

Endometriyoz ve İmplantasyon Sorunları

Endometriosis and Implantation Failure: Review

Emine DEMİREL,^a
Sefa KELEKÇİ,^a
Serpil AYDOĞMUŞ,^a
Nihan KIZILTUĞ,^a
Serenat ERİŞ^a

^aKadın Hastalıkları ve Doğum AD,
İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi
Tıp Fakültesi, İzmir

Geliş Tarihi/Received: 20.11.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 28.02.2014

Yazışma Adresi/Correspondence:
Emine DEMİREL
İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,
İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
er_em.dr@hotmail.com

ÖZET Endometriyoz, östrojen bağımlı kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Endometriyoz doğurgan çağdaki kadınların yaklaşık %7'sinde, oral kontraseptiflere yanıt vermeyen pelvik ağrısı olan grubun yaklaşık olarak %70'inde, subfertil gruptaki kadınların ise yaklaşık %50'sinde saptanır. Kesin tanısı için invaziv bir işlem olan laparoskopi işlemi gerektiğinden tüm popülasyon için kesin bir insidans rakamı vermek zordur. Endometriyoz ile subfertilite arasında güçlü bir birliktelik olduğu genel kabul gören bir kavramdır. İleri evre endometriyoz ve subfertilite ilişkisi net kurulabilirken, erken evre endometriyoz için sebep-sonuç ilişkisi bu kadar açık değildir. Endometriyoz ile subfertilite arasındaki sebep-sonuç ilişkisini açıklamak için yapılan ilginç oosit donasyon modellerinde sorumlu oosit gibi görünmesine karşın endometriyumun sorunsuz olmadığı bir gerçektir. Bununla birlikte donör oosit modelleri bu birlikteliği açıklamak için ideal bir model değildir. Çünkü donör oosit modelleri kohort açısından incelendiğinde ileri yaş ve prematür over yetmezliği olan gruptur ve bunlardan elde edilen sonuçlar tümüyle endometriyoz gruplarına uygulanamaz. Başarılı bir gebeliğin olmazsa olmazı olan implantasyon oldukça kompleks bir olaylar zinciridir. İmplantasyon başarısızlığının altta yatan biyomoleküler mekanizmaları çözüldükçe endometriyozda implantasyon sorunları daha anlaşılır hale gelmektedir. Son zamanlardaki çok sayıda genomik bazlı mikro dizilim çalışmalarına karşın ideal endometrial reseptivite belirteci henüz mevcut değildir. Endometrial reseptivite probleminin altta yatan fizyopatolojisinin çözülmesi hem tekrarlayan implantasyon başarısızlıklarında hem de açıklanamayan subfertilite yönetiminde yeni ufuklar açacaktır.

Anahtar Kelimeler: Embriyo implantasyonu; endometriyoz; gebelik; üreme teknikleri, yardımcı

ABSTRACT Endometriosis is a chronic estrogen-dependent inflammatory disease. Endometriosis can be detected in approximately 7% of women in reproductive period, 70% in the group with chronic pelvic pain unresponsive to oral contraceptives and approximately 50% of subfertile women. It is difficult to give a precise incidence for the entire population as because an invasive laparoscopic procedure is required for the accurate diagnosis. A clear relationship has been established between advanced endometriosis and subfertility. However, it remains unclear whether early stage endometriosis is associated with subfertility. Although studies performed using oocyte donation models suggested that oocytes were responsible for this effect, it is clear that the endometrium is affected in patients with endometriosis. The implantation which is necessary for succesful pregnancy is a complex chain of events. When oocyte donor models were examined for cohort, it is seen that patients in the advanced age and with premature ovarian failure generates this group, and the results obtained from them entirely not applicable to the endometriosis group. A clear understanding of the biomolecular mechanisms that underlie implantation failure will facilitate the study of implantation problems in patients with endometriosis. Despite so many recent genomic microarray-based studies, ideal endometrial receptivity markers are not yet available. New horizons will be open for managing recurrent implantation failure and unexplained subfertility by solving the underlying pathophysiology of the problem of endometrial receptivity.

Key Words: Embryo implantation; endometriosis; pregnancy; reproductive techniques, assisted

doi: 10.5336/gynobstet.2013-38162

Copyright © 2015 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2015;25(2):111-6

Endometriyoz, canlı endometriyum ve stromanın endometriyal kavitenin dışında yerleşmesi olarak tanımlanır. Tanıda laparoskopik vizüalizasyon gerekli olduğu için endometriyozun gerçek prevalansını belirlemek güçtür. Ancak fertil popülasyonu temsilen tüp ligasyonu amaçlı laparoskopi yapılan olgularda prevalans %1-7, subfertilite nedeniyle laparoskopi uygulananlarda ise prevalans %9-50 olarak bildirilmiştir.¹ Başka bir deyişle endometriyoz tanısı alan olguların yaklaşık yarısı subfertildir. Subfertil kadınlarda endometriyoz fertil kadınlara göre altı ila sekiz kat daha fazladır.²

Embriyo implantasyonu, başarılı bir gebelik için önemli bir adımdır. İmplantasyon başarısı için embriyo kalitesi belirleyici olmasına rağmen endometriyal reseptivite başarılı bir gebelikte anahtar rol oynar. Endometriyal reseptivitenin disfonksiyonu subfertilite gelişimine neden olabilir.³ İmplantasyon başarısızlığının kesin mekanizması hâlâ tam olarak anlaşılamamıştır.

Bu derlemede, endometriyal reseptivitenin moleküler ve morfolojik markerları, endometriyal reseptivitenin implantasyon mekanizmasındaki rolü ve subfertilite ile ilişkisi, endometriyozda implantasyon başarısızlığının fizyopatolojisi için önerilen mekanizmalar özetlenmiştir.

ENDOMETRİYOZ VE SUBFERTİLİTE

Endometriyoz ile subfertilite birlikteliği net olmasına karşın özellikle erken evre endometriyoz ile subfertilite arasındaki biyolojik mekanizma belirsiz ve tartışmalı olarak süregelmektedir. Society for Assisted Reproductive Technologies (SART) verilerine göre endometriyoz nedeniyle yardımla üreme teknikleri (YÜT) uygulanan grup ile tubal faktör ve erkek faktörü nedeniyle YÜT uygulanan hastaların YÜT başarı oranlarının benzer olduğu bildirilmiştir.⁴ Ancak bu raporda hem endometriyoz prevalansı olduğundan düşük gösterilmiş hem de endometriyoz evreleri için ayrı ayrı analiz yapılmamıştır. Tubal faktör ile erken ve ileri evre endometriyoz hastalarının YÜT sonuçlarının karşılaştırıldığı geniş bir meta-analizde ileri evre endometriyoz olgularında YÜT başarı oranlarının [(OR):

0,60; %95, (GA), 0,42-0,87] kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gösterilmiştir.⁵ Opoien ve ark. tarafından yakın zamanda yapılan bir çalışmada benzer sonuçlar bildirilmiştir.⁶

ERKEN EVRE ENDOMETRİYOZ İLE SUBFERTİLİTE İLİŞKİSİ

Erken evre endometriyoz ile subfertilite arasındaki ilişki ve altta yatan biyolojik mekanizmalar ileri evre endometriyoz kadar net olmasa da YÜT ile yapılan çalışmalarda bu grup hastalarda tubal faktöre göre daha düşük fertilizasyon ve daha düşük implantasyon oranları olduğu gösterilmiştir [(RR)=0,93, (%95 GA) 0,87-0,99, p=0,03] (Tablo 1, 2).⁷ Endometriyozlu hastalardaki bu düşük başarı oranları daha önce yapılan çalışmaların sonuçlarıyla paraleldir.^{8,9} Bununla beraber erken evre endometriyozun fertilite üzerindeki olumsuz etkisi oosit üzerinden mi yoksa endometriyum üzerinden mi olduğu tartışmalıdır.

İMPLANTASYON

İmplantasyon, endometriyumun gelişen canlı embriyoyu başarılı bir gebelikle sonuçlanacak şekilde kabul edip uygun ortam sağlaması olarak tanımlanabilir. İmplantasyon için en kritik basamak endometriyal reseptivitedir. İnsan embriyosu her türlü dokuya implante olabilirken, endometriyuma sınırlı bir zaman içerisinde implante olabilir. Bu sı-

TABLO 1: Evre 1-2 endometriyozda implantasyon oranları.

Çalışma	Endometriyoz		Kontrol		RR M-H, %95 GA
	Olgu	Toplam	Olgu	Toplam	
Evre I/II					
Arci 1996	5	180	54	683	0,35 (0,14-0,87)
Bükülmez 2001	15	90	279	2145	1,28 (0,80-2,06)
Kuroda 2009	4	9	7	23	1,46 (0,56-3,80)
Nejad 2009	14	98	19	159	1,20 (0,63-2,27)
Omland 2006	25	67	21	80	1,42 (0,88-2,30)
Pelicer 1998	0	5	6	38	0,50 (0,03-7,78)
Simon 1994	3	43	44	329	0,52 (0,17-1,61)
Lin 2012	31	128	3005	8293	0,67 (0,49-0,91)
Subtotal (%95 GA)		620		11750	0,83 (0,68-1,01)

Heterojenite: Chi² 16,78; df=7 (p=0,02); I²=%58,
Genel etki testi Z: 1,83 (p=0,07).

TABLO 2: Evre 3-4 endometriyozda implantasyon oranları.

Çalışma	Endometriyoz		Kontrol		RR M-H, %95 GA
	Olgu	Toplam	Olgu	Toplam	
Evre III/IV					
Arcı 1996	7	128	54	683	0,69 (0,32-1,49)
Bükülmez 2001	8	74	229	2145	0,83 (0,43-1,61)
Diaz 2000	15	101	22	137	0,92 (0,51-1,69)
Kuroda 2009	6	20	7	23	0,99 (0,40-2,45)
Nejad 2009	13	131	19	159	0,83 (0,43-1,62)
Pelicer 1998	8	26	6	38	1,95 (0,77-4,96)
Simon 1994	13	232	44	329	0,42 (0,23-0,76)
Lin 2012	63	211	3005	8293	0,82 (0,67-1,02)
Subtotal (%95 GA)		923		1807	0,79[0,67,0,93]

Heterojenite: χ^2 8,73, $df=7$ ($p=0,27$); $I^2=20$,
Genel etki testi Z: 2,77 ($p=0,06$).

nırlı süre dört-beş gün olup, düzenli menstrüel siklusları olan bir kadında ortalama 20-24. günler arasındaki zaman dilimidir. Başka bir deyimle endometriyum ovülasyonu takiben altıncı-dokuzuncu günlerde reseptiftir.

İMPLANTASYONUN EVRELERİ

İmplantasyon gelişen embriyonun dönemine göre birkaç farklı evrede incelenebilir. Canlı blastokist endometriyal kaviteye ulaştığında temel implantasyon süreci apozisyon ile başlar. Bu evre luminal epitel ile blastokist arasındaki gevşek bir bağlanma süreci olup, endometriyal yıkama işlemine duyarlıdır. Bu dönemi daha sıkı bağlanma süreci olan adezyon dönemi takip eder ve bu dönem endometriyal yıkama işlemine dirençlidir. Bu ardışık iki dönem kısa bir süreçtir ve bu süreci embriyonun epitelyal invazyonu takip eder. Yaklaşık ovülasyondan 11 ila 12 gün sonra primer villus oluşumuyla tamamlanır.

ERKEN GEBELİK KAYBI

Embriyo ve gebelik kaybının yaklaşık %30'u implantasyon öncesi dönemde, %30'u erken gebelik döneminde ve %10'u da klinik gebelik tanısı konduktan sonra meydana gelebilir.^{10,11} Başarılı bir implantasyon için olmazsa olmaz faktörler reseptif bir endometriyum, canlı bir blastokist ve endometriyum ile blastokist arasındaki uyumlu iletişimdir.

ENDOMETRİYOZ VE İMPLANTASYON BAŞARISIZLIĞI

Endometriyozlu kadınlarda endometriyozu olmayan kadınlara göre klinik gebelik ve implantasyon oranları belirgin olarak daha kötüdür.^{5,9,12,13} Endometriyozlu hastalarda YÜT'te kötü sonuçlar alınmasından sorumlu olabilecek faktörler toplanan oosit sayısının az olması, düşük pik E2 seviyesi, düşük fertilizasyon oranları, düşük gebelik oranları ve düşük implantasyon oranlarıdır.⁸

Endometriyoz olgularında implantasyon başarısızlığının altında yatan neden düşük embriyo kalitesi, disfonksiyonel endometriyum ya da embriyo-endometriyum arasındaki sinyal iletim bozukluğu olabilir. Oosit kaynaklı faktörlerin dışlanması için donör oosit çalışmaları ilginç bir model oluşturur.

DONÖR OOSİT MODELİ

Ovum donasyonu ile yapılan YÜT çalışmaları, farklı sonuçların elde edildiği olgu gruplarında retrospektif olarak endometriyoz prevalansının değerlendirilmesi veya aynı vericiden alınan oositlerin endometriyozlu olan/olmayan gruplara dağıtıldığı prospektif olgu-kontrol çalışmaları biçimindedir. Retrospektif çalışmalarda endometriyozlu hastalardan elde edilen oositlerde daha düşük implantasyon oranı dikkati çekerken, farklı sonuçlar karşılaştırıldığında alıcıdaki endometriyoz sıklığı açısından fark bulunamamıştır.^{9,14,15} Prospektif çalışmalarda ise alıcıda endometriyozun olup olmaması gebelik oranlarını, implantasyon oranlarını, canlı doğum oranlarını etkilememiş gibi görünmektedir.^{16,17} Bununla beraber donör oosit modellerinde endometriyozlu olgularda ötopik endometriyumun sorunsuz olduğuna dair çıkarım yanıltıcı olabilir. Çünkü oosit donasyon modelleri endometriyozda oositi değerlendirmek için ilginç bir model olmasına karşın ideal bir metot değildir. Buradaki bütün alıcılar GnRH analoglarıyla down regülasyon yapılmış ve E2 ve progesteronla da hazırlanmış ileri yaş grubu hastalardır. Endometriyozlu hastaların ötopik endometriyal hücrelerinin GnRH analogla muamele edilmiş in vitro kültür ortamında düşük olan apoptotik hızlarının normale ulaştığı saptanmıştır.¹⁸ Bu bulgu endometriyozlu

hastaların ovaryan stimülasyon öncesi uzun süreli GnRH analogu kullanması sonucunda implantasyon oranı, devam eden gebelik oranı ve canlı doğum oranlarının daha yüksek olması ile desteklenmiştir.^{19,20} Üstelik bu iyileşme toplanan oosit sayısı, fertilizasyon oranı ve transfer edilen embriyo sayısından bağımsızdır.^{21,22} Ayrıca alıcılar daha çok düşük over rezervine sahip olmaları nedeniyle endometriyozla ilişkili subfertilite için model olmanın uzaktır ve tüm endometriyoz popülasyonunu temsil etmezler. Bu nedenle endometriyozla ilişkili subfertil genç kadınlarda implantasyon ve gebelik oranlarını değerlendirmek için geçerli bir model değildir. Dolayısıyla endometriyozla ilişkili subfertilitede endometriyumun beraatı için kanıtlar yeterli değildir.

ENDOMETRİYOZ VE ÖTOPIK ENDOMETRİYUM

Endometriyozlu kadınların ötopik endometriyumları birkaç yönden defektiftir. Endometriyumun disfonksiyonel olmasından ve hastalığın etiyopatogenezinden, progesteron direncinin artmış olması ve östrojen dominant mikroçevre sorumludur. Progesteron uterin epitel hücrelerinde östrojenin neden olduğu proliferatif etkiyi inhibe etmesinin yanı sıra stromal hücre proliferasyonunu artırarak, desidua-lizasyona neden olarak ve genomik etkisiyle bazı adezyon moleküllerinin ortaya çıkmasını sağlayarak uterin reseptiviteyi artırır ve embriyonun tutunmasına uygun ortam sağlar. Östrojen reseptöründe normalde implantasyon penceresi döneminde down-regülasyon beklenir. Ancak artmış progesteron direnci nedeniyle bu dönemde östrojen reseptöründe artış ve östrojen ağırlıklı bir ortam oluşur. Bu da blastokistin implantasyonu için uygun değildir.²³

ENDOMETRİYOZ VE İMPLANTASYON BİYOMARKERLARI

Son 20 yılda genomik çalışmalarda son derece dikkat çeker bir artış saptanmış ve öngörülme-yen miktarda veri toplanmıştır.²⁴ Tanımlanmış 1453 gen çifti implantasyondan sorumlu tutulurken, bunlardan 200'e yakını oldukça önemli fonksiyona sahiptir. Ancak bu genlerin her birinin eksprese ettiği tek bir biyomarker, implantasyonun biyomekanizmasını açıklamada yeterli değildir. Çünkü implan-

tasyon kompleks bir fizyopatolojiye sahiptir ve bir genin eksprese ettiği proteinde azalma bir başka genin eksprese ettiği proteinde artış ile kompanse edilir.²⁴

HOX GENİ

Hox geni endometriyal büyüme, diferansiyasyon ve reseptivite için esastır. Hem Hoxa 10 hem de Hoxa 11 messenger RNA insan endometriyum ve stromasında eksprese edilir. Bu ekspresyon özellikle orta ve geç sekretuar fazda implantasyon penceresine uyan dönemde daha fazladır. Bunun sonucunda integrinler ve IGFBP1 gibi bazı mediyatörlerin regülasyonu sağlanır. Ancak hem Hoxa 10 hem de Hoxa 11 geninin endometriyozlu kadınlarda fertil kadınlara göre daha düşük oranda eksprese edildiği saptanmıştır.²⁵ HOX geni regülasyonu ile eksprese edilen L-selektin, blastokistin gevşek tutulma sürecinde anahtar rol oynar.²⁶⁻²⁸

HOX geni ekspresyonundaki problemler endometriyum-embriyo arasındaki gevşek bağlanma sürecini etkileyebilir. İntegrinler ise luminal epitelin apikal bölgesinde implantasyon penceresinin açılış döneminde saptanır.²⁹⁻³² Endometriyozlu ve subfertil kadınların çoğunda bu dönemde özellikle $\alpha\beta 3$ integrin gösterilememiştir. Bu yokluk ayrıca YÜT esnasında görülen implantasyon başarısızlığı ile de birliktedir.^{23,33}

LÖSEMİ İNHİBE EDİCİ FAKTÖR VE İNTERLÖKİN 11

İmplantasyon için kritik markerler olan Lösemi İnhibe Edici Faktör (LIF) ve interlökin-11 (IL-11)'in hem subfertil kadınlarda hem de endometriyozlu hastalarda azaldığı gösterilmiştir.^{23,34-36} Bunun dışında endometriyozlu hastalarda implantasyon biyomarkerlarından osteopontinin geç sekretuar fazda azalması, apolipoprotein E ve apolipoprotein A1'in sekretuar fazda artmış olması muhtemel implantasyon sorunlarına yol açabilir.³⁷⁻³⁹

ENDOMETRİYOZ VE İMPLANTASYON

Ötopik endometriyumdaki implantasyon sorunlarına yol açabilecek bir başka potansiyel mekanizma ise inflamatuvar değişikliklerdir. Endometriyum-

daki nitrik oksit artışı, T regülatör hücre azalması, endometriyozdaki siklooksijenaz 2 (COX2) ekspresyonunda artış, makrofaj infiltrasyonundaki artış ve IL-6 ve IL-8 gibi sitokinlerin artışı olası mekanizmalar arasında sayılabilir.⁴⁰⁻⁴⁹ Burada inflamasyon ve immünolojik işleyiş içiçe geçmiştir. Monosit kökenli lökositler ve doğal öldürücü hücreleri tüm endometriyal hücrelerin %20-40'ını oluştururlar. Endometriyumdaki bu geniş hücre tipi trafiği endometriyal reseptivitenin sağlanmasında kritik rol oynayabilir.²³ Sonuç olarak; endometriyozda kötü YÜT sonuçlarında en önemli

sebepler oosit gibi görünürken endometriyal reseptivite disfonksiyonu onu izleyen ikinci önemli sebep olarak görünmektedir. Ancak; ötopik endometriyumun endometriyozda nasıl disfonksiyone olduğu tam olarak aydınlatılamamıştır. Son zamanlardaki çok sayıda genomik bazlı mikrodizilim çalışmalarına karşın ideal endometriyal reseptivite belirteci henüz yoktur. Endometriyal reseptivite probleminin altta yatan fizyopatolojisinin çözülmesi hem tekrarlayan implantasyon başarısızlıklarında hem de açıklanamayan subfertilite yönetiminde yeni ufuklar açacaktır.

KAYNAKLAR

1. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Marshall LM, Hunter DJ. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *Am J Epidemiol* 2004; 160(8):784-96.
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012;98(3):591-8.
3. Cakmak H, Taylor HS. Implantation failure: molecular mechanisms and clinical treatment. *Hum Reprod Update* 2011;17(2):242-53.
4. Practice committee of the American Society of Reproductive Medicine (ASRM). SART latest clinical outcomes data: 58,727 children born from 2010 ART procedures. *ASRM Bulletin* 2012;14(9).
5. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002;77(6):1148-55.
6. Opøien HK, Fedorcsak P, Omland AK, Abyholm T, Bjercke S, Ertzeid G, et al. In vitro fertilization is a successful treatment in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 2012;97(4):912-8.
7. Harb HM, Gallos ID, Chu J, Harb M, Coomarasamy A. The effect of endometriosis on in vitro fertilisation outcome: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2013; 120(11):1308-20.
8. Arici A, Oral E, Bukulmez O, Duleba A, Olive DL, Jones EE. The effect of endometriosis on implantation: results from the Yale University in vitro fertilization and embryo transfer program. *Fertil Steril* 1996;65(3):603-7.
9. Simón C, Gutiérrez A, Vidal A, de los Santos MJ, Tarín JJ, Remohí J, et al. Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: results from in-vitro fertilization and oocyte donation. *Hum Reprod* 1994;9(4):725-9.
10. Blohm F, Fridén B, Milsom I. A prospective longitudinal population-based study of clinical miscarriage in an urban Swedish population. *BJOG* 2008;115(2):176-82; discussion 183.
11. Macklon NS, Geraedts JP, Fauser BC. Conception to ongoing pregnancy: the 'black box' of early pregnancy loss. *Hum Reprod Update* 2002;8(4):333-43.
12. Kuivasaari P, Hippeläinen M, Anttila M, Heinonen S. Effect of endometriosis on IVF/ICSI outcome: stage III/IV endometriosis worsens cumulative pregnancy and live-born rates. *Hum Reprod* 2005;20(11):3130-5.
13. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, et al.;ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development Group. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20(10):2698-704.
14. Garcia-Velasco JA, Isaza V, Caligara C, Pellicer A, Remohí J, Simón C. Factors that determine discordant outcome from shared oocytes. *Fertil Steril* 2003;80(1):54-60.
15. Bodri D, Colodron M, Vidal R, Galindo A, Durban M, Coll O. Prognostic factors in oocyte donation: an analysis through egg-sharing recipient pairs showing a discordant outcome. *Fertil Steril* 2007;88(6):1548-53.
16. Díaz I, Navarro J, Blasco L, Simón C, Pellicer A, Remohí J. Impact of stage III-IV endometriosis on recipients of sibling oocytes: matched case-control study. *Fertil Steril* 2000; 74(1):31-4.
17. Pellicer A, Oliveira N, Gutierrez A, Remohí J, Simon C. Implantation in endometriosis: Lessons learned from IVF and oocyte donation. In: Spinola P, Coutinho EM, eds. *Progress in Endometriosis*. Casterton-Hil, United Kingdom: Parthenon Publishing Group; 1994. p.177-83.
18. Imai A, Takagi A, Tamaya T. Gonadotropin-releasing hormone analog repairs reduced endometrial cell apoptosis in endometriosis in vitro. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(5):1142-6.
19. Surrey ES, Silverberg KM, Surrey MW, Schoolcraft WB. Effect of prolonged gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2002;78(4):699-704.
20. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD004635.
21. Cunha-Filho JS, Gross JL, Bastos de Souza CA, Lemos NA, Giugliani C, Freitas F, et al. Physiopathological aspects of corpus luteum defect in infertile patients with mild/minimal endometriosis. *J Assist Reprod Genet* 2003; 20(3):117-21.
22. Ayers JW, Birenbaum DL, Menon KM. Luteal phase dysfunction in endometriosis: elevated progesterone levels in peripheral and ovarian veins during the follicular phase. *Fertil Steril* 1987;47(6):925-9.
23. Lessey BA, Lebovic DI, Taylor RN. Eutopic endometrium in women with endometriosis: ground zero for the study of implantation defects. *Semin Reprod Med* 2013;31(2):109-24.
24. Zhang D, Sun C, Ma C, Dai H, Zhang W. Data mining of spatial-temporal expression of genes in the human endometrium during the window of implantation. *Reprod Sci* 2012; 19(10):1085-98.

25. Taylor HS, Bagot C, Kardana A, Olive D, Arici A. HOX gene expression is altered in the endometrium of women with endometriosis. *Hum Reprod* 1999;14(5):1328-31.
26. Genbacev OD, Prakobphol A, Foulk RA, Kr-tolica AR, Ilic D, Singer MS, et al. Trophoblast L-selectin-mediated adhesion at the maternal-fetal interface. *Science* 2003;299(5605):405-8.
27. Luscinskas FW, Kansas GS, Ding H, Pizcueta P, Schleiffenbaum BE, Tedder TF, et al. Monocyte rolling, arrest and spreading on IL-4-activated vascular endothelium under flow is mediated via sequential action of L-selectin, beta 1-integrins, and beta 2-integrins. *J Cell Biol* 1994;125(6):1417-27.
28. Johnston B, Issekutz TB, Kubers P. The alpha 4-integrin supports leukocyte rolling and adhesion in chronically inflamed postcapillary venules in vivo. *J Exp Med* 1996;183(5):1995-2006.
29. Illera MJ, Cullinan E, Gui Y, Yuan L, Beyler SA, Lessey BA. Blockade of the alpha (v)beta(3) integrin adversely affects implantation in the mouse. *Biol Reprod* 2000;62(5): 1285-90.
30. Illera MJ, Lorenzo PL, Gui YT, Beyler SA, Aparao KB, Lessey BA. A role for alphavbeta3 integrin during implantation in the rabbit model. *Biol Reprod* 2003;68(3):766-71.
31. Lessey BA. Implantation defects in infertile women with endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002;955:265-80; discussion 293-5,396-406.
32. Lessey BA, Castelbaum AJ, Sawin SW, Buck CA, Schinnar R, Bilker W, et al. Aberrant integrin expression in the endometrium of women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79(2):643-9.
33. Miller PB, Parnell BA, Bushnell G, Tallman N, Forstein DA, Higdon HL 3rd, et al. Endometrial receptivity defects during IVF cycles with and without letrozole. *Hum Reprod* 2012; 27(3):881-8.
34. Dimitriadis E, Stoikos C, Stafford-Bell M, Clark I, Paiva P, Kovacs G, et al. Interleukin-11, IL-11 receptor alpha and leukemia inhibitory factor are dysregulated in endometrium of infertile women with endometriosis during the implantation window. *J Reprod Immunol* 2006;69(1): 53-64.
35. Mikolajczyk M, Wirstlein P, Skrzypczak J. Leukaemia inhibitory factor and interleukin 11 levels in uterine flushings of infertile patients with endometriosis. *Hum Reprod* 2006;21(12): 3054-8.
36. Alizadeh Z, Shokrzadeh N, Saidijam M, Sanoee MF. Semi-quantitative analysis of HOXA11, leukemia inhibitory factor and basic transcriptional element binding protein 1 mRNA expression in the mid-secretory endometrium of patients with endometriosis. *Iran Biomed J* 2011;15(3):66-72.
37. Wei Q, St Clair JB, Fu T, Stratton P, Nieman LK. Reduced expression of biomarkers associated with the implantation window in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2009;91(5): 1686-91.
38. Sundqvist J, Andersson KL, Scarselli G, Gemzell-Danielsson K, Lalitkumar PG. Expression of adhesion, attachment and invasion markers in eutopic and ectopic endometrium: a link to the aetiology of endometriosis. *Hum Reprod* 2012;27(9):2737-46.
39. Brosens JJ, Hodgetts A, Feroze-Zaidi F, Sherwin JR, Fusi L, Salker MS, et al. Proteomic analysis of endometrium from fertile and infertile patients suggests a role for apolipoprotein A-I in embryo implantation failure and endometriosis. *Mol Hum Reprod* 2010;16(4): 273-85.
40. Wu MY, Chao KH, Yang JH, Lee TH, Yang YS, Ho HN. Nitric oxide synthesis is increased in the endometrial tissue of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2003;18(12):2668-71.
41. Khorram O, Lessey BA. Alterations in expression of endometrial endothelial nitric oxide synthase and alpha(v)beta(3) integrin in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 78(4):860-4.
42. Braundmeier AG, Dayger CA, Mehrotra P, Belton RJ Jr, Nowak RA. EMMPRIN is secreted by human uterine epithelial cells in microvesicles and stimulates metalloproteinase production by human uterine fibroblast cells. *Reprod Sci* 2012;19(12):1292-301.
43. Hirata T, Osuga Y, Takamura M, Saito A, Hasegawa A, Koga K, et al. Interleukin-17F increases the secretion of interleukin-8 and the expression of cyclooxygenase 2 in endometriosis. *Fertil Steril* 2011;96(1):113-7.
44. Cho S, Park SH, Choi YS, Seo SK, Kim HY, Park KH, et al. Expression of cyclooxygenase-2 in eutopic endometrium and ovarian endometriotic tissue in women with severe endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2010; 69(2):93-100.
45. Ota H, Igarashi S, Sasaki M, Tanaka T. Distribution of cyclooxygenase-2 in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod* 2001;16(3):561-6.
46. Zhang H, Zhao X, Liu S, Li J, Wen Z, Li M. 17betaE2 promotes cell proliferation in endometriosis by decreasing PTEN via NFkappaB-dependent pathway. *Mol Cell Endocrinol* 2010;317(1-2):31-43.
47. Khan KN, Masuzaki H, Fujishita A, Kitajima M, Sekine I, Ishimaru T. Differential macrophage infiltration in early and advanced endometriosis and adjacent peritoneum. *Fertil Steril* 2004;81(3):652-61.
48. Ulukus M, Ulukus EC, Tavmergen Goker EN, Tavmergen E, Zheng W, Arici A. Expression of interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein 1 in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2009;91(3):687-93.
49. Tseng JF, Ryan IP, Milam TD, Murai JT, Schriock ED, Landers DV, et al. Interleukin-6 secretion in vitro is up-regulated in ectopic and eutopic endometrial stromal cells from women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(3):1118-22.