not clear	Failed IVF/ICSI cycle where ≥ 1 good-quality embryos replaced, age < 38 , TVS normal cavity	HS done 2–6 months prior to ovarian stimulation	Intervention remote from ovarian stimulation

HS = hysteroscopy; HSG = hysterosalpingography; ICSI = Intracytoplasmic sperm injection; NR = non-randomized; RCT = randomized controlled trial.

Toplam 2062 vakayı kapsayan 7 çalışma, tanımlanmış olan kriterleri karşılamış olup meta-analize dahil edilmiştir. Bu sistematik derlemeye dahil edilmiş olan çalışmaların tanımsal özellikleri Table 2’de özetlenmiştir. Bu çalışmaların 4’ü randomize kontrollü çalışma olup (Demiröl ve Gurgan, 2004; Rama Raju et al., 2006; Karimzadeh et al., 2009; Narvekar et al., 2010) diğer 3’ü non-randomize çalışmalardır (Barash et al., 2003; Raziel et al., 2007; Makrakis et al., 2009). Randomize kontrollü çalışmalarda 2 çalışma histeroskopinin, diğer 2 çalışma ise endometrial biyopsinin etkinliğini müdahale edilmeyen grupla kıyaslamıştır. Non-randomize kontrollü çalışmalarda biri histeroskopinin, diğer 2 çalışma ise endometrial biyopsinin etkinliğini müdahale edilmeyen grupla karşılaştırmıştır.

Table 2 Characteristics of the included studies.

Study	Design	Participants	Timing of intervention	Outcomes	CPR
Hysteroscopy ^a					
Demiröl and Gurgan (2004)	RCT	Previous failed ≥ 2 IVF—embryo transfer in which ≥ 2 good-quality embryos replaced, age 24–40, HSG normal cavity. Intervention: HS (divided as normal cavity and treatment of uterine pathology); control: no HS	Preceding cycle, early proliferative phase. Office hysteroscopy, 5 mm continuous flow rigid scope, 30° view, saline distension	CPR, complications, abortions	1.52 (1.08–2.15)
Makrakis et al. (2009)	NR	Previous failed IVF attempt, age ≤ 42 , HSG normal cavity. Intervention: HS (divided as normal cavity and treatment of uterine pathology); control: no HS	Preceding cycle, early proliferative phase. Vaginoscopic approach, 5.5 mm continuous flow rigid scope, 30° view, saline distension	CPR, ongoing pregnancy	1.39 (1.13–1.72)
Rama Raju et al. (2006)	RCT	Failed IVF ≥ 2 cycles, and ≥ 2 good-quality embryos replaced, age 26–30, HSG normal cavity. Intervention: HS and biopsy (divided as normal cavity and treatment of uterine pathology); control: no HS	Preceding cycle, early proliferative phase. Office hysteroscopy, 3–5 mm continuous flow rigid scope, 30° view, glycine distension	CPR, LBR, miscarriage	1.70 (1.30–2.23)
Endometrial scratch (biopsy)					
Barash et al. (2003)	NR	≥ 1 failed IVF—embryo transfer cycles, good responders in previous cycle, age 23–45. Intervention: Pipelle biopsy four times; control: no biopsy	Preceding cycle days 8, 12, 21 and 26	CPR, IR, LBR, miscarriage, infection rate	2.20 (1.51–3.20)
Karimzadeh et al. (2009)	RCT	2–6 unsuccessful IVF—embryo transfer, transfer of ≥ 10 high-grade embryos, age 20–40, poor responders excluded (FSH >10 IU/ml and <4 follicles on day of HCG). Intervention: Pipelle biopsy; control: no biopsy	Preceding cycle luteal phase days 21–26	CPR, IR, complications	3.18 (1.12–9.06)
Narvekar et al. (2010)	RCT	Previous failed cycle with good-quality embryos, age ≤ 37 , HS normal cavity. Intervention: Pipelle biopsy twice; control: no biopsy	Preceding cycle days 7–10 and 24–25	LBR, IR, CPR, infection rates	2.38 (1.07–5.28)
Raziel et al. (2007)	NR	≥ 4 failed embryo transfer of fresh embryos, age ≤ 40 , all investigations for RIF negative, normal cavity, poor responders excluded (FSH >12 IU/l or <4 follicles on the day of HCG). Intervention: Pipelle biopsy twice; control: no biopsy	Preceding cycle days 21 and 26	CPR, IR, ongoing pregnancies, miscarriage, infection rate	2.44 (1.10–5.41)

Values are risk ratio (95% CI).

^aSubjects who underwent HS treatment for uterine abnormality excluded from meta-analyses.

CPR = clinical pregnancy rate; HCG = human chorionic gonadotrophin; HS = hysteroscopy; IR = implantation rate; LBR = live birth rate; NR = non-randomized; RCT = randomized controlled trial.

Histeroskopi Çalışmaları

Demirel ve Gurgan (2004), 2 veya daha fazla iyi kalite embriyo transfer edilmiş, 2 veya daha fazla başarısız IVF siklusu olan 24-40 yaş arası 421 hastanın dahil edildiği bir randomize kontrollü çalışma yürütmüşlerdir. Tüm hastalar primer infertil olup HSG’de normal uterin kavite ve salim tubalar tespit edilmiştir. Hastalar bilgisayar aracılığı ile randomize edilmiştir (grup I, histeroskopi yapılmayan, n=211; grup II, ofis histeroskopi, n=210). Grup II’deki 154 hastada normal histeroskopik bulgular saptanırken, kalanlara (n=56) histeroskopik cerrahi uygulanmış ya da farklı intrauterin patolojiler tespit edilmiştir. Analizlere sadece normal histeroskopik bulguları olan hastalar dahil edilmiş olup operatif histeroskopi uygulanmış olan hastalar dışlanmıştır. Histeroskopi, ovarian stimülasyondan önceki siklusta, erken proliferatif fazda uygulanmış olup, salin distansiyonunda 30° açılı 5 mm. kontinyu akımlı rijid skopi kullanılmıştır. Uzun down-regülasyona siklusun 21. gününden itibaren başlanmış olup ovarian stimülasyon için 225 IU/gün rekombinant FSH verilmiştir. Maksimum 4 embriyo olacak şekilde 3. gün embriyo transferi uygulanmış ve luteal destek progesteron pesseri kullanılarak sağlanmıştır. CPR, müdahale uygulanmayan grupla kıyaslandığında histeroskopi grubunda anlamlı olarak yüksekken (32.5% versus 21.6%, $P < 0.05$; RR 1.52, 95% CI 1.08–2.15) düşük oranları her iki grupta da benzer tespit edilmiştir.

Rama Raju ve arkadaşları (2006), 2 veya daha fazla iyi-kalite embriyo transfer edilmiş, 2 veya daha fazla başarısız IVF siklusu olan, HSG’de normal uterin kavite tespit edilmiş olan 26-30 yaş arası 520 hastanın dahil edildiği bir randomize kontrollü çalışma yürütmüşlerdir. Randomizasyon bilgisayar aracılı rastgele numaralandırma ile yapılmıştır. Müdahale grubuna histeroskopi uygulanmış olup (n=255) kontrol grubuna herhangi bir işlem yapılmamıştır (n=265). Histeroskopide anormal bulgular saptanan ve tedavi edilen hastalar (n=95) bu meta-analize dahil edilmemiştir. Histeroskopi, ovarian stimülasyondan önceki siklusta, erken proliferatif fazda uygulanmış olup işlem sırasında endometrial biyopsi alınmıştır. Histeroskopi işlemi glisin distansiyonunda 3-5mm.’lik kontinyu akımlı rijid skopi ile yapılmıştır. Uzun down-regülasyona siklusun luteal fazında başlanmış ve ovarian stimülasyonda rekombinant FSH kullanılmıştır. Embriyo transferi 3. günde yapılmış olup luteal faz desteği progesteron pesseri ile sağlanmıştır. CPR’de histeroskopi grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (44.44% versus 26.2%, $P < 0.05$; RR 1.70, 95% CI 1.30–2.23). Ayrıca LBR müdahale grubunda anlamlı olarak daha yüksekken (%30 vs kontrol grubunda %16.6) düşük oranlarında anlamlı fark görülmemiştir.

Makrakis ve arkadaşları (2009), en az 1 iyi-kalite embriyo transferi yapılmış IVF sonrası

iki rekküren implantasyon başarısızlığı olan 1475 hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışma yapmışlardır. Hastalar 42 yaş ve altında olup HSG'lerinde normal uterin kavite izlenmiştir. 1475 hastanın tamamına histeroskopi yapılmıştır, 935 hastada histeroskopi normal olarak değerlendirilirken 540 hastada anormal bulgular saptanmış ve aynı zamanda tedavi edilmiştir. Tedavi uygulanan hastalar bu meta-analize dahil edilmemiştir. Normal histeroskopik bulguları olan hastalar (n=414) için müdahale uygulanmayan bir kontrol grubu (n=414) ile eşleşmiş vaka-kontrol çalışması yapılmıştır. Kontrol grubu yaş, önceki implantasyon başarısızlığı ve intrauterin kavitenin normal görünümü açısından eşleştirilmiştir. Müdahale grubunda ovarian stimülasyondan önceki siklusta, erken proliferatif fazda, salin distansiyonda 30° açılı 5.5 mm.'lik kontinyu akımlı rijid skopi ile histeroskopi uygulanmıştır. Uzun down-regülasyon ve kısa protokol kullanılmış ve ovarian stimülasyon için rekombinant FSH uygulanmıştır. Embriyo transferi sonrası luteal destek progesteron pesseri ve oral östradiol valerat ile sağlanmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, müdahale grubunda CPR anlamlı olarak daha yüksek olup (35% versus 25%, P = 0.002; RR 1.39, 95% CI 1.13–1.72) benzer olarak, devam eden gebelik oranları histeroskopi grubunda daha yüksek tespit edilmiştir (28.9% versus 21.9%, P = 0.02).

Endometrial Biyopsi (Kazıma) Çalışmaları

Karimzadeh ve arkadaşları (2009) en az 10 yüksek-dereceli embriyonun transfer edildiği en az 2 başarısız IVF-embriyo transferi öyküsü olan 115 hastanın dahil edildiği bir randomize kontrollü çalışma yürütmüşlerdir. Hastalar 20-40 yaş arası olup poor responder olgular dışlanmıştır. Randomizasyon, her metot için eşit sayıda numara içeren torbadan numara çekilmesi şeklinde yapılmıştır. Müdahale grubunda (n=58) ovarian stimülasyon siklusundan önceki luteal fazda endometrial biyopsi yapılmış, kontrol grubunda (n=57) ise herhangi bir işlem uygulanmamıştır. 115 hastanın 9'unda (4'ü biyopsi grubunda, 5'i kontrol grubunda) oosit toplama yapılamamış, 13'ünde ise (6'sı biyopsi grubunda, 7'si kontrol grubunda) embriyo transferi gerçekleştirilememiştir. Kalan 93 hasta analize dahil edilmiştir. Uzun down-regülasyon siklusun luteal fazında uygulanmış ve ovarian stimülasyon için rekombinant FSH kullanılmıştır. Embriyo transferi sonrası luteal faz desteği progesteron pesseri ile sağlanmıştır. Her iki grubun temel karakteristikleri benzerdir ancak CPR, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında biyopsi grubunda daha yüksek tespit edilmiştir (27.9% versus 8.9%, P = 0.02; RR 3.05, 95% CI 1.07–8.66). Ayrıca IR biyopsi grubunda daha yüksekken (10.9% versus 3.38%, P = 0.03) düşük oranları arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Narvekar ve arkadaşları (2010), 37 yaş altı, en az 1 başarısız IVF/ICSI siklusu olan, önceki siklusta iyi cevap alınan 100 hastanın dahil edildiği bir prospektif, açık etiketli randomize kontrollü çalışma yürütmüşlerdir. Randomizasyon bilgisayar aracılığı ile rastgele

numaralandırma ile yapılmış ve hem klinisyenlerin hem de hastaların tedavi grubunu bildiği kör olmayan modelde düzenlenmiştir. Tüm hastalara histeroskopi yapılmıştır ancak müdahale grubunda (n=49) endometrial biyopsi ilk olarak stimülasyondan önceki siklusun 7-10. günleri arası ve sonra 24-25. günlerde olmak üzere iki kez alınmıştır. Kontrol grubunda (n=51) endometrial biyopsi alınmamıştır. Hastalar yaş, FSH düzeyi ve antral follikül sayısı kriterlerine göre uzun down-regülasyon, antagonist veya kısa protokol almışlardır. 3. günde en az 3 iyi-kalite embriyo transfer edilmiş ve luteal faz vaginal mikronize progesteron ile desteklenmiştir. Temel karakteristikler ve hormonal stimülasyona cevap her iki grupta da benzerdir. Kontrollerle karşılaştırıldığında CPR müdahale grubunda daha yüksek tespit edilmiştir (32.7% versus 13.7%, $P = 0.01$; RR 2.38, 95% CI 1.07–5.28). Ayrıca LBR ve IR de kontrol grubu ile kıyaslandığında biyopsi grubunda istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır (her ikisi için de $P=0.04$). Biyopsi grubunda herhangi bir komplikasyon rapor edilmemiştir.

Barash ve arkadaşları (2003) 23-45 yaş arası, hormonal stimülasyona iyi yanıtı olan ve bir veya daha fazla başarısız IVF-embriyo transferi siklusu olan 134 hasta ile prospektif bir çalışma yürütmüşlerdir. Müdahale grubuna (n=45) 4 kez endometrial biyopsi yapılmıştır (8-12-21-26. günlerde). Bu grupta komplikasyon rapor edilmemiştir. Kontrol grubuna (n=89) ise herhangi bir müdahalede bulunulmamıştır. Uzun down-regülasyon protokolü uygulanmış ve 3. günde 2 veya 3 embriyo transfer edilmiştir. Hastaların %47'sinde çift transfer (fertilizasyonun 3. ve 5-6. günlerinde) yapılmış olmasına rağmen embriyo transfer yöntemine göre gebelik sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Ve hatta, bu iki grup bazal karakteristikleri ve hormonal stimülasyona cevapları açısından benzer tespit edilmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, müdahale grubunda CPR istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır (66.7% versus 30.3%, $P = 0.00009$; RR 2.20, 95% CI 1.51–3.20). Ayrıca hem LBR hem de IR, kontrol grubu ile kıyaslandığında biyopsi grubunda 2 kat daha yüksek tespit edilmiştir. Düşük oranı her iki grupta benzer olarak izlenmiştir. Diğer taraftan, çoğul gebelik oranı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, biyopsi grubunda daha düşük tespit edilmiştir.

Raziel ve arkadaşları (2007), 4 veya daha fazla başarısız taze embriyo transferi olan, high-order implantasyon başarısızlığı olan 120 çiftle prospektif olarak bir çalışma yürütmüşlerdir. Hastalar 40 yaş altı olup poor responder'lar ve diğer tüm RIF olmayan olgular dışlanmıştır. Müdahale grubunda (n=60) ovarian stimülasyondan önceki siklusta 21. ve 26. günlerde iki kez endometrial biyopsi yapılmıştır. Kontrol grubunda (n=57) ise herhangi bir işlem yapılmamıştır. Uzun down-regülasyon protokolü kullanılmış olup tüm olgulara ICSI yapılmış ve 3. günde embriyo transferi gerçekleştirilmiştir. Biyopsi ve kontrol grubunda katılımcıların karakteristikleri benzer tespit

edilmiştir. CPR (RR 2.44, 95% CI 1.10–5.41) ve IR biyopsi grubunda yüksek olup devam eden gebelik ve düşük oranlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Meta-analiz

Birincil Sonuçlar

Histeroskopi veya endometrial biyopsinin CPR üzerine total etkisi [Şekil 2](#)'de forest plot olarak gösterilmiştir. IVF veya ICSI için yapılan ovarian stimülasyondan önceki siklusta toplam 728 hastaya histeroskopi ve 202 hastaya endometrial biyopsi yapılmış olup toplam 1132 hastaya IVF veya ICSI öncesi herhangi bir müdahale uygulanmamıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, histeroskopi grubunda CPR anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir (36.5% versus 24.5%; RR 1.51, 95% CI 1.30–1.75). Benzer olarak CPR, kontrol grubu ile kıyaslandığında endometrial biyopsi grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (38.1% versus 18.4%; RR 2.32, 95% CI 1.72–3.13). Ayrıca histeroskopi ve endometrial biyopsi grupları birlikte değerlendirildiğinde de CPR, müdahale edilmeyen gruba göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir (36.8% versus 23.1%; RR 1.71, 95% CI 1.44–2.02). Genelde, düşük dereceli bir heterojenite belirlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (chi-squared 8.0, I^2 25%). Alt grup farklılığı için yapılan test anlamlı farklılık göstermiştir, $P = 0.01$.

Randomize ve non-randomize gruplar için yapılan ileri sensitivite analizleri de benzer sonuçlar vermiştir, iki alt grup arasındaki istatistiksel heterojenite için yapılan test sonucu istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (chi-squared 8.0, I^2 25%) ([Şekil 3](#)). 2 alt grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır, $P = 0.82$. Kontrol grubu ile kıyaslandığında randomize kontrollü çalışmalarda müdahale grubunda CPR için havuzlanmış RR 1.71 (95% CI 1.44–2.02, $P < 0.00001$) iken non-randomize çalışmalarda 1.80 (95% CI 1.23–2.64, $P = 0.003$) saptanmıştır.

İkincil Sonuçlar

2 randomize kontrollü ve 1 non-randomize çalışma olmak üzere 3 çalışma LBR sonuçlarını raporlamıştır ([Barash et al., 2003](#); [Narvekar et al., 2010](#); [Rama Raju et al., 2006](#)). Müdahale grubunda 254, kontrol grubunda 405 vaka vardır. Bu kısıtlı verilerin meta-analizi endometrial zedeleme grubu lehinedir (havuzlanmış RR 2.46, 95% CI 1.90–3.18, $P < 0.00001$) ([Şekil 4](#)). Çalışma dizaynından dolayı yapılan ileri sensitivite analizi, hem randomize hem de non-randomize çalışmalarda LBR'nin kontrol grubu ile kıyaslandığında müdahale grubunda daha yüksek olduğunu göstermektedir (RR 2.63, 95% CI 1.94–3.57 versus RR 2.07, 95% CI 1.28–3.34) ([Şekil 5](#)). 4 endometrial biyopsi çalışmasında IR'de müdahale grubunda istatistiksel olarak artma rapor edilmiştir ([Tablo 3](#)); ancak açık verilerin elde edilmesindeki

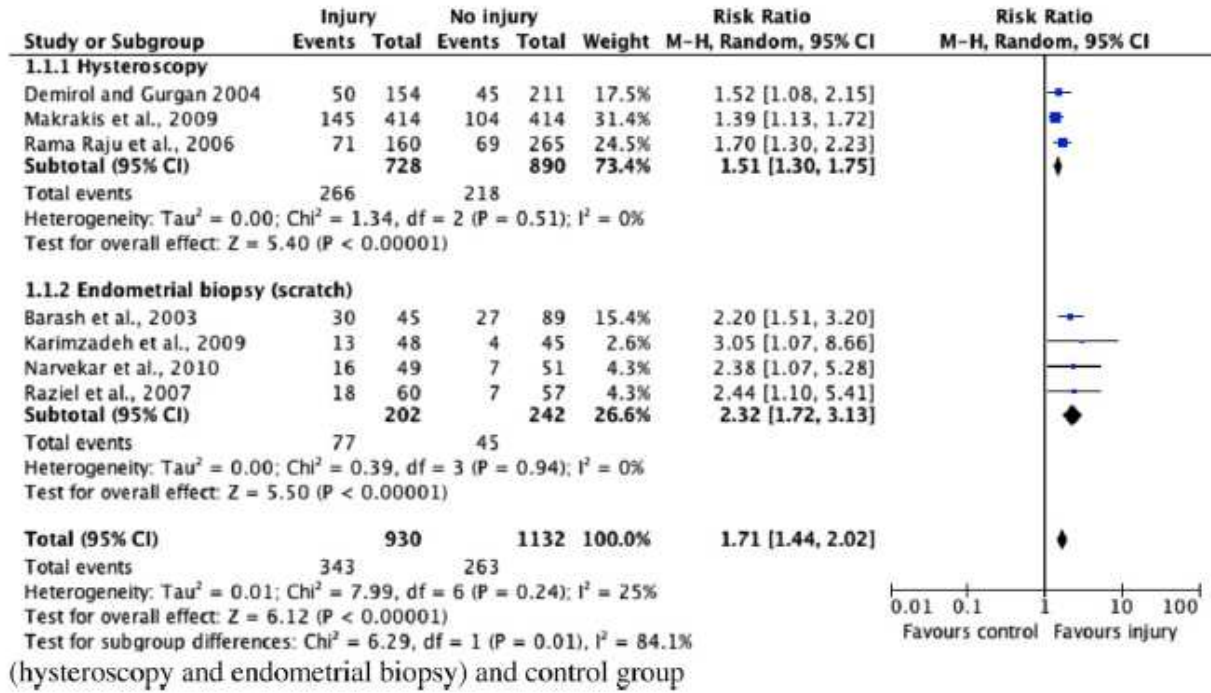


Figure 2 Forest plot for clinical pregnancy rate in the endometrial injury (hysteroscopy and endometrial biopsy) and control groups.

güçlükten dolayı meta-analiz uygulanamamıştır (transfer edilen toplam embriyo sayısı ve gestasyonel kese sayısı).

Müdahale sonrası bildirilmiş komplikasyon ya da enfeksiyon bulunmamaktadır (Tablo 2). Düşük sonuçlarını içeren 4 çalışma, müdahale ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulmamıştır (RR 0.85, 95% CI 0.59–1.23) (Barash et al., 2003; Demirel ve Gurgan, 2004; Rama Raju et al., 2006; Raziel et al., 2007).

Tartışma

Açıklanamayan rekküren implantasyon başarısızlığı zorlayıcı bir klinik açmazdır ve 20 yılı aşkın süredir bu kohorttaki kadınlara gebelik sonuçlarını iyileştirmek amacıyla çeşitli tedavi seçenekleri denenmektedir. Bu sistematik derleme ve meta-analizin sonuçları, ovarian stimülasyondan önceki siklusta yapılan lokal endometrial zedeleme işleminin olumlu etkisi olduğunu göstermektedir. CPR için havuzlanmış RR, müdahale edilmemesine kıyasla lokal endometrial zedeleme klinik gebelik sonuçlanma ihtimalinin %71 daha fazla olduğunu göstermektedir, benzer olarak LBR için yapılan limitli meta-analiz, müdahale grubunda LBR’de 2 kat artış göstermektedir. Blastokist implantasyonu regülasyonunda endometrial reseptivite anahtar faktörlerden biridir ve endometriuma yapılan mekanik travmanın gen ekspresyonunu değiştirdiği, büyüme faktörlerinin salınımını arttırdığı ve endometriumu daha reseptif yaptığı gösterilmiştir (Kalma et al., 2009). İlginç olarak bu etkinin takip eden siklusta kaybolduğu

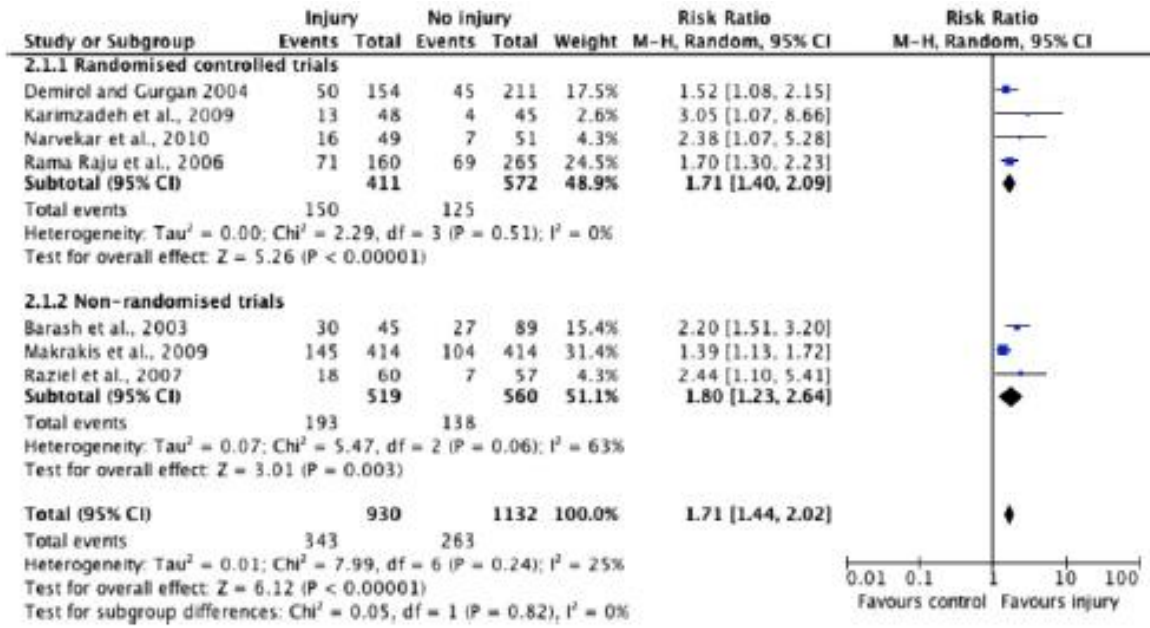


Figure 3 Forest plot for clinical pregnancy rate in the randomized and non-randomized studies for endometrial injury and control groups.

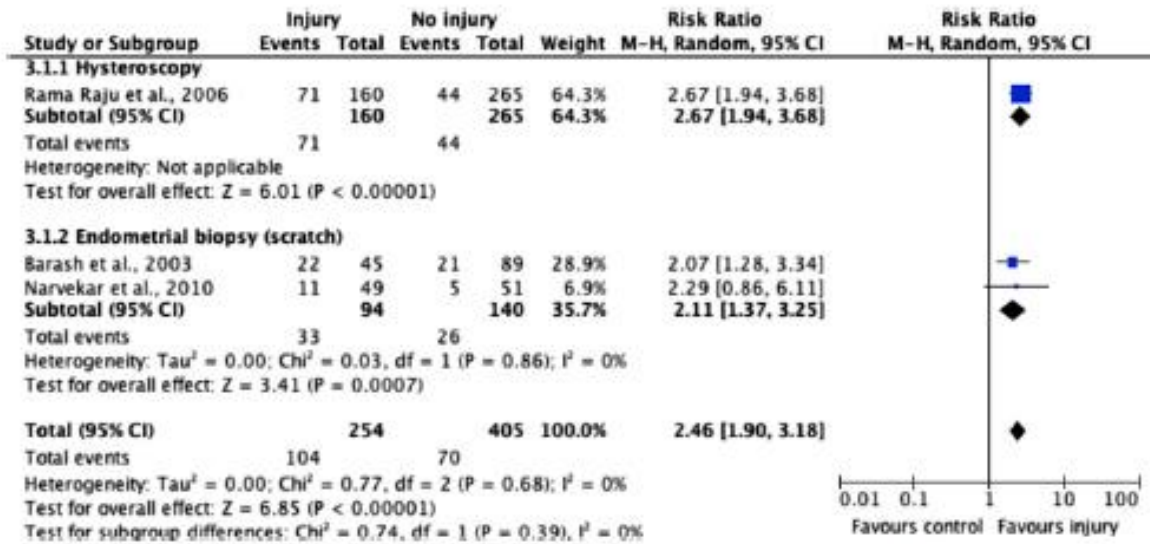


Figure 4 Forest plot for live birth rate in the endometrial injury (hysteroscopy and endometrial biopsy) and control groups.

gösterilmiş, bu da zedeli bölgelerin monositlerce onarılması ve bu monositlerin bu dokuda uzun süre kalmasına bağlanmıştır (Gnainsky et al., 2010).

Bu sistematik derlemede müdahale grubuna (endometrial zedeleme) hem histeroskopi hem de endometrial biyopsi/kazıma çalışmaları dahil edilmiştir çünkü her ne kadar pipelle biyopsiye kıyasla oldukça minör de olsa diagnostik histeroskopinin bile endometrial travmaya neden olabileceğine inanılmaktadır. Tıpkı tekli ya da çoklu biyopsi alınmasında olduğu gibi endometrial reseptiviteyi başlatmak için gerekli olan zedelemenin derecesi de henüz bilinmemektedir.

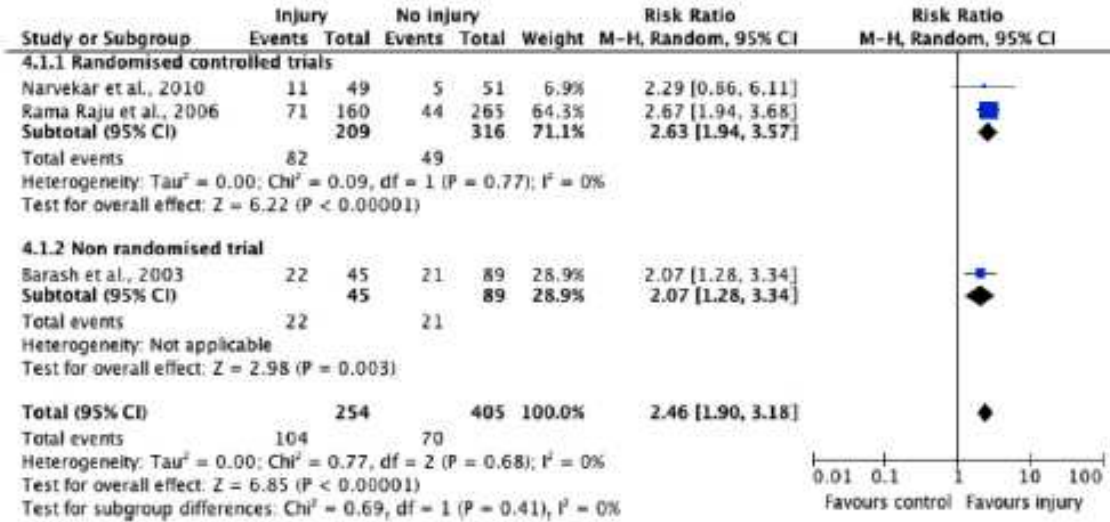


Figure 5 Forest plot for live birth rate in the randomized and non-randomized studies for endometrial injury and control groups.

Table 3 Implantation rates in the intervention and control groups.

Study	Design	Endometrial injury (%)	Control (%)	P-value*
Barash et al. (2003)	NR	27.7	14.2	0.0001
Karimzadeh et al. (2009)	RCT	10.9	3.38	0.039
Narvekar et al. (2010)	RCT	13.07	7.1	0.04
Raziel et al. (2007)	NR	11.0	4.0	0.02

NR = non-randomized; RCT = randomized controlled trial.

*Significance level of <0.05 .

Histeroskopi ve takiben IVF yapılmış çalışmaları içeren daha önce yayınlanmış bir sistematik derleme ve meta-analiz, histeroskopi sonrası gebelik oranlarında iyileşme göstermiştir (El-Toukhy et al., 2008). Müdahale grubunda histeroskopi uygulanmış olan çalışmalarda olgular normal ve anormal histeroskopik sonuçlarına göre 2 gruba ayrılmıştır. Anormallik saptanan olgular aynı zamanda tedavi edilmiştir. Ancak, Lorusso ve arkadaşları (2008) gebelik sonuçları açısından normal ve tedavi edilmiş anormal histeroskopi bulguları olan gruplar arasında anlamlı fark olmadığını göstermiştir. Buna karşın Makrakis ve Pantos (2010) daha önceden şüphelenilmemiş uterin anomalilerin hastaların %25-50'sinde tespit edildiğini ve eğer tedavi edilirse RIF'li kadınlarda gebelik sonuçlarını iyileştirebileceğini göstermişlerdir. Doğal olarak intrauterin patolojilerin tedavi edilmesinin implantasyonu arttıracak aşıkardır, bu yüzden bu derlemede histeroskopi sırasında tedavi edilen olgular dışlanmış olup endometrial zedelemenin etkisini tarafsız olarak değerlendirmek amacıyla sadece normal histeroskopi olguları dahil edilmiştir. Almog ve arkadaşları (2010) yayınladıkları derlemede, histeroskopi yapılan çalışmalarda bu müdahalenin tek başına embriyo implantasyon oranında artışı sağlayan tek faktör olduğunu tariflemişlerdir. Benzer olarak Bozdağ ve arkadaşları (2008) rekküren implantasyon başarısızlığı olan ve normal histeroskopik bulguları olan kadınlarda gebelik oranlarının iyileştiği sonucuna varmışlardır. Ancak müdahale olarak sadece histeroskopi

yapılmasının sonuçları iyileştirdiğine dair kanıtlar olsa da altta yatan mekanizma henüz tanımlanmamıştır. Histeroskopun kendisinin mi endometrial travma oluşturduğu yoksa distansiyon için kullanılan sıvının mı bir etkisinin olduğu henüz açık değildir. Bu derlemede, çalışmaların hiçbirinde fleksibl histeroskop ya da CO₂ gazı kullanılmamıştır.

Endometrial biyopsinin müdahale olarak yapıldığı bazı çalışmalarda, endometrial zedeleme ovarian stimülasyonla aynı siklusta yapılmıştır (Huang et al., 2011; Karimzade et al., 2010; Zhou et al., 2008). Zhou ve arkadaşları (2008) endometrial zedelemeyi stimülasyonla aynı siklusta gerçekleştirmenin endometrial gelişimi geciktireceğini ve embriyo evresi ile endometrium arasındaki sekronisiteyi arttıracaklarını öne sürmüşlerdir, ancak Karimzade ve arkadaşları (2010) oosit toplanmasıyla aynı günde yapılan endometrial biyopsinin negatif etkisinin olduğunu göstermişlerdir. Hatta Huang ve arkadaşları (2011) posterior duvar, orta hat, fundustan 10-15mm uzaklıkta ve stimülasyonun 4-7. günlerinde şeklinde bölge-spesifik zedeleme tanımlamışlardır. Stimülasyonla aynı ya da öncesindeki siklusta yapılan zedelemenin endometrial reseptiviteyi arttırmadaki mekanizmalarının farklı olması ihtimali nedeniyle bu meta-analize bu çalışmalar dahil edilmemiştir. Zedelemeyle sağlanan endometrial gen ekspresyonunun, siklusa göre zamanlamaya göre değiştiğine dair kanıtlar vardır (Kao et al., 2002; Rieseewijk et al., 2003).

Bu meta-analize dahil edilen çalışmalarda müdahale zamanı “ovarian stimülasyondan önceki siklus” olsa da siklusun fazlarında farklılıklar vardır. 3 çalışmada müdahale erken proliferatif fazda (Demiröl ve Gurgan, 2004; Makrakis et al., 2009; Rama Raju et al., 2006); 2 çalışmada hem erken proliferatif hem luteal fazda (Barash et al., 2003; Narvekar et al., 2010) ve kalan 2 çalışmada da luteal fazda yapılmıştır (Karimzadeh et al., 2009; Raziel et al., 2007). Luteal fazda yapılan zedelemenin desidualizasyonu daha çok uyardığı yönünde bir görüş olsa da birinin diğerinden daha üstün olduğunu destekleyen bir kanıt bulunmamaktadır. Dahası endometrial reseptivitede istenen etkiyi oluşturmak için tekli ya da çoklu biyopsiden herhangi birini destekleyen yeterli kanıt yoktur. Tekli ya da çoklu endometrial zedeleme ve menstruel siklusun fazı seçimi için yeni randomize kontrollü çalışmalar gereklidir.

Bu analizde de şüphesiz bazı kısıtlamalar vardır. İlk olarak randomize ve non-randomize çalışmaların dahil edilmesinden dolayı çalışmalar arası varyasyon mevcuttur. İki araştırmacı non-randomize çalışmaları bağımsız olarak değerlendirmiş ve sadece tanımlanmış kriterleri karşılayan prospektif çalışmalar dahil edilmiştir. Randomize kontrollü ve non-randomize çalışmaların sensitivite analizleri sonuçlarda herhangi bir farklılık göstermemiştir ve alt grup farklılıkları için yapılan testler de anlamlı değildir. Histeroskopi ve endometrial biyopsi arasında alt grup farklılığı için yapılan test istatistiksel olarak anlamlıdır ki bu da endometrial biyopsi

grubuna göre histeroskopi çalışmalarında daha fazla olgu olmasına bağlanabilir. Açıklanamayan rekküren implantasyon başarısızlığının altında zayıf cevap (poor response) ile ilişkili olabilecek yaş faktörü olabilir, bundan dolayı yalnızca 40 yaş ve altı olguların olduğu çalışmalar değerlendirilmiştir; 42 yaş ve altı vakaların olduğu bir prospektif çalışma da (Makrakis et al., 2009) poor responder vakalar dışlandığı için ve iyi kalite bir çalışma olması nedeniyle dahil edilmiştir.

Belli çalışmalarda CPR'ye etkiyi değerlendiren güven aralığı neredeyse aynıdır (Demiroğlu ve Gurgan, 2004; Karimzadeh et al., 2009; Narvekar et al., 2010). Bu sonuç da bu çalışmalar için, müdahale etkisinin istatistiksel olarak anlamlı farklılıklarının çok küçük olduğunu göstermektedir. İkincil sonuçlar için, IR üzerine tahmin edilen etkiyi gösterecek analizler veri eksikliğinden dolayı yapılamamıştır; IR'yi rapor etmiş olan 4 çalışma müdahale grubunda istatistiksel olarak anlamlı artmış sonuç bildirmiştir. LBR, asiste üreme tekniklerinin önemli bir sonuç parametresi olmasına rağmen sadece 3 çalışmada LBR sonuçları bildirilmiştir. Bu çalışmada kısıtlı bir meta-analiz yapılmış ve müdahale grubunda anlamlı fayda gözlenmiştir.

Bu meta-analiz ile rekküren implantasyon başarısızlığı olan kadınlarda ovarian stimülasyondan önceki siklusta yapılan endometrial zedelemenin (endometrial kazıma/histeroskopi) gebelik sonuçlarını iyileştirdiğine dair ileri kanıtlar elde edilmiştir. Endometrial zedeleme IL-6, LIF ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımlarını arttıran lokal inflamatuvar cevap ile ilişkilidir. Ayrıca desidualizasyonu artırır ve embriyo implantasyonu için uygun olan endometrial gelişmeyi uyarır. Eş zamanlı olarak zedeleme müsin-1-transmembran (MUC-1), kristallin alfa B, apolipoprotein D (APOD), fosfolipaz A₂ (PLA2) ve uroplakin Ib (UPIb) gibi pro-implantasyon proteinlerinin up-regülasyonu gibi gen ekspresyonlarını modüle eder (Kalma et al., 2009). Ek olarak Gnainsky ve arkadaşları (2010) endometrial zedeleme sonrasında desidualizasyon ve implantasyonda önemli bir role sahip olan makrofaj ve dentritik hücrelerde artış olduğunu göstermişlerdir. Zedelenmiş bölgeyi onaran monositler uzun ömürlüdür ve dokuda uzun süre kalırlar, bu da önceki siklustaki zedelenmeye bağlı etkilerin sonraki siklusta ortadan kalkmasını destekler.

Genel olarak, lokal zedeleme ile endometrium, immun sistem ve gen ekspresyonunda reseptivite ve implantasyonu arttıran değişiklikler olur. Tüm bu olaylar hormonlar tarafından yönetilip zaman gerektirdiğinden, önceki siklusta yapılan zedeleme daha etkili olabilir. Embriyo transferine yakın zamanda yapılan zedeleme işlemi potansiyel olarak endometriumu etkileyip negatif etkiye sahip olabilir.

Bu da, önceki siklusta yapılan endometrial zedeleme tüm IVF yapılacak kadınlara uygulanmalı mı, yoksa sadece rekküren implantasyon başarısızlığı olan olgularla mı sınırlı

kalmalı sorusunu doğurur. Bu basit, ucuz prosedürün potansiyel faydaları, enfeksiyon ve oluşabilecek subfertilite potansiyeli gibi risklerine daha ağır basmaktadır. Hastaların duygu durumu ve finansal açıdan faydaları inanılmaz boyutlarda olabilir. Dahası bu ve diğer ilişkili veriler, IVF gebelik başarısında endometrial reseptivitenin, hak ettiğinden daha az değer gördüğünü göstermektedir. Ancak müdahalenin zamanlaması, zedelemenin siklusun hangi evresinde yapılacağı, histeroskopinin mi endometrial biyopsinin mi seçileceği, histeroskopi ile oluşturulan zedelemenin mekanizması ve tekli mi yoksa çoklu biyopsinin mi faydalı olduğu gibi konularda hala cevaplanmamış sorular vardır. Açıklanamayan rekküren implantasyon başarısızlığı olan hastaları ve açıklanamayan subfertilite ile ilk IVF siklusu yapılacak olan hastaları kapsayan, lokal endometrial zedeleme ile gebelik oranlarını inceleyen geniş, çok merkezli randomize çalışmalara acil ihtiyaç vardır. Bahsedilmiş olan sorular hedeflenmelidir ve kanıtlar, eş zamanlı olarak endometriumda moleküler ve gen ekspresyonu çalışmaları ile güçlendirilebilir. Bu tarz çalışmaların sonuçlarına ulaşınca ya da uzman ortak görüşlerince kılavuzlar oluşturulana dek lokal endometrial biyopsi işlemi, ilk IVF siklusu yapılacak olan hastalarda rutin prosedür olmamalıdır ve belki açıklanamayan RIF olgularında bu işlemin bir rolü olabilir.

Referanslar

- Almog, B., Shalom-Paz, E., Dufort, D., Tolandi, T., 2010. Promoting implantation by local injury to the endometrium. *Fertil. Steril.* 94, 2026–2029.
- Barash, A., Dekel, N., Fieldust, S., Segal, I., Schectman, E., Granot, I., 2003. Local injury to the endometrium doubles the incidence of successful pregnancies in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 79, 1317–1322.
- Bozdag, A., Aksan, G., Esinler, I., Yarali, H., 2008. What is the role of office hysteroscopy in women with failed IVF cycles? *Reprod. Biomed. Online* 17, 410–415.
- Chung, Y., Suh, C., Choi, Y., Kim, J., Moon, S., Kim, S., 2006. Effects of endometrial evaluation with office hysteroscopy in IVF-ET patients with repeated failures. *Fertil. Steril.* 86, S152.
- Demirol, A., Gurgan, T., 2004. Effect of treatment of intrauterine pathologies with office hysteroscopy in patients with recurrent IVF failure. *Reprod. Biomed. Online* 8, 590–594.
- Doldi, N., Persico, P., Di Sebastiano, F., Marsiglio, E., De Santis, L., Rabellotti, E., Fusi, F., Bragante, C., Ferrari, A., 2005. Pathologic findings in hysteroscopy before in vitro fertilization—embryo transfer (IVF-ET). *Gynecol. Endocrinol.* 21, 235–237.
- Dunn, L., Kelly, W., Critchley, H., 2003. Decidualization of the human endometrial stromal cell: an enigmatic transformation. *Reprod. Biomed. Online* 7, 151–161.
- El-Toukhy, T., Sunkara, K., Coomarasamy, A., Grace, J., Khalaf, Y., 2008. Outpatient hysteroscopy and subsequent IVF cycle outcome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod. Biomed. Online* 16, 712–719.
- Ertik, U., Vagman, I., Amit, A., Azem, F., Almog, B., 2008. Endometrial biopsy: a possible vehicle to improve implantation and in vitro fertilization outcome. *Fertil. Steril.* 90S, S409.
- Gnainsky, Y., Granot, I., Aldo, P., Barash, A., Or, Y., Schechtman, E., Mor, G., Dekel, N., 2010. Local injury of the endometrium induces an inflammatory response that promotes successful implantation. *Fertil. Steril.* 94, 2030–2036.
- Huang, S., Wang, C., Soong, Y., Wang, H., Wang, M., Lin, C., Chang, C., 2011. Site-specific endometrial injury improves implantation and pregnancy in patients with repeated implantation failures. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 9, 140.
- Kalma, Y., Granot, I., Gnainsky, Y., Or, Y., Czernobilsky, B., Dekel, N., Barash, A., 2009. Endometrial biopsy-induced gene modulation: first evidence for the expression of bladder-transmembrane uroplakin Ib in human endometrium. *Fertil. Steril.* 91, 1042–1049.
- Kao, L., Tulac, S., Lobo, S., Imani, B., Yang, J., Germeyer, A., Osteen, K., Taylor, R., Lessey, B., Giudice, L., 2002. Global gene profiling in human endometrium during the window of implantation. *Endocrine Soc.* 143, 2119–2138.
- Karimzade, M., Oskoutan, H., Ahmadi, S., Oskoutan, L., 2010. Local injury to the endometrium on the day of oocyte retrieval has a negative impact on implantation in assisted reproductive cycles: a randomized controlled trial. *Arch. Gynecol. Obstet.* 281, 499–503.
- Karimzadeh, M., Ayazi Rozbahani, M., Tabibnejad, N., 2009. Endometrial local injury improves the pregnancy rate among recurrent implantation failure patients undergoing in vitro fertilisation/intra cytoplasmic sperm injection: a randomised clinical trial. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 49, 677–680.
- La Sala, G., Montanari, R., Dessanti, L., Cigarini, C., Sartori, F., 1998. The role of diagnostic hysteroscopy and endometrial biopsy in assisted reproductive technologies. *Fertil. Steril.* 70, 378–380.
- Lorusso, F., Ceci, O., Bettocchi, S., Lamanna, G., Constantino, A., Serrati, G., Depalo, R., 2008. Office hysteroscopy in an in vitro fertilization program. *Gynecol. Endocrinol.* 24, 465–469.
- Makrakis, E., Pantos, K., 2010. The outcomes of hysteroscopy in women with implantation failures after in-vitro fertilization: findings and effect on subsequent pregnancy rates. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 22, 339–343.
- Makrakis, E., Hassiakos, D., Stathis, D., Vaxevanoglou, T., Orfanoudaki, E., 2009. Hysteroscopy in women with implantation failures after in vitro fertilization: findings and effect on subsequent pregnancy rates. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 16, 181–187.
- Margalioth, E., Ben-Chetrit, A., Gal, M., Eldar-Geva, T., 2006. Investigation and treatment of repeated implantation failure following IVF-ET. *Hum. Reprod.* 21, 3036–3043.
- Mirkin, S., Arslan, M., Churikov, D., Corica, A., Diaz, J., Williams, S., Bocca, S., Oehninger, S., 2005. In search of candidate genes critically expressed in the human endometrium during the window of implantation. *Hum. Reprod.* 20, 2104–2117.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D., 2009. The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA Statement. *Open Med.* 3, e123–e130.
- Mooney, S., Milki, A., 2003. Effect of hysteroscopy performed in the cycle preceding controlled ovarian hyperstimulation on the outcome of in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 79, 637–638.
- Narvekar, S., Gupta, N., Shetty, N., Kottur, A., Srinivas, M., Rao, K., 2010. Does local endometrial injury in the nontransfer cycle improve the IVF-ET outcome in the subsequent cycle in patients with previous unsuccessful IVF? A randomized controlled pilot study. *J. Hum. Reprod. Sci.* 3, 15–19.
- Paria, B., Reese, J., Das, S., Dey, S., 2002. Deciphering the cross-talk of implantation: advances and challenges. *Science* 296, 2185–2188.
- Rama Raju, G., Shashi Kumari, G., Krishna, K., Prakash, G., Madan, K., 2006. Assessment of uterine cavity by hysteroscopy in assisted reproduction programme and its influence on pregnancy outcome. *Arch. Gynecol. Obstet.* 274, 160–164.
- Raziel, A., Schachter, M., Strassburger, D., Bern, O., Ron-El, R., Friedler, S., 2007. Favorable influence of local injury to the endometrium in intracytoplasmic sperm injection patients with high-order implantation failure. *Fertil. Steril.* 87, 198–201.
- Riesewijk, A., Martin, J., van Os, R., Horcajadas, J., Polman, J., Pellicer, A., Mosselman, S., Simon, C., 2003. Gene expression profiling of human endometrial receptivity on days LH+2 versus LH+7 by microarray technology. *Mol. Hum. Reprod.* 9, 253–264.
- Stroup, D., Berlin, J., Morton, S., Olkin, I., David Williamson, G., Rennie, D., Moher, D., Becker, B., Sipe, T., Thacker, S., 2000. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 283, 2008–2012.
- Tiboni, G., Giampietro, F., Gabriele, E., Di Donato, V., Impicciatore, G., 2011. Impact of a single endometrial injury on assisted reproductive technology outcome: a preliminary observational study. *J. Reprod. Med.* 56, 504–506.
- Trninić-Pjević, A., Kopitović, V., Pop-Trajković, S., Bjelica, A., Bujas, I., Tabš, D., Ilić, D., Stajić, D., 2011. Effect of hysteroscopic examination on the outcome of in vitro fertilization. *Vojnosanit. Pregl.* 68, 476–480.
- Zhou, L., Li, R., Wang, R., Huang, H., Zhong, K., 2008. Local injury to the endometrium in controlled ovarian hyperstimulation cycles improves implantation rates. *Fertil. Steril.* 89, 1166–1176.