

شکست مکرر لانه‌گزینی: مروری بر علل احتمالی و روشهای تشخیصی و درمانی موجود

سعید زارعی^{۱،۲} (M.D.)، سیده سهیلا عارفی^{۱،۳} (M.D.)، امیر حسن زرنانی^{۳،۴،۵} (D.M.T., Ph.D.)، افسانه محمدزاده^۲ (M.D.)، معرفت غفاری نوین^۳ (M.D., Ph.D.)، محمود جدی تهرانی^۱ (Ph.D.)

- ۱- مرکز تحقیقات آنتی‌بادی منوکلونال، پژوهشکده فن‌آوری‌های نوین علوم پزشکی جهاددانشگاهی-ابن‌سینا، تهران، ایران.
- ۲- بخش ایمنولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی شیراز، شیراز، ایران.
- ۳- مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی تولیدمثل، پژوهشکده فن‌آوری‌های نوین علوم پزشکی جهاددانشگاهی-ابن‌سینا، تهران، ایران.
- ۴- گروه ایمنولوژی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
- ۵- مرکز تحقیقات نانوتکنولوژی زیستی، پژوهشکده فن‌آوری‌های نوین علوم پزشکی جهاددانشگاهی-ابن‌سینا، تهران، ایران.

چکیده

با وجود تحقیقات بسیاری که در زمینه باروری و لقاح آزمایشگاهی صورت گرفته است؛ بیش از نیمی از جنین‌های منتقل‌شده در سیکل‌های لقاح آزمایشگاهی و میکرواینجکشن (IVF/ICSI) لانه‌گزینی پیدا نمی‌کنند. دلایل شکست مکرر در لانه‌گزینی شامل کاهش پذیرش اندومتر، نقص رشد جنین و یا عوامل چندگانه می‌باشد. از اختلالات رحمی، اندومتر نازک، تغییر در بروز مولکول‌های چسبان و عوامل ایمنولوژی باعث کاهش پذیرندگی اندومتر می‌شوند؛ در حالیکه اختلالات ژنتیکی در مرد و یا زن، شامل اختلالات کروموزومی اسپرم و تخمک، آنوپلویدی جنین و نیز سخت‌شدگی زونا پلوسیدا از علل جنینی عدم لانه‌گزینی می‌باشند؛ همچنین در وضعیت‌های بالینی مانند اندومتريوز، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و هیدروسالپنکس به دلیل اشکال توأم در کیفیت تخمک و اندومتر، کاهش لانه‌گزینی به دنبال انتقال جنین روی می‌دهد. در این مقاله پس از مرور علل احتمالی و روش‌های مختلف ارزیابی بیماران با سابقه عدم لانه‌گزینی پس از IVF/ICSI مکرر، در مورد درمان‌های پیشنهاد شده در این باب از جمله تحریک اندومتر، هیستروسکوپی، میومکتومی، ایمونومدولاتورها، تشخیص ژنتیکی پیش از لانه‌گزینی جنین (PGD)، کمک به خارج شدن جنین از پوسته زونا (Assisted hatching)، انتقال تخم به داخل لوله فالوپ (ZIFT)، کشت همزمان جنین با سایر سلولها (Co-cultures)، انتقال جنین در مرحله بلاستوسیست، سالپنژکتومی در موارد هیدروسالپنکس و غیره بحث شده است.

کلید واژگان: شکست مکرر لانه‌گزینی، انتقال جنین، IVF/ICSI.

مسئول مکاتبه: دکتر محمود جدی تهرانی، گروه ایمنولوژی تولید مثل، مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی تولید مثل، پژوهشکده فن‌آوری‌های نوین علوم پزشکی جهاد دانشگاهی-ابن‌سینا، تهران، ایران.

پست الکترونیک: mahjed@avicenna.ac.ir

زمینه و هدف

علیرغم پیشرفت‌های زیادی که در زمینه روش‌های کمک باروری (ART)^۱ به وقوع پیوسته است؛ اما هنوز هم میزان لانه‌گزینی پس از انتقال جنین افزایش چندانی نیافته است. تخمین زده می‌شود که ۸۵٪ جنین‌های ناشی از روش‌های کمک باروری پس از انتقال لانه‌گزینی پیدا نمی‌کنند (۱). فرآیندهایی که منجر به کاهش لانه‌گزینی می‌شود به طور کامل شناخته نشده است؛ اما می‌توان آنرا به تکنیک انتقال جنین، پذیرندگی اندومتر و قدرت جنین برای تهاجم به اندومتر مربوط دانست.

سن یکی از عوامل مؤثر در موفقیت ART می‌باشد و تاثیر نامطلوب افزایش سن تقویمی زن روی نتیجه درمان ART در بسیاری از مطالعات دیده شده است (۲-۴).

از نظر تعریف، عدم وقوع حاملگی به دنبال حداقل ۲ بار انتقال جنین که در هر بار حداقل ۲ جنین با مرفولوژی و تقسیمات خوب منتقل گردد، به عنوان شکست مکرر در لانه‌گزینی (RIF)^۲ مطرح شده است (۵-۸). امروزه با گرایشی که به انتقال ۱ یا ۲ جنین (در هر بار انتقال) به داخل رحم وجود دارد، این تعریف در هاله‌ای از ابهام می‌باشد. در حال حاضر عدم وقوع حاملگی به دنبال ۲ دوره لقاح (IVF-ICSI/ET) با انتقال ۲ جنین مناسب به عنوان شکست مکرر لانه‌گزینی (RIF) تعریف می‌گردد (۸-۱۰). عدم وقوع حاملگی پس از انتقال جنین، به دلایل مختلفی ایجاد می‌شود. این علل به‌طور کلی به نقص جنینی، کاهش پذیرش اندومتر و یا هر دو مرتبط می‌باشد (۱۱).

در این مقاله مروری، پس از بررسی علل احتمالی شکست مکرر در لانه‌گزینی یا RIF، به روش‌های

درمانی مطرح جهت افزایش پذیرش اندومتر و لانه‌گزینی جنین اشاره خواهد شد.

نقص در رشد جنین: نقص کروموزومی مرد و یا زن، اسپرم، تخمک یا جنین حاصله، از علل RIF با منشأ جنینی می‌باشند. نقص کروموزومی زنان مثل ترانس لوکاسیون متعادل (بالانس)، موزائیسیم، معکوس شدن، حذف و شکست کروموزومی به‌خصوص در ناحیه سانترومر در زنان جوان با RIF دیده شده است (۵،۱۲). در افراد با سابقه RIF با کاریوتیپ طبیعی، مواردی از نقص کروموزومی اسپرم مشاهده شده است (۱۳).

استفاده از روش FISH^۳ برای کروموزم‌های ۲۲، ۲۱، ۱۸، ۱۶، ۱۳، X و Y روی بلاستومرهای جدا شده از جنین‌های حاصل از IVF/ICSI نشان داد که آنپلوئیدی در موارد RIF با شیوع بالاتری (۵۷-۵۴٪) نسبت به گروه کنترل (۳۶٪) دیده می‌شود (۱۴، ۱۵). Pagidas و همکاران نشان دادند که با استفاده از PGD^۴ در ۲۸٪ بیماران با سابقه RIF، جنین یوپلوئید جهت انتقال وجود ندارد که با پیش آگهی بدی همراه است. همچنین در ۷۲٪ موارد حداقل یک جنین یوپلوئید جهت انتقال وجود دارد که با حاملگی ۴۰٪ و لانه‌گزینی ۱۸٪ همراه خواهد بود (۱۶). Platteau و همکاران در بررسی خود غربالگری ژنتیکی پیش از لانه‌گزینی (PGS)^۵ در بیماران با سابقه RIF را مفید دانسته‌اند (۱۷). Voullaire و همکاران با روش CGH^۶ و بررسی بلاستومر جدا شده از جنین نشان دادند که از مجموع ۱۲۶ جنین تحت بررسی در ۲۰ خانم با سابقه RIF، ۷۶ مورد (۶۰٪) دچار نقص ژنتیکی بودند (۱۸).

مطالعاتی هم به رابطه کیفیت DNA اسپرم (۱۹، ۲۰) و پرونوکلئوس پدری و مادری (۲۱)، روی شانس موفقیت

3- Fluorescence In-Situ Hybridization

4- Preimplantation Genetic Diagnosis

5- Pre-implantation Genetic Screening

2- Comparative Genomic Hybridization

1- Assisted Reproductive Technology

2- Repeated Implantation Failure

ژن‌های ایجاد کننده مولکول‌های چسبان^۵ در لانه‌گزینی نقش دارند (۳۴).

مواردی از RIF را می‌توان به فعالیت سایتوکاینها و یا نقش تنظیم موضعی آنها مرتبط دانست. این موارد شامل افزایش بروز VEGF^۶ و گیرنده آن، VEGF-R، در فاز میدلوتال در بیماران مبتلا به RIF (۳۵)، افزایش سلول‌های NK در اندومتر، نامتناسب بودن میزان اینترلوکین‌های IL18، IL12، IL15 (۳۶)، افزایش IL1-β و کاهش اینتر فرون گاما (IFNγ) و IL10 (۳۷) می‌باشند. سطح بالای mRNA آروماتاز P450 (۳۸)، تغییر در بیان Pinopode (۳۹) و سطح بالای ماتریکس متالوپروتئینازها (MMP)^۷ (۳۷) به همراه RIF گزارش شده است.

ضخامت و طرح اندومتر یکی از عوامل مهم در موفقیت حاملگی در سیکل‌های ART می‌باشد. ضخامت اندومتر بیشتر از ۱/۵۹mm و یا ضخامت بیشتر از ۶/۹mm با شانس بالاتر حاملگی همراه است. سونوگرافی داپلر اندومتر و بررسی FI^۸، VI^۹، VFI^{۱۰} در روز تزریق HCG^{۱۱} می‌تواند در پیش‌بینی حاملگی پس از انتقال جنین کمک کند. در صورت افزایش Pulsatility index بیشتر از ۳ در زمان LH+3 تا LH+5 لانه‌گزینی وجود نخواهد داشت (۴۰). Piver نشان داد که اندومتر تیپ C و با ضخامت بیش از ۶mm با شانس بالای حاملگی همراه است. او همچنین نشان داد که بررسی ضخامت آندومتر با استفاده از MRI می‌تواند در پیش‌بینی موفقیت ART در بیماران RIF کمک کننده باشد (۴۱).

علاوه بر آن نشان داد شده است که وجود پاتولوژی‌هایی مانند پولیپ، هیپرپلازی، چسبندگی داخل رحمی و میوم ساب موکوس با اثر منفی روی لانه‌گزینی

IVF پرداخته‌اند. شکست کروموزومی در مراحل تقسیمات اولیه جنین به علل مختلفی از جمله عوامل سیتوپلاسمی یا موتاسیون در ژن‌های کنترل کننده تقسیم سلولی از دیگر علل شایع RIF می‌باشد؛ لذا مواردی که علیرغم مورفولوژی خوب جنین و رشد آن در مراحل اولیه دچار RIF شده‌اند، می‌تواند به علت نقایص کروموزومی یا شکست DNA در جنین باشد.

لایه زونا^۱ که در اطراف تخمک وجود دارد، بعد از باروری تخمک با اسپرم، دچار تغییرات مولکولی شده و به‌طور طبیعی باعث عدم ورود اسپرم‌های دیگر به تخمک و جلوگیری از پلی‌اسپرمی می‌شود. افزایش بیش از حد ضخامت زونا پلوسیدا منجر به کاهش پاره شدن^۲ طبیعی لایه زونا و متعاقب آن کاهش لانه‌گزینی می‌شود (۲۵-۲۲). بین سختی و کلفتی زونا پلوسیدا ارتباطی وجود ندارد و با طولانی شدن زمان کشت جنین از کلفتی زونا کاسته شده اما سخت‌تر می‌شود.

سخت شدن زونا می‌تواند در اثر سن بالا نیز اتفاق بیفتد (۲۶-۲۲). در واقع تنها کمتر از ۲۵٪ بلاستوسیست‌هایی که در محیط آزمایشگاهی رشد می‌کنند به علت سختی لایه اطراف آن قادر به هچینگ طبیعی هستند (۲۷). علاوه بر این در صورت سخت بودن زونا، برداشت این لایه با افزایش لانه‌گزینی همراه خواهد بود (۲۸، ۲۹).

کاهش پذیرش اندومتر: اندومتر انسان توسط هورمون‌های تخمدان کنترل می‌شود و این وضعیت وابسته به هورمون، طی فرآیندهایی، به بلاستوسیست اجازه اتصال به اندومتر و تهاجم را می‌دهد. بین روزهای LH+5 و LH+7، ژنهایی مانند گلیکولین (۳۰)، استئوپونین (۳۱)، IGFBP-3^۳ و اینتگرین‌هایی مانند αVβ3 (۳۲، ۳۳) بروز می‌کنند که این ژنها چه به عنوان ژن‌های متعادل کننده سیستم ایمنی^۴ و یا به عنوان

5- Adhesion molecules
6- Vascular Endothelial Growth Factor
7- Matrix Metalloproteinase
8- Flow Index
9- Vascularization Index
10- Vasculiarization Flow Index
11- Human Chorionic Gonadotropin

1- Zona pellucida
2- Hatching
3- Insulin Growth Factor Binding Protein-3
4- Immunomodulator

نظر وجود ندارد و برای اظهار نظر قطعی در این خصوص باید مطالعات بیشتری انجام شود.

Putowski و همکاران نشان دادند که آنتی‌بادی‌هائی مانند آنتی‌بادی ضد هسته، آنتی‌بادی ضد تیروئیدی، آنتی‌بادی ضد اسپرم، آنتی‌بادی ضد عضلات صاف و آنتی‌بادی ضد فسفولیپید با RIF همراهی دارد و این آنتی‌بادیها باید در این دسته از بیماران بررسی شوند (۵۲). Ulcova-Galova و همکاران ارتباط معنی‌داری بین حضور آنتی‌بادی ضد فسفولیپید و شکست مکرر در لانه‌گزینی یافتند (۵۳). اگرچه Stern و همکاران قبل از شناسایی اولین آنتی‌ژن واکنش دهنده با آنتی‌بادی ضد فسفولیپید در سال ۱۹۹۸ مشخص کردند که آنتی‌بادی بر علیه $\beta 2$ -glycoprotein-I با موارد شکست IVF مرتبط است (۵۴). Annexin-V نقش مهمی بر علیه انعقاد با واسطه فسفولیپید دارد و ممکن است برای تمایز تروفوبلاست لازم باشد. آنتی‌بادی بر علیه Annexin-V در زنان دچار RIF (۸/۳٪) بیشتر از موارد طبیعی (۱/۱٪) می‌باشد (۵۵). در ارتباط با افزایش تعداد سلول‌های NK⁺ در RIF مطالعات زیادی انجام شده است. Thum و همکاران نشان دادند که افزایش تعداد سلول‌های با مارکرهای CD69(+) CD16(+), در خون بیماران با کاهش لانه‌گزینی همراه است و در این بیماران در صورت حاملگی شانس سقط بالاتر خواهد بود (۵۶). رابطه بین میزان NK در محیط رحم و RIF در بسیاری از مطالعات پیشنهاد شده است؛ اگرچه Rai و همکاران ادعان داشتند که هنوز نمی‌توان آزمون سلول‌های NK را به عنوان تست روتین در موارد سقط مکرر و RIF پیشنهاد و براساس آن درمان اعمال نمود (۵۷).

بررسی آلهای HLA بین زوجین مبتلا به اختلال باروری، چه به صورت سقط مکرر و یا به صورت RIF از سالها پیش توسط Hasegawa و همکاران مطرح شد

همراه است و برداشت این ضایعات بوسیله هیستروسکوپی میزان حاملگی متعاقب انتقال جنین را در بیماران RIF افزایش می‌دهد (۴۲). Schiano و همکاران نشان دادند که در نیمی از بیماران مبتلا به RIF، اختلالات وابسته به هورمون مانند پولیپ، هیپرپلازی و میوم دیده می‌شود (۴۳). Oliveria و همکاران نیز یافته‌های مشابهی را در ۴۵٪ بیماران مبتلا به RIF گزارش نمودند (۸). در مطالعه دیگری در سال ۲۰۰۷ روی بیماران مبتلا به RIF بدون علت مشخص، نشان داده شد که پس از رد علل کروموزومی، ایمونولوژیک و ترومبوفیلی^۱ منجر به RIF، در سونوگرافی در مقایسه با مطالعات قبلی یافته‌های غیرطبیعی با شیوع بیشتری (۵۲/۵٪) در اندومتر دیده می‌شود (۴۴). همچنین هیستروسکوپی در مقایسه با سونوگرافی از حساسیت بیشتری برخوردار است (۱۰۰٪ در مقایسه با ۸۸/۶٪) و با استفاده از هیستروسکوپی شیوع پاتولوژی‌های داخل رحمی در بیماران با سابقه RIF بدون علت مشخص ۵۹/۵٪ می‌باشد (۴۴).

در ارتباط با همراهی ترومبوفیلی با RIF مطالعات زیادی صورت گرفته است (۴۷-۴۵). Qublan و همکاران نشان دادند که ترومبوفیلی در RIF نقش مهمی دارد و بیماران با سابقه RIF باید از نظر ترومبوفیلی بررسی شوند (۴۸). افزایش موارد ترومبوفیلی ارثی در زنانی که دچار RIF شدند در دو مطالعه مورد-شاهد^۲ بررسی شد (۴۷-۴۹). گرچه Martinelli و همکاران این ارتباط را مورد تردید قرار داده‌اند (۵۰). ولی در مطالعه Coulam و همکاران، شیوع موتاسیون‌های PAI-1 و موتاسیون‌های متعدد در ژن ترومبوفیلی در زنان دچار RIF بیشتر از گروه کنترل بود (۵۱). هنوز در مورد همراهی ترومبوفیلی و RIF بین محققان اتفاق

1- Thrombophilia

2- Case-control

3- Natural killer

التهابی می‌باشد، که این عوامل، امبریوتوکسیک هستند و یا باعث کاهش پرفیوژن اندومتر و در نتیجه اثر سوء بر آن می‌شوند (۶۷،۶۸). سالپینژکتومی یک طرفه باعث افزایش میزان لانه‌گزینی در این بیماران می‌شود (۶۹).

روشهای پیشنهادی درمانی در RIF

۱- روشهای درمانی جهت افزایش پذیرش اندومتر:

الف- هیستروسکوپی: با معرفی هیستروسکوپی، دریچه جدیدی در تشخیص و درمان ضایعات داخل رحمی در علم ناباروری گشوده شد. هیستروسکوپ وسیله‌ای برای اندوسکوپی فضای داخلی رحم است که با استفاده از تزریق مایع (گلايسين ۱/۵٪) به داخل رحم انجام می‌شود. در بررسی هیستروسکوپی ۲۱۰ بیمار با سابقه RIF توسط Demiroglu و همکاران در سال ۲۰۰۴، ۵۶ نفر دارای پاتولوژی داخل رحمی بودند (۷۰). نتایج هیستروسکوپی در مطالعه دیگری که روی بیماران RIF با علت نامشخص (پس از رد علل ژنتیک، ایمونولوژی و ترومبوفیلی) انجام شد، شیوع ضایعات داخل رحمی را در ۵/۵۹٪ موارد نشان داد (۴۴). مطالعه Demiroglu و همکاران که روی بیماران با هیستروسالپینگوگرافی (HSG) طبیعی انجام شد، نشان داد که در کسانی که هیستروسکوپی انجام داده و در هیستروسکوپی پاتولوژی داشته و تحت درمان قرار گرفته‌اند، میزان حاملگی در سیکل انتقال جنین در مقایسه با کسانی که هیستروسکوپی نداشته و یا هیستروسکوپی طبیعی داشته‌اند به طور معنی‌داری افزایش می‌یابد (۳۲/۵٪ و ۳۰/۴٪ در مقایسه با ۲۱/۶٪). در مطالعه مشابه دیگر، میزان حاملگی پس از هیستروسکوپی در بیماران با سابقه RIF بدون علت مشخص، ۳۵/۸٪ گزارش شد (۴۲).

ب- میومتومی: در مورد اثر میوم در میزان حاملگی پس از IVF/ICSI نتایج مطالعات متفاوت است. Ballesteros Manzo و همکاران نشان دادند که

(۵۸). سالها بعد بسیاری از محققان از جمله Creus و همکاران نشان دادند که در بیماران مبتلا به RIF به طور معنی‌داری بیش از ۲ ژن مشابه در HLA زوجین وجود دارد (۵۹). به هر صورت در آخرین مطالعه انجام شده در سال ۲۰۰۷ ارتباط HLA sharing و RIF مورد تردید و نیاز به تحقیق مجدد در این مورد مطرح گردید (۶۰).

عوامل دیگر: گرچه مطالعات انجام شده ارتباط واضحی بین اندومتريوز و سقط مکرر را نشان نداده است؛ با این وجود دلایل اپیدمیولوژی ارتباط بین اندومتريوز و RIF را حمایت می‌کنند. در واقع اندومتريوز از طریق اثر روی ایمنی سلولی و هومورال موجب RIF می‌شود. ایمنی هومورال مانند ایمنی علیه آنتی‌ژن‌های اندومتر، آنتی‌لامینین و بقیه آنتی‌بادیها مانند آنتی‌بادی ضد فسفولیپید و ایمنی سلولی مانند افزایش سلول‌های ایمنی و سیتوکینها در مایع فولیکولی و پریتونئال می‌باشد و این عوامل در اندومتريوز با اثر روی فولیکول‌ها، اوولاسیون، کیفیت تخمک، کیفیت و تکامل جنین و اندومتر موجب اختلال در لانه‌گزینی می‌شوند (۶۱-۶۳).

اینترلوکین ۱۲ در سرم و مایع پریتونئال در بیماران مبتلا به اندومتريوز افزایش می‌یابد. Gomes و همکاران نشان دادند که مجاورت مایع پریتونئال بیماران مبتلا به اندومتريوز با سلول‌های گرانولوزا-لوتئین^۱ باعث کاهش ترشح پروژسترون در محیط In vitro می‌شود (۶۴). افزایش IL-6 و کاهش VEGF در مایع فولیکولی و کاهش میزان حاملگی (PR)^۲، در اندومتريوز، نشان داده است (۶۵). هیدروسالپنکس با کاهش بروز مولکول‌های کلیدی در لانه‌گزینی در اندومتر مانند اینترگینها، MMP و LIF^۳ باعث کاهش لانه‌گزینی و حاملگی می‌شود (۶۶،۶۷). مایع هیدروسالپنکس دارای سایتوکاین‌های التهابی، پروستاگلاندینها یا سایر عوامل

1- Granulosa-lutein cells

2- Production Rate

3- Leukemic Inhibitory Factor

4- Hystrosalpingography

د- **تحریک اندومتر:** تحریک اندومتر ممکن است باعث واکنش‌هایی در اندومتر شود که منجر به بالا رفتن لانه‌گزینی می‌شود. مدلی از این تحریک که شامل ترکیب هیستروسکوپی، بیوپسی اندومتر، به همراه درمان آنتی‌بیوتیکی همزمان با درمان استروژنی است توسط Friedler و همکاران پیشنهاد شده است (۷۸). از مجموع ۹۸ سیکل انتقال جنین در ۱۴ بیمار با سابقه RIF که با روش فوق مورد درمان قرار گرفتند، ۶ بیمار (۴۳٪) باردار شدند. Barash و همکاران در سال ۲۰۰۳ نتیجه حاملگی پس از بیوپسی‌های مکرر از اندومتر را در ۴۵ بیمار مورد بررسی قرار دادند (۷۹). بارداری و تولد نوزاد زنده در سیکل‌های IVF متعاقب بیوپسی در مقایسه با گروه کنترل بیش از دو برابر (۶۶٪) در مقابل ۳۰٪ و ۴۸٪ در مقابل ۲۲٪ ذکر گردید. آنها نتیجه‌گیری کردند که صدمه موضعی روی اندومتر شانس لانه‌گزینی را افزایش می‌دهد. در هر حال برای تأیید این نتایج احتیاج به مطالعات آینده‌گر می‌باشد.

ه- **ایمونوترپی:** شواهد حاصل از مطالعات مختلف موید احتمال اثر عوامل ایمنی مانند افزایش سلول‌های NK در بیماران مبتلا به RIF می‌باشد که احتمال تاثیر درمان‌های ایمونومدولاتور مانند ایمونوگلوبولین تزریقی (IVIg) را در این بیماران مطرح می‌سازد. چنانکه نشان داده شده است IVIg باعث افزایش میزان حاملگی در موارد افزایش سلول‌های NK(56+) در سرم و افزایش این سلولها با مارکر CD(16-) CD(56+) در دسیدوا همراه است (۸۰). IVIg باعث شیفیت تعادل سیستم ایمنی از TH-1 به TH-2 می‌شود. همچنین باعث کاهش فعالیت کمپلیمانها، انتقال فعال آنتی‌بادی‌های بلوک کننده (آنتی‌ایدیوتایپ MLR)، بلاک گیرنده FC¹، مهار سلول‌های T و مهار اتصال سلول‌های NK به الاستین، کلاژن، فیبرونکتین و ماتریکس خارج سلولی می‌شود. Coulam و همکاران در

میوم‌های ساب سروزال^۱ و اینترامورال^۲ کمتر از ۵cm روی نتایج IVF/ICSI-ET اثر ندارد؛ گرچه در مورد میوم‌های اینترامورال که به‌داخل حفره رحم و اندومتر اثر فشاری داشته باشند تردید وجود دارد (۷۱). این در حالیست که Khalaf و همکاران کاهش واضح در میزان حاملگی و تولد زنده در حضور فیبروم‌های کوچک اینترامورال را پس از ۳ سیکل IVF/ICSI مشاهده نمودند (۷۲). در حالی که بعضی از مطالعات، از انجام میومکتومی در فیبروم‌های کوچک و متوسط قبل از IVF/ICSI حمایت نمی‌کند (۷۳)، در مورد انجام میومکتومی در موارد میوم‌های ساب موکوس^۳ با استفاده از هیستروسکوپ تردیدی وجود ندارد. میوم‌های ساب موکوس با اثر روی انقباضات رحمی و تغییر شکل حفره رحمی روی لانه‌گزینی و تهاجم اولیه و تشکیل جفت در مراحل بعدی اثر منفی می‌گذارد. همچنین از طریق بروز غیرطبیعی عوامل آنژیوژنیک فیبروبلاستی و عامل رشد مشتق از پلاکت^۴ و همچنین با بروز عوامل التهابی مانند Transforming growth factor-β باعث تغییر در وضعیت عروقی اندومتر و کاهش لانه‌گزینی می‌شود (۷۴).

ج- **درمان ضخامت کم اندومتر:** جهت بهبود اندومتر روش‌های مختلفی از جمله دوز کم آسپرین (۷۵) یا مصرف واژینال Sildenafil (۷۶) در بیماران RIF با ضخامت کم اندومتر پیشنهاد شده است. استفاده واژینال از استرادیول میکرونی برای تشدید اثرات استروژنی (۹) یا درمان آنتی‌فیبروتیک با Pantoxiphyline همراه با دوز بالای ویتامین E (۷۷) باعث افزایش لانه‌گزینی و حاملگی در موارد با اندومتر نامناسب شده است.

- 1- Subserousal
- 2- Intramural
- 3- Submucosal
- 4- Fibroblast growth factor and platelet-derived growth factor

5- Mixed Lymphocyte Reaction
6- Fragment Crystallizable Receptor

نمی‌دهد (۹۰). Sher و همکارانش نشان دادند که میزان حاملگی با درمان با آسپیرین و هپارین در بیماران RIF دارای افزایش آنتی‌بادی ضد فسفولیپید به‌طور معنی‌داری افزایش می‌یابد ($p=0/001$). در حالیکه Stern همکاران در بررسی خود مفید بودن ترکیب آسپیرین و هپارین را در بیماران با سابقه RIF و افزایش آنتی‌بادی ضد فسفولیپید و آنتی‌بادی ضد هسته مورد تردید قرار دادند (۶،۷۶). در مطالعه Rai و همکاران درمان همزمان آسپیرین و هپارین در بیماران مبتلا به سقط مکرر با افزایش تولد زنده همراه بوده است (۹۱).

اثر هپارین محدود به اثرات ضد انعقادی آن نمی‌شود. هپارین از طریق افزایش فاکتورهای رشد اپیدرمال وابسته به هپارین^۲ و همچنین هپارین سولفات پروتوگلیکان باعث افزایش چسبندگی و افزایش تهاجم بلاستوسیت به داخل اندومتر می‌شود و درمان طولانی مدت با هپارین (بیش از ۱۴ روز) شانس PR را افزایش می‌دهد (۹۲). همچنین هپارین اثرات ضد التهابی داشته و باعث کاهش رسوب C3 در در دسیدوا و کاهش فعالیت کمپلمان می‌شود. همچنین باعث مهار اتصال آنتی‌بادی ضد فسفولیپید به $\beta 2$ - میکروگلوبولین می‌شود. اثرات مثبت هپارین حتی در موارد افزایش اتوانتی‌بادیها نیز دیده شده است.

درمان با لنفوسیت آلوژنیک در بیماران با سقط مکرر پیشنهاد شده است (۹۳،۹۴)؛ اما در مورد اثرات آن در بیماران مبتلا به RIF اطلاعات محدودی وجود دارد (۹۵). درمان با لنفوسیت^۴ باعث شیفت TH1 به TH-2 می‌شود و همچنین باعث افزایش فعال آنتی‌بادی‌های بلوکان در مادر می‌شود.

Carp و همکاران نشان دادند گرچه در مان با لنفوسیت آلوژنیک روی میزان حاملگی و تولد زنده در بیماران سقط مکرر موثر است؛ اما اثر چندانی در بیماران با سابقه RIF ندارد (۹۵). Wurfel و همکاران در سال

بررسی خود روی دو گروه از بیماران با سابقه RIF نشان دادند که IVIg تنها در گروهی از این بیماران موثر خواهد بود که در سیکل‌های IVF قبلی بیش از ۵۰٪ اووسیتها لقاح یافته و حداقل ۳ جنین تشکیل شده باشد؛ که در این صورت میزان حاملگی ۵۶٪ خواهد بود (۸۱). Elarm و همکاران در سال ۲۰۰۵، ده زوج نابارور با بیش از ۷ بار شکست در IVF و شباهت در HLA را تحت درمان با IVIg قرار دادند که در هفت مورد منجر به بارداری شد (۸۲). در متا آنالیزی که توسط Clark در سال ۲۰۰۶ روی مطالعات چاپ شده هم گروهی^۱ و مطالعات کارآزمایی بالینی کنترل شده (RCT)^۲ نشان داده شد که IVIg به طور معنی‌داری میزان حاملگی و تولد زنده را در بیماران مبتلا به RIF افزایش می‌دهد ($p=0/000015$) (۸۱، ۸۳-۸۵).

درمان با گلوکورتیکوئیدها یکی از انتخاب‌های درمانی در بیماران مبتلا به RIF می‌باشد (۸۶). پردنیزولون باعث کاهش تولید آنتی‌بادی می‌شود. Ando و همکاران در بررسی خود اثرات مفیدی را در درمان با پردنیزولون در بیماران RIF دارای آنتی‌بادی ضد هسته (ANA) و یا آنتی‌بادی ضد DNA هسته (Anti DNA) و یا آنتی‌بادی ضد کاردیولیپین (ACA) گزارش کردند (۸۷). Taniguchi و همکاران نیز اثرات مفید پردنیزولون را در افزایش لانه‌گزینی و حاملگی در بیماران ANA مثبت نشان داد؛ گرچه در میزان تولد زنده اثر چندانی نداشته است (۸۸).

درمان همزمان با گلوکورتیکوئید و آسپیرین نیز در موارد RIF با اتوانتی‌بادی باعث افزایش موارد PR می‌شود (۸۹). آسپیرین باعث مهار آنزیم‌های سیکلو اکسیژناز و مهار تولید ترومبوکسان A2 و مهار تجمع پلاکتی می‌شود. با این وجود Urman و همکاران در یک کار آزمایشی بالینی نشان دادند که آسپیرین به تنهایی، میزان حاملگی را در موارد میکرواینجکشن افزایش

3- Heparin binding epidermal growth factor

4- Lymphocitetryph

1- Cohort

2- Randomised Clinical Trial

Gomes و همکاران همین یافته‌ها را تأیید کردند (۶۹). در حال حاضر برداشتن لوله فالوپ به روش لاپاروسکوپی برای زنان دارای هیدروسالپینکس مخصوصاً در موارد RIF پیشنهاد می‌گردد.

ط- مناسب‌سازی^۱ روش‌های تحریک: Trakahashi و همکاران در سال ۲۰۰۴ نشان دادند که استفاده از آنتاگونیست GnRH (Cetrorelix)، کیفیت بلاستوسیست و شانس بارداری را در مقایسه با استفاده از آگونیست GnRH افزایش می‌دهد (۱۰۵). استفاده از سیکل طبیعی همراه با آنتاگونیست، علاوه بر مزیت‌های مانند سادگی، ارزان بودن، کاهش میزان چندقلوی و عدم بروز تحریک بیش از حد می‌تواند با نتایج مطلوبی در میزان حاملگی در بیماران RIF همراه باشد (۱۰۶). کاربرد روش‌های تحریک تخمدان و انتقال جنین در سیکل طبیعی متناسب با بیمار به‌ویژه در بیماران دارای سلول‌های NK زیاد در رحم، مورد توجه قرار گرفته است (۱۰۷).

۲- درمان بر روی جنین:

الف- ارزیابی ژنتیک قبل از لانه‌گزینی (PGD). بسیاری از موارد RIF، به‌ویژه در زوج‌های جوان، مربوط به انتقال جنین‌های آنوپلوئیدی می‌شود که از لحاظ مورفولوژی و تقسیم سلولی طبیعی هستند. استفاده از PGD^۲ و بررسی ۳-۸ کروموزوم و انتخاب جنین‌های طبیعی، شانس لانه‌گزینی را در بیماران با سابقه RIF بیشتر می‌نماید (۱۰۸، ۱۰۹، ۱۱۰). Taronissi و همکاران نشان دادند که PGS بر روی کروموزوم‌های ۱۳، ۱۶، ۲۱، ۱۸ و ۲۲ با بهبود نتایج همراه می‌باشد، به‌طوری که در خانم‌های جوان با سابقه RIF، PR به ۴۳٪ و شانس تولد زنده به ۳۲٪ می‌رسد (۱۱۰). گرچه Caglar و همکاران اطلاعات موجود در مقالات را نشان‌دهنده تأیید مفید بودن PGD در بیماران RIF ندانستند. Wilton و همکاران در سال ۲۰۰۳ نشان دادند که CGH قادر است مواردی از اختلالات کروموزومی را که FISH قادر به

۲۰۰۱ نشان دادند که عوامل رشد و سایتوکاین مترشحه از لکوسیت نقش مهمی در لانه‌گزینی جنین و رشد آن دارد (۹۶).

و- درمان اندومتريوز: استفاده از آگونیست‌های GnRH برای ۱-۲ ماه قبل از ART در زنان دارای اندومتريوز PR را به طور شاخص افزایش می‌دهد (۹۷). اثر زیانباری با استفاده از این روش روی تخمدان مشاهده نشده است. جدیدترین متاآنالیز در این زمینه که روی سه کارآزمایی بالینی صورت گرفته است نشان داد که استفاده از این روش PR را چهار برابر می‌کند (۹۸). در مواردی که اندومتريوم وجود دارد، انجام لاپاراسکوپی و برداشت اندومتريوم قبل از انجام IVF باعث افزایش میزان حاملگی خواهد بود (۹۹). اگرچه نقش لاپاراسکوپی در درمان اندومتريوز غیر تخمدانی، در بیمارانی که شکست مکرر IVF دارند دقیقاً مشخص نیست (۱۰۱، ۱۰۰). لاپاراسکوپی مکرر در موارد اندومتريوم‌های عود کننده با کاهش ذخیره تخمدانی همراه است (۱۰۲).

ز- دانازول: اثرات سرکوب کننده ایمنی دانازول در محیط In vitro از سالیان دور مشخص بود (۱۰۳). در آن زمان از این اثرات برای درمان اندومتريوز استفاده می‌شد. Tei و همکاران در یک کارآزمایی بالینی که بر روی ۸۱ بیمار مبتلا به RIF انجام شد نشان دادند که درمان با دانازول باعث افزایش مشخص در موارد PR (۴۰٪ در مقابل ۱۹/۵٪) می‌شود (۳۲). در آن مطالعه، از ۴۰۰mg دانازول خوراکی به مدت ۱۲ هفته استفاده شد. دانازول باعث افزایش پذیرش اندومتر و افزایش بیان اینتگرین $\alpha V\beta 3$ در اندومتر می‌شود، گرچه تعداد جنین‌های با کیفیت خوب و اپتیمال را کاهش می‌دهد.

ح- سالیپزکتومی در موارد هیدروسالپینکس: Strandell و همکاران برای اولین بار در سال ۱۹۹۱ در یک مطالعه کارآزمایی بالینی نشان دادند که برداشتن لوله‌های فالوپ باعث افزایش PR می‌شود (۱۰۴). سالها بعد نیز

1- Tailoring

2- Preimplantation Genetic Diagnosis

می‌دهد که مراحل اولیه رشد را در محیط طبیعی به انجام رساند و انتقال جنین به محیط رحم توسط مکانیسمی طبیعی صورت گیرد. همچنین این روش از مشکلات به‌وجود آمده بعد از انتقال جنین به محوطه رحم جلوگیری می‌نماید و مشکلات تکنیکی به علت تنگی مجرای سرویکس را برطرف می‌کند. مطالعات گذشته‌نگر اولیه حاکی از شانس جایگزینی و PR بهتر در روش ZIFT در مقایسه با IVF می‌باشد (۱۲۰). نتایج در بیماران RIF هم حاکی از برتری روش ZIFT می‌باشد (۱۲۱، ۱۲۲). سپس، این نتایج عالی توسط مطالعات کارآزمایی بالینی که برتری ZIFT را بر روش‌های دیگر نشان نمی‌داد، خدشه‌دار شد (۱۲۳، ۱۲۴). در همه این مطالعات با توجه به هزینه و مشکلات بالای ZIFT، استفاده از ZIFT مورد تردید قرار گرفت. مطالعه‌ای روی ۲۲۹ بیمار دچار RIF، نشان‌دهنده یکسان بودن نتایج حاملگی در ZIFT در مقایسه با IVF بود (۱۲۵). اشکال عمده استفاده از ZIFT، استفاده از لاپاراسکوپ تحت بیهوشی عمومی است. مطالعاتی هم در مورد نتایج GIFT صورت گرفته است (۱۲۶).

د- کشت همزمان^۵: یکی از روش‌هایی که باعث بهبود روش کشت می‌شود، استفاده از کشت همزمان است که در مورد سلول‌های مختلفی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۲۷-۱۳۲). این روشها باعث افزایش رشد جنین از طریق تغذیه، تغییر در فاکتورهای رشد، سایتوکاینها و خنثی کردن رادیکال‌های آزاد می‌باشد (۱۳۳). البته مطالعاتی مفید بودن استفاده از کشت همزمان را مورد تردید قرار داده‌اند (۱۳۴، ۱۳۵).

امید بخش‌ترین کشت همزمان، استفاده از سلول‌های مشابه اندومتر (AECC)^۶ است (۱۳۶). Spandorfer و همکاران با استفاده از این روش، افزایش میزان حاملگی به میزان ۴۹٪ را در ۱۳۰ بیمار مبتلا به RIF،

بررسی آنها نیست شناسائی کند. در این مطالعه موارد تولد زنده و لانه‌گزینی پس از استفاده از CGH (به ترتیب ۲۱ و ۱۵٪) در مقایسه با روش FISH (به ترتیب ۱۱ و ۷٪)، به‌طور معنی‌داری افزایش یافت (۱۱۱). این تکنیک فقط در تعدادی محدودی از آزمایشگاهها در حال انجام است.

ب- AH^۱: عدم پاره شدن زونا پلوسیدا به عنوان یکی از علل RIF ذکر شده است (۲۵). برای کمک به پاره شدن این لایه روش‌های مختلف همچینگ به‌کار می‌رود. همچینگ به روش‌های مکانیکی، شیمیایی و لیزر صورت می‌گیرد. روش شیمیایی با استفاده از اسید Tyrode صورت می‌گیرد. در بررسی Balaban و همکاران، میزان حاملگی و لانه‌گزینی با استفاده از روش شیمیایی در مقایسه با لیزر نتیجه یکسانی داشته است (۱۱۲).

در یک مطالعه کارآزمایی بالینی در موارد RIF نشان داده شد که AH شانس بارداری و لانه‌گزینی را به‌طور معنی‌داری افزایش می‌دهد (۱۱۵-۱۱۳). مطالعات دیگر هم این یافته را تأیید می‌کنند (۱۱۶). به‌هر صورت، یک مطالعه مروری سیستمیک^۲ بر روی ۲۳ کارآزمایی بالینی (۲۵۷۲ زن)، نشان داد گرچه میزان حاملگی به‌دنبال AH به‌طور معنی‌داری افزایش می‌یابد؛ ولی تأثیری روی میزان تولد زنده ندارد (۱۱۷). Valojerdi و همکاران نشان دادند که استفاده از AH در موارد ضخیم شدن زونا پلوسیدا، سن بالا و جنین‌های منجمد شده باعث افزایش میزان حاملگی می‌شود (۱۱۸). تفاوتی در نتایج حاملگی پس از استفاده از AH به کمک لیزر در مقایسه با روش‌های دیگر همچینگ، دیده نشده است (۱۱۹).

ج- انتقال زیگوت به لوله فالوپ^۳: ZIFT در مقایسه با روش استاندارد IVF^۴، روش به جنین این اجازه را

- 1- Assisted Hatching
- 2- Systematic review
- 3- Zygote Intra-Fallopian Transfer
- 4- In Vitro Fertilization

- 5- Gamet Intra-Fallopian Transfer
- 6- Co-culture
- 7- Autologous Endometrial Co-Culture

روشهای روان‌درمانی

واضح است که استرس می‌تواند در درمان ناباروری تأثیر بگذارد. همچنین ناباروری هم می‌تواند تأثیرات روانشناختی ایجاد نماید و زمینه‌ساز بروز اختلالات روانی و مشکلات زناشویی شود (۱۴۶، ۱۴۷). زمینه این اختلالات در بیماران مبتلا به شکست مکرر در لانه‌گزینی بیشتر می‌باشد. Boivin و همکاران ۳۸۰ مطالعه در مورد اثر درمان‌های روان‌درمانی بر روی ناباروری را مورد بررسی قرار دادند (۱۴۸). آنها نشان دادند که مداخلات روان‌درمانی تأثیر اندکی بر روی PR دارد. De Liz و همکاران در یک متاآنالیز روی گروه‌ها و روش‌های درمانی مختلف نتیجه گرفتند که روان‌درمانی باعث کاهش اضطراب و افسردگی می‌شود و شانس پذیرش جنین در رحم را می‌تواند افزایش دهد (۱۴۹). روش‌های مختلف روان‌درمانی و اضطراب‌زدایی به عنوان درمان کمک‌کننده در کنار دیگر روش‌های درمان مبتلایان به RIF وجود دارد؛ ولی اثر این درمانها هنوز به قطعیت روشن نشده است.

نتیجه‌گیری

عوامل شناخته شده یا ناشناخته بسیاری باعث RIF می‌شود و تشخیص تمام این عوامل در هر فرد ممکن نیست. با این حال پیشنهاد می‌شود که بعد از سه بار شکست در IVF، در صورتی که جنین مناسب جایگزین شود و PR حداقل ۳۰٪ باشد، هیستروسکوپی مجدد و تلاش برای انتقال بلاستوسیت انجام شود. همچنین ممکن است تغییر روش‌های تحریک‌سازی مفید باشد. در موارد اندومتريوز، استفاده طولانی از آگونیست GnRH یا دانازول می‌تواند مفید واقع شود. در استفاده از IVIg در بین متخصصین اختلاف نظر وجود دارد و این روش به‌عنوان گام آخر در نظر گرفته می‌شود. ممکن است استروئید جایگاهی در بیماران اتوایمنی داشته باشد. شاید ZIFT برای مواردی که مشکل

نشان دادند (۱۳۷). در حالی که Barmat و همکاران در مطالعه بیماران RIF تفاوت معنی‌داری در میزان حاملگی بین استفاده از AECC و محیط کشت ساده در جنین‌هایی با انتقال سه روزه مشاهده نکردند (۱۳۸).
۵- انتقال بلاستوسیت: انتقال جنین ۸-۲ سلولی به رحم، وضعیت این سلولها را که به طور طبیعی در روز پنجم بعد از لقاح و در مرحله مورولا وارد رحم می‌شوند دچار اختلال می‌کند. فعالیت ژنوم جنین در مرحله ۸-۱۰ سلولی انجام می‌شود و کشت جنین تا مرحله بلاستوسیت باعث آماده شدن تمام ژنوم جنین می‌شود. چند کارآزمایی بالینی نشان داده است که انتقال بلاستوسیت در روز ۶-۵ (ترجیحاً روز ۵) در بیماران RIF باعث افزایش معنی‌دار در لانه‌گزینی و تولد نوزاد زنده می‌شود (۱۴۲-۱۳۹). Levitas و همکاران نیز افزایش معنی‌داری را در میزان حاملگی در بیماران RIF پس از انتقال در مرحله بلاستوسیت نشان دادند. با این وجود احتمال عدم انتقال جنین در این بیماران بیشتر است و به همین علت این بیماران باید روز سوم پس از دریافت تخمک به خوبی انتخاب شوند. از مزایای انتقال جنین در مرحله بلاستوسیت، کاهش چندقلوزایی است (۱۴۱).

و- **تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم (ICSI):** بیشتر در موارد ناباروری به علت نقص اسپرم انجام می‌شود (۱۴۳) و مطالعات مختلف، تفاوتی را در کیفیت جنین‌های حاصل از IVF و ICSI نشان نداده است (۱۴۴). به‌هر صورت در وضعیت‌های بالینی مانند اندومتريوز، ICSI در مقایسه با IVF باعث افزایش میزان لانه‌گزینی و حاملگی می‌شود (۶۲). استفاده از ICSI تاخیری، برای باروری تخمک‌هایی که در محیط IVF بعد از ۱۸-۱۶ ساعت بارور نشده‌اند، مورد بررسی قرار گرفته است (۱۴۵).

اهدای گامت، جنین و یا رحم جایگزین باشد که خود نیاز به راهکارها و مشاورات خاص دارد؛ گرچه این روشها نیز صد درصد موفق نیستند.

تکنیکی در انتقال جنین وجود دارد، مفید باشد. به هر صورت در بیمارانی که تعداد زیادی انتقال جنین ناموفق^۱ داشته‌اند، آخرین انتخاب درمانی می‌تواند

References

- Andersen AN, Gianaroli L, Felberbaum R, de Mouzon J, Nygren KG. Assisted reproductive technology in Europe, 2001. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod.* 2005;20(5):1158-76.
- طاهری پناه ربابه، کریم زاده میبدی محمدعلی، افلاطونیان عباس، امیر ارجمند محمدحسین. بررسی اثر افزایش سن زن در نتایج تزریق اسپرم به داخل اووسیت (ICSI) در مقایسه با IVF. *باروری و ناباروری.* ۱۳۷۸؛ (۱)، صفحات: ۲۴-۳۰.
- اسماعیل زاده صدیقه، جورسرای سیدغلام علی، فارسی مهرداد، حاجی احمدی محمود، رضایی نازیلا. تأثیر سن زن روی میزان باروری در سیکلهای IVF. *مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بابل.* ۱۳۸۲؛ (۵)، صفحات: ۲۲-۶.
- Farhi J, Ben-Haroush A, Dresler H, Pinkas H, Sapir O, Fisch B. Male factor infertility, low fertilisation rate following ICSI and low number of high-quality embryos are associated with high order recurrent implantation failure in young IVF patients. *Acta Obstet Gynecol Scan.* 2008;87(1):76-80.
- Raziel A, Friedler S, Schachter M, Kasterstein E, Strassburger D, Ron-El R. Increased frequency of female partner chromosomal abnormalities in patients with high-order implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2002;78(3):515-9.
- Stern C, Chamley L, Norris H, Hale L, Baker HW. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of heparin and aspirin for women with in vitro fertilization implantation failure and antiphospholipid or anti-nuclear antibodies. *Fertil Steril.* 2003;80(2):376-83.
- Tan BK, Vandekerckhove P, Kennedy R, Keay SD. Investigation and current management of recurrent IVF treatment failure in the UK. *BJOG.* 2005;112(6):773-80.
- Oliveira FG, Abdelmassih VG, Diamond MP, Dozort-sev D, Nagy ZP, Abdelmassih R. Uterine cavity findings and hysteroscopic interventions in patients under-going in vitro fertilization-embryo transfer who repeat-edly cannot conceive. *Fertil Steril.* 2003;80(6):1371-5.
- Tourgeman DE, Slater CC, Stanczyk FZ, Paulson RJ. Endocrine and clinical effects of micronized estradiol administered vaginally or orally. *Fertil Steril.* 2001;75(1):200-2.
- de Klerk C, Macklon NS, Heijnen EM, Eijkemans MJ, Fauser BC, Passchier J, et al. The psychological impact of IVF failure after two or more cycles of IVF with a mild versus standard treatment strategy. *Hum Reprod.* 2007;22(9):2554-8.
- Margalioth EJ, Ben-Chetrit A, Gal M, Eldar-Geva T. Investigation and treatment of repeated implantation failure following IVF-ET. *Hum Reprod.* 2006;21(12):3036-43.
- Tarlatzis BC, Toncheva DI, Vatev IT. Significance of chromosomal aberrations for the unsuccessful procedures of assisted reproduction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000;88(2):181-7.
- Rubio C, Gil-Salom M, Simon C, Vidal F, Rodrigo L, Minguez Y, et al. Incidence of sperm chromosomal abnormalities in a risk population: relationship with sperm quality and ICSI outcome. *Hum Reprod.* 2001;16(10):2084-92.
- Gianaroli L, Magli MC, Munne S, Fiorentino A, Montanaro N, Ferraretti AP. Will preimplantation genetic diagnosis assist patients with a poor prognosis to achieve pregnancy?. *Hum Reprod.* 1997;12(8):1762-7.
- Pehlivan T, Rubio C, Rodrigo L, Romero J, Remohi J, Simon C, et al. Impact of preimplantation genetic diagnosis on IVF outcome in implantation failure patients. *Reprod Biomed Online.* 2003;6(2):232-7.
- Pagidas K, Ying Y, Keefe D. Predictive value of preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in repeated IVF-ET cycles among women with recurrent implantation failure. *J Assis Reprod Gen.* 2008;25(2-3):103-6.
- Platteau P, Staessen C, Michiels A, Van Steirteghem A, Liebaers I, Devroey P. Which patients with recurrent implantation failure after IVF benefit from PGD for aneuploidy screening?. *Reprod Biomed Online.* 2006;12(3):334-9.

- 18- Voullaire L, Wilton L, McBain J, Callaghan T, Williamson R. Chromosome abnormalities identified by comparative genomic hybridization in embryos from women with repeated implantation failure. *Mol Hum Reprod*. 2002;8(11):1035-41.
- ۱۹- دهقانی اشکذری محمود، کلانتر سیدمهدی، پریور کاظم، افلاطونیان عباس. کاربرد آزمایش واکنش آکروزومی در پیش‌بینی لقاح خارج رحمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد. ۱۳۸۴؛ ۱۳(۴)، صفحات: ۷۶-۸۱.
- ۲۰- تولایی مرضیه، رضوی شهناز، نصراصفهانی محمدحسین. تاثیر نقایص اسپرمیوژنز بر نتایج لقاح و بارداری در بیماران کاندید IVF. یافته. ۱۳۸۶؛ ۹(۲)، صفحات: ۱۰۳-۱۰۱.
- ۲۱- نصراصفهانی محمدحسین، رضوی شهناز، مردانی محمد، مافی افسانه، مقدم عباس، توفیق حسابی صفورا. اختلالات کروماتین اسپرم بر تشکیل پرونوکلئوس با اندازه نامساوی در IVF و ICSI. باروری و ناباروری. ۱۳۸۲؛ ۴(۲)، صفحات: ۱۳۷-۴۵.
- 22- Cohen J, Alikani M, Trowbridge J, Rosenwaks Z. Implantation enhancement by selective assisted hatching using zona drilling of human embryos with poor prognosis. *Hum Reprod*. 1992;7(5):685-91.
- 23- Schiewe MC, Hazeleger NL, Scilimenti C, Balmaceda JP. Physiological characterization of blastocyst hatching mechanisms by use of a mouse antihatching model. *Fertil Steril*. 1995;63(2):288-94.
- 24- Mandelbaum J. The effects of assisted hatching on the hatching process and implantation. *Hum Reprod*. 1996; 11 Suppl 1:43-50.
- 25- De Vos A, Van Steirteghem A. Zona hardening, zona drilling and assisted hatching: new achievements in assisted reproduction. *Cells Tissues Organs*. 2000;166 (2):220-7.
- 26- Kilani SS, Cooke S, Kan AK, Chapman MG. Do age and extended culture affect the architecture of the zona pellucida of human oocytes and embryos?. *Zygote*. 2006;4(1):39-44.
- 27- Fehilly CB, Cohen J, Simons RF, Fishel SB, Edwards RG. Cryopreservation of cleaving embryos and expanded blastocysts in the human: a comparative study. *Fertil Steril*. 1985;44(5):638-44.
- 28- Cohen J. Assisted hatching of human embryos. *J In Vitro Fert Embryo Transf*. 1991;8(4):179-90.
- 29- Cohen J, Inge KL, Suzman M, Wiker SR, Wright G. Videocinematography of fresh and cryopreserved embryos: a retrospective analysis of embryonic morphology and implantation. *Fertil Steril*. 1989;51(5): 820-7.
- 30- Salim R, Miel J, Savvas M, Lee C, Jurkovic D. A comparative study of glycodeilin concentrations in uterine flushings in women with subseptate uteri, history of unexplained recurrent miscarriage and healthy controls. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007;133 (1):76-80.
- 31- Duquesnay R, Wright C, Aziz AA, Stamp GW, Trew GH, Margara RA, et al. Infertile women with isolated polycystic ovaries are deficient in endometrial expression of osteopontin but not alphavbeta3 integrin during the implantation window. *Fertil Steril*. 2008;17.
- 32- Tei C, Maruyama T, Kuji N, Miyazaki T, Mikami M, Yoshimura Y. Reduced expression of alphavbeta3 integrin in the endometrium of unexplained infertility patients with recurrent IVF-ET failures: improvement by danazol treatment. *J Assisted Reprod Gen*. 2003; 20(1):13-20.
- 33- Thomas K, Thomson A, Wood S, Kingsland C, Vince G, Lewis-Jones I. Endometrial integrin expression in women undergoing in vitro fertilization and the association with subsequent treatment outcome. *Fertil Steril* 2003;80(3):502-7.
- 34- Horcajadas JA, Pellicer A, Simon C. Wide genomic analysis of human endometrial receptivity: new times, new opportunities. *Hum Reprod Update*. 2007;13(1): 77-86.
- 35- Jee BC, Suh CS, Kim KC, Lee WD, Kim H, Kim SH. Expression of vascular endothelial growth factor-A and its receptor-1 in a luteal endometrium in patients with repeated in vitro fertilization failure. *Fertil Steril*. 2008; 22.
- 36- Ledee-Bataille N, Bonnet-Chea K, Hosny G, Dubanchet S, Frydman R, Chaouat G. Role of the endometrial tripod interleukin-18, -15, and -12 in inadequate uterine receptivity in patients with a history of repeated in vitro fertilization-embryo transfer failure. *Fertil Steril*. 2005;83(3):598-605.
- 37- Inagaki N, Stern C, McBain J, Lopata A, Kornman L, Wilkinson D. Analysis of intra-uterine cytokine concentration and matrix-metalloproteinase activity in women with recurrent failed embryo transfer. *Hum Reprod* 2003;18(3):608-15.
- 38- Brosens J, Verhoeven H, Campo R, Gianaroli L, Gordts S, Hazekamp J, et al. High endometrial aromatase P450 mRNA expression is associated with poor IVF outcome. *Hum Reprod*. 2004;19(2):352-6.
- 39- Pantos K, Nikas G, Makrakis E, Stavrou D, Karantzis P, Grammatas M. Clinical value of endometrial pinopodes detection in artificial donation cycles. *Reprod Biomed Online*. 2004;9(1):86-90.
- 40- Merce LT, Barco MJ, Bau S, Troyano J. Are endometrial parameters by three-dimensional ultrasound and power Doppler angiography related to in vitro fertilization/embryo transfer outcome?. *Fertil Steril*. 2008; 89(1):111-7.
- 41- Piver P. Uterine factors limiting ART coverage. *J Gyn Obstet Biol Reprod*. 2005;34(7 Pt 2):5S30-5S3.

- 42- Arefi S, Soltanghoreae H, Zarnani A, Sadehpour Tabaei A, Ghafarri Novin M, Zeraati H, et al. Repeated IVF/ICSI-ETs failures and impact of hysteroscopy. *Iranian J Reprod Med.* 2008;6(1):19-24.
- 43- Schiano A, Jourdain O, Papaxanthos A, Hocke C, Horovitz J, Dallay D. The value of hysteroscopy after repeated implantation failures with in vitro fertilization. *Contracep Fertil Sex.* 1999;27(2):129-32.
- ۴۴- عارفی سهیلا، سلطان قرائی هاله، آخوندی محمد مهدی، جدی تهرانی محمود، صادق پورطباطی علی، زراعتی حجت، تخمه‌چی ریحانه. ارزش هیستروسکوپی در بیماران مبتلا به شکست مکرر IVF. *مجله دانشگاه علوم پزشکی تهران.* ۱۳۷۷؛ ۶۴(۷). صفحات: ۸۲-۷۶.
- 45- Cowchock FS, Reece EA, Balaban D, Branch DW, Plouffe L. Repeated fetal losses associated with anti-phospholipid antibodies: a collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166(5):1318-23.
- 46- Gleicher N, Liu HC, Dudkiewicz A, Rosenwaks Z, Kaberlein G, Pratt D, et al. Autoantibody profiles and immunoglobulin levels as predictors of in vitro fertilization success. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170(4):1145-9.
- 47- Azem F, Many A, Ben Ami I, Yovel I, Amit A, Lessing JB, et al. Increased rates of thrombophilia in women with repeated IVF failures. *Hum Reprod.* 2004;19(2):368-70.
- 48- Qublan HS, Eid SS, Ababneh HA, Amarin ZO, Smadi AZ, Al-Khafaji FF, et al. Acquired and inherited thrombophilia: implication in recurrent IVF and embryo transfer failure. *Hum Reprod.* 2006;21(10):2694-8.
- 49- Grandone E, Colaizzo D, Lo Bue A, Checola MG, Cittadini E, Margaglione M. Inherited thrombophilia and in vitro fertilization implantation failure. *Fertil Steril.* 2001;76(1):201-2.
- 50- Martinelli I, Taioli E, Ragni G, Levi-Setti P, Passamonti SM, Battaglioli T, et al. Embryo implantation after assisted reproductive procedures and maternal thrombophilia. *Haematol.* 2003;88(7):789-93.
- 51- Coulam CB, Jeyendran RS, Fishel LA, Roussev R. Multiple thrombophilic gene mutations are risk factors for implantation failure. *Reprod Biomed Online.* 2006;12(3):322-7.
- 52- Putowski L, Darmochwal-Kolarz D, Rolinski J, Oleszczuk J, Jakowicki J. The immunological profile of infertile women after repeated IVF failure (preliminary study). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;112(2):192-6.
- 53- Ulcova-Gallova Z, Krauz V, Novakova P, Milichovska L, Micanova Z, Bibkova K, et al. Anti-phospholipid antibodies against phosphatidylinositol, and phosphatidylserine are more significant in reproductive failure than antibodies against cardiolipin only. *Am J Reprod Immunol.* 2005;54(2):112-7.
- 54- Stern C, Chamley L, Hale L, Kloss M, Speirs A, Baker HW. Antibodies to beta2 glycoprotein I are associated with in vitro fertilization implantation failure as well as recurrent miscarriage: results of a prevalence study. *Fertil Steril.* 1998;70(5):938-44.
- 55- Matsubayashi H, Arai T, Izumi S, Sugi T, McIntyre JA, Makino T. Anti-annexin V antibodies in patients with early pregnancy loss or implantation failures. *Fertil Steril.* 2001;76(4):694-9.
- 56- Thum MY, Bhaskaran S, Abdalla HI, Ford B, Sumar N, Shehata H, et al. An increase in the absolute count of CD56dimCD16+CD69+ NK cells in the peripheral blood is associated with a poorer IVF treatment and pregnancy outcome. *Hum Reprod.* 2004;19(10):2395-400.
- 57- Rai R, Sacks G, Trew G. Natural killer cells and reproductive failure--theory, practice and prejudice. *Hum Reprod.* 2005;20(5):1123-6.
- 58- Hasegawa I, Tani H, Takakuwa K, Goto S, Yamada K, Kanazawa K. A new lymphocyte serotyping using cytotoxic antibodies from secondary recurrent aborters and its application in cases of recurrent abortion and infertility. *Fertil Steril.* 1991;55(5):906-10.
- 59- Creus M, Balasch J, Fabregues F, Martorell J, Boada M, Penarrubia J, et al. Parental human leukocyte antigens and implantation failure after in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 1998;13(1):39-43.
- 60- Varla-Leftherioti M, Keramitsoglou T, Spyropoulou-Vlachou M, Papadimitropoulos M, Kontopoulou-Antonopoulou V, Tsekoura C, et al. 14th International HLA and Immunogenetics Workshop: report from the reproductive immunology component. *Tissue Antigens.* 2007;69 Suppl 1:297-303.
- 61- Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2002;77(6):1148-55.
- 62- Kuivasaari P, Hippelainen 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):313-50.
- 63- Tomassetti C, Meuleman C, Pexsters A, Mihalyi A, Kyama C, Simsa P, et al. Endometriosis, recurrent miscarriage and implantation failure: is there an immunological link?. *Reprod Biomed Online.* 2006;13(1):58-64.
- 64- Gomes FM, Navarro PA, de Abreu LG, Ferriani RA, Dos Reis RM, de Moura MD. Effect of peritoneal fluid from patients with minimal/mild endometriosis on progesterone release by human granulosa-lutein cells obtained from infertile patients without endometriosis:

- A pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;138(1):60-5.
- 65- Garrido N, Navarro J, Remohi J, Simon C, Pellicer A. Follicular hormonal environment and embryo quality in women with endometriosis. *Hum Reprod Update.* 2000;6(1):67-74.
- 66- Savaris RF, Giudice LC. The influence of hydrosalpinx on markers of endometrial receptivity. *Semin Reprod Med.* 2007;25(6):476-82.
- 67- Zeyneloglu HB, Arici A, Olive DL. Adverse effects of hydrosalpinx on pregnancy rates after in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril.* 1998;70(3):492-9.
- 68- Meyer WR, Castelbaum AJ, Somkuti S, Sagoskin AW, Doyle M, Harris JE, et al. Hydrosalpinges adversely affect markers of endometrial receptivity. *Hum Reprod.* 1997;12(7):1393-8.
- 69- Kiefer DG, Check JH. Salpingectomy improves outcome in the presence of a unilateral hydrosalpinx in a donor oocyte recipient: a case report. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2001;28(2):71-2.
- 70- Demiroglu A, Gurgan T. Effect of treatment of intra-uterine pathologies with office hysteroscopy in patients with recurrent IVF failure. *Reprod Biomed Online.* 2004;8(5):590-4.
- 71- Ballesteros Manzo A, Barros Delgado JC, Ochoa Rueda S, Villalobos Acosta S, Barroso Villa G, Sanchez Solis V, et al. Effect of intramural and subserous myomas on in vitro fertilization cycles and their perinatal results. *Ginecol Obstet Mex.* 2006;74(1):55-65.
- 72- Khalaf Y, Ross C, El-Toukhy T, Hart R, Seed P, Braude P. The effect of small intramural uterine fibroids on the cumulative outcome of assisted conception. *Hum Reprod.* 2006;21(10):2640-4.
- 73- Vimercati A, Scioscia M, Lorusso F, Laera AF, Lamanna G, Coluccia A, et al. Do uterine fibroids affect IVF outcomes?. *Reprod Biomed Online.* 2007;15(6):686-91.
- 74- Horne AW, Critchley HO. The effect of uterine fibroids on embryo implantation. *Semin Reprod Med.* 2007;25(6):483-9.
- 75- Weckstein LN, Jacobson A, Galen D, Hampton K, Hammel J. Low-dose aspirin for oocyte donation recipients with a thin endometrium: prospective, randomized study. *Fertil Steril.* 1997;68(5):927-30.
- 76- Sher G, Fisch JD. Effect of vaginal sildenafil on the outcome of in vitro fertilization (IVF) after multiple IVF failures attributed to poor endometrial development. *Fertil Steril.* 2002;78(5):1073-6.
- 77- Ledee-Bataille N, Olivennes F, Lefaix JL, Chaouat G, Frydman R, Delanian S. Combined treatment by pentoxifylline and tocopherol for recipient women with a thin endometrium enrolled in an oocyte donation programme. *Hum Reprod.* 2002;17(5):1249-53.
- 78- Friedler S, Margalioth EJ, Kafka I, Yaffe H. Treatable uterine cause for in-vitro fertilisation failures. *Lancet.* 1993;341(8854):1213.
- 79- Barash A, Dekel N, Fieldust S, Segal I, Schechtman E, Granot I. Local injury to the endometrium doubles the incidence of successful pregnancies in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2003;79(6):1317-22.
- 80- Coulam CB, Goodman C. Increased pregnancy rates after IVF/ET with intravenous immunoglobulin treatment in women with elevated circulating C56+ cells. *Early pregnancy (Online).* 2000;4(2):90-8.
- 81- Coulam CB, Krysa LW, Bustillo M. Intravenous immunoglobulin for in-vitro fertilization failure. *Hum Reprod.* 1994;9(12):2265-9.
- 82- Elram T, Simon A, Israel S, Revel A, Shveiky D, Laufer N. Treatment of recurrent IVF failure and human leukocyte antigen similarity by intravenous immunoglobulin. *Reprod Biomed Online.* 2005;11(6):745-9.
- 83- Stephenson MD, Fluker MR. Treatment of repeated unexplained in vitro fertilization failure with intravenous immunoglobulin: a randomized, placebo-controlled Canadian trial. *Fertil Steril.* 2000;74(6):1108-13.
- 84- Balasch J, Creus M, Fabregues F, Font J, Martorell J, Vanrell JA. Intravenous immunoglobulin preceding in vitro fertilization-embryo transfer for patients with repeated failure of embryo transfer. *Fertil Steril.* 1996;65(3):655-8.
- 85- Clark DA, Coulam CB, Stricker RB. Is intravenous immunoglobulins (IVIG) efficacious in early pregnancy failure? A critical review and meta-analysis for patients who fail in vitro fertilization and embryo transfer (IVF). *J Assist Reprod Genet.* 2006;23(1):1-13.
- 86- Steck T. Immunotherapy for prevention of abortion and for improving implantation in extracorporeal fertilization. *Zentralblatt fur Gynakologie.* 2001;123(6):357-60.
- 87- Ando T, Sukanuma N, Furuhashi M, Asada Y, Kondo I, Tomoda Y. Successful glucocorticoid treatment for patients with abnormal autoimmunity on in vitro fertilization and embryo transfer. *J Assist Reprod Genet.* 1996;13(10):776-81.
- 88- Taniguchi F. Results of prednisolone given to improve the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer in women with antinuclear antibodies. *J Reprod Med.* 2005;50(6):383-8.
- 89- Geva E, Amit A, Lerner-Geva L, Yaron Y, Daniel Y, Schwartz T, et al. Prednisone and aspirin improve pregnancy rate in patients with reproductive failure and

- autoimmune antibodies: a prospective study. *Am J Reprod Immunol.* 2000;43(1):36-40.
- 90- Urman B, Mercan R, Alatas C, Balaban B, Isiklar A, Nuhoglu A. Low-dose aspirin does not increase implantation rates in patients undergoing intracytoplasmic sperm injection: a prospective randomized study. *J Assist Reprod Genet.* 2000;17(10):586-90.
- 91- Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies) or antiphospholipid antibodies). *BMJ.* 1997;314(7076):253-7.
- 92- Fiedler K, Wurfel W. Effectivity of heparin in assisted reproduction. *Eur J Med Res.* 2004;9(4):207-14.
- 93- Worldwide collaborative observational study and meta-analysis on allogenic leukocyte immunotherapy for recurrent spontaneous abortion. Recurrent Miscarriage Immunotherapy Trialists Group. *Am J Reprod Immunol.* 1994;32(2):55-72.
- 94- Coulam CB, Stephenson M, Stern JJ, Clark DA. Immunotherapy for recurrent pregnancy loss: analysis of results from clinical trials. *Am J Reprod Immunol.* 1996;35(4):352-9.
- 95- Carp HJ, Toder V, Mashiach S, Rabinovici J. Effect of paternal leukocyte immunization on implantation after biochemical pregnancies and repeated failure of embryo transfer. *Am J Reprod Immunol.* 1994;31(2-3):112-5.
- 96- Wurfel W, Fiedler K, Krusmann G, Smolka B, von Hertwig I. Improving treatment outcome by Leuko-Norm Cytochemia in patients with multiple, failed IVF or ICSI treatment cycles. *Zentralblatt für Gynäkologie.* 2001;123(6):361-5.
- 97- 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.
- 98- 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 Sys Rev.* 2006(1):CD004635.
- 99- Huang HY, Lee CL, Lai YM, Chang MY, Chang SY, Soong YK. The outcome of in vitro fertilization and embryo transfer therapy in women with endometriosis failing to conceive after laparoscopic conservative surgery. *J Am Assoc Gynecol Laparoc.* 1997;4(3):299-303.
- 100- Adamson GD. Laparoscopy, in vitro fertilization, and endometriosis: an enigma. *Fertil Steril.* 2005;84(6):1582-4.
- 101- Littman E, Giudice L, Lathi R, Berker B, Milki A, Nezhat C. Role of laparoscopic treatment of endometriosis in patients with failed in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril.* 2005;84(6):1574-8.
- 102- Matalliotakis IM, Cakmak H, Mahutte N, Fragouli Y, Arici A, Sakkas D. Women with advanced-stage endometriosis and previous surgery respond less well to gonadotropin stimulation, but have similar IVF implantation and delivery rates compared with women with tubal factor infertility. *Fertil Steril.* 2007;88(6):1568-72.
- 103- Hill JA, Barbieri RL, Anderson DJ. Immunosuppressive effects of danazol in vitro. *Fertil Steril.* 1987;48(3):414-8.
- 104- Strandell A, Lindhard A, Waldenstrom U, Thorburn J, Janson PO, Hamberger L. Hydrosalpinx and IVF outcome: a prospective, randomized multicentre trial in Scandinavia on salpingectomy prior to IVF. *Hum Reprod.* 1999;14(11):2762-9.
- 105- Takahashi K, Mukaida T, Tomiyama T, Goto T, Oka C. GnRH antagonist improved blastocyst quality and pregnancy outcome after multiple failures of IVF/ICSI-ET with a GnRH agonist protocol. *J Assist Reprod Genet.* 2004;21(9):317-22.
- 106- Kadoch IJ. Natural cycle IVF (nIVF) in women with implantation failure. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2004;33(1 Pt 2):S33-5.
- 107- Ledee-Bataille N, Dubanchet S, Kadoch J, Castelo-Branco A, Frydman R, Chaouat G. Controlled natural in vitro fertilization may be an alternative for patients with repeated unexplained implantation failure and a high uterine natural killer cell count. *Fertil Steril.* 2004;82(1):234-6.
- 108- Munne S. Preimplantation genetic diagnosis and human implantation-a review. *Placenta.* 2003;24 Suppl B:S70-6.
- 109- Wilding M, Forman R, Hogewind G, Di Matteo L, Zullo F, Cappiello F, et al. Preimplantation genetic diagnosis for the treatment of failed in vitro fertilization-embryo transfer and habitual abortion. *Fertil Steril.* 2004;81(5):1302-7.
- 110- Taranissi M, El-Toukhy T, Gorgy A, Verlinsky Y. Influence of maternal age on the outcome of PGD for aneuploidy screening in patients with recurrent implantation failure. *Reprod Biomed Online.* 2005;10(5):628-32.
- 111- Wilton L, Voullaire L, Sargeant P, Williamson R, McBain J. Preimplantation aneuploidy screening using comparative genomic hybridization or fluorescence in situ hybridization of embryos from patients with recurrent implantation failure. *Fertil Steril.* 2003;80(4):86-8.
- 112- Balaban B, Urman B, Alatas C, Mercan R, Mumcu A, Isiklar A. A comparison of four different techniques of assisted hatching. *Hum Reprod.* 2002;17(5):1239-43.

- 113- Chao KH, Chen SU, Chen HF, Wu MY, Yang YS, Ho HN. Assisted hatching increases the implantation and pregnancy rate of in vitro fertilization (IVF)-embryo transfer (ET), but not that of IVF-tubal ET in patients with repeated IVF failures. *Fertil Steril.* 1997; 67(5):904-8.
- 114- Nakayama T, Fujiwara H, Yamada S, Tastumi K, Honda T, Fujii S. Clinical application of a new assisted hatching method using a piezo-micromanipulator for morphologically low-quality embryos in poor-prognosis infertile patients. *Fertil Steril.* 1999;71(6):1014-8.
- 115- Magli MC, Gianaroli L, Ferraretti AP, Fortini D, Aicardi G, Montanaro N. Rescue of implantation potential in embryos with poor prognosis by assisted zona hatching. *Hum Reprod.* 1998;13(5):1331-5.
- ۱۱۶- نیک زاد حسین، اصغرزاده اکبر علی، نصر اصفهانی محمدحسین، شفیع مهرنوش، میانه ساز الهه. بررسی ارتباط میزان حاملگی با Assisted hatching در بیماران IVF شده. *فیض.* ۱۳۸۶؛ ۱۱(۱)، صفحات: ۳۹-۴۴.
- 117- Edi-Osagie EC, Hooper L, McGinlay P, Seif MW. Effect(s) of assisted hatching on assisted conception (IVF & ICSI). *Cochrane database Sys Rev.* 2003;(4) CD001894.
- 118- Valojerdi MR, Eftekhari-Yazdi P, Karimian L, Ash-tiani SK. Effect of laser zona pellucida opening on clinical outcome of assisted reproduction technology in patients with advanced female age, recurrent implantation failure, or frozen-thawed embryos. *Fertil Steril.* 2007;21.
- 119- Primi MP, Senn A, Montag M, Van der Ven H, Mandelbaum J, Veiga A, et al. A European multicentre prospective randomized study to assess the use of assisted hatching with a diode laser and the benefit of an immunosuppressive/antibiotic treatment in different patient populations. *Hum Reprod.* 2004;19(10):2325-33.
- 120- Asch RH. Uterine versus tubal embryo transfer in the human. Comparative analysis of implantation, pregnancy and live-birth rates. *Ann N Y Acad Sci.* 1991; 626:461-6.
- 121- Levran D, Mashiach S, Dor J, Levron J, Farhi J. Zygote intrafallopian transfer may improve pregnancy rate in patients with repeated failure of implantation. *Fertil Steril.* 1998;69(1):26-30.
- 122- Farhi J, Weissman A, Nahum H, Levran D. Zygote intrafallopian transfer in patients with tubal factor infertility after repeated failure of implantation with in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril.* 2000; 74(2):390-3.
- 123- Habana AE, Palter SF. Is tubal embryo transfer of any value? A meta-analysis and comparison with the Society for Assisted Reproductive Technology database. *Fertil Steril.* 2001;76(2):286-93.
- 124- Dale B, Fiorentino A, de Simone ML, di Matteo L, di Frega AS, Wilding M, et al. Zygote versus embryo transfer: a prospective randomized multicenter trial. *J Assist Reprod Genet.* 2002;19(10):456-61.
- 125- Aslan D, Elizur SE, Levron J, Shulman A, Lerner-Geva L, Bider D, et al. Comparison of zygote intrafallopian tube transfer and transcervical uterine embryo transfer in patients with repeated implantation failure. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;122(2):191-4.
- ۱۲۶- آل یاسین اشرف، آقاسینی مرضیه، خادمی افسانه، سعیدی سعیدآبادی حجت الهه. بررسی فاکتورهای موثر بر GIFT و مقایسه نتیجه آن با IVF در بیماران مراجعه کننده به مرکز ناباروری بیمارستان دکتر شریعتی طی سالهای ۷۸-۱۳۷۶. *باروری و ناباروری.* ۱۳۷۹؛ ۱(۴)، صفحات: ۲۰-۲۶.
- 127- Yeung WS, Lau EY, Chan ST, Ho PC. Coculture with homologous oviductal cells improved the implantation of human embryos-a prospective randomized control trial. *J Assist Reprod Genet.* 1996;13(10):762-7.
- 128- Quinn P, Margalit R. Beneficial effects of coculture with cumulus cells on blastocyst formation in a prospective trial with supernumerary human embryos. *J Assist Reprod Genet.* 1996;13(1):9-14.
- 129- Menezo YJ, Sakkas D, Janny L. Co-culture of the early human embryo: factors affecting human blastocyst formation in vitro. *Microsc Res Tech.* 1995;32(1): 50-6.
- 130- Freeman MR, Whitworth CM, Hill GA. Granulosa cell co-culture enhances human embryo development and pregnancy rate following in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 1995;10(2):408-14.
- 131- Schillaci R, Ciriminna R, Cefalu E. Vero cell effect on in-vitro human blastocyst development: preliminary results. *Hum Reprod.* 1994;9(6):1131-5.
- 132- Bongso A, Ng SC, Fong CY, Ratnam S. Cocultures: a new lead in embryo quality improvement for assisted reproduction. *Fertil Steril.* 1991;56(2):179-91.
- 133- Simon C, Mercader A, Garcia-Velasco J, Nikas G, Moreno C, Remohi J, et al. Coculture of human embryos with autologous human endometrial epithelial cells in patients with implantation failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(8):2638-46.
- 134- Van Blerkom J. Development of human embryos to the hatched blastocyst stage in the presence or absence of a monolayer of Vero cells. *Hum Reprod.* 1993;8(9): 1525-39.
- 135- Sakkas D, Jaquenoud N, Leppens G, Campana A. Comparison of results after in vitro fertilized human embryos are cultured in routine medium and in coculture on Vero cells: a randomized study. *Fertil Steril.* 1994;61(3):521-5.

- 136- Jayot S, Parneix I, Verdaguer S, Discamps G, Audebert A, Emperaire JC. Coculture of embryos on homologous endometrial cells in patients with repeated failures of implantation. *Fertil Steril*. 1995;63(1):109-14.
- 137- Spandorfer SD, Pascal P, Parks J, Clark R, Veeck L, Davis OK, et al. Autologous endometrial coculture in patients with IVF failure: outcome of the first 1,030 cases. *J Reprod Med*. 2004;49(6):463-7.
- 138- Barmat LI, Liu HC, Spandorfer SD, Kowalik A, Mele C, Xu K, et al. Autologous endometrial coculture in patients with repeated failures of implantation after in vitro fertilization-embryo transfer. *J Assist Reprod Genet*. 1999;16(3):121-7.
- 139- Shapiro BS, Richter KS, Harris DC, Daneshmand ST. Dramatic declines in implantation and pregnancy rates in patients who undergo repeated cycles of in vitro fertilization with blastocyst transfer after one or more failed attempts. *Fertil Steril*. 2001;76(3):538-42.
- 140- Guerif F, Bidault R, Gasnier O, Couet ML, Gervereau O, Lansac J, et al. Efficacy of blastocyst transfer after implantation failure. *Reprod Biomed Online*. 2004;9(6):630-6.
- 141- Levitas E, Lunenfeld E, Har-Vardi I, Albotiano S, Sonin Y, Hackmon-Ram R, et al. Blastocyst-stage embryo transfer in patients who failed to conceive in three or more day 2-3 embryo transfer cycles: a prospective, randomized study. *Fertil Steril*. 2004;81(3):567-71.
- 142- Cruz JR, Dubey AK, Patel J, Peak D, Hartog B, Gindoff PR. Is blastocyst transfer useful as an alternative treatment for patients with multiple in vitro fertilization failures?. *Fertil Steril*. 1999;72(2):218-20.
- 143- حاجی مقصودی فاطمه، داور رباب. نتایج مربوط به Total Fertilization Failure در سیکل‌های IVF و میکرواینجکشن. دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد. ۱۳۷۹؛ ۸(۳)، صفحات: ۶۲-۷.
- 144- Yoeli R, Orvieto R, Ashkenazi J, Shelef M, Ben-Rafael Z, Bar-Hava I. Comparison of embryo quality between intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization in sibling oocytes. *J Assist Reprod Genet*. 2008;25(1):23-8.
- ۱۴۵- آخوندی محمد مهدی، غفاری معرفت، اشرفی مهناز، شاهرخ تهرانی نژاد انسیه، معینی اشرف، معدنی طاهره، کریمی‌ان لیلی، صادقی محمدرضا. ICSI یک یا دو روز پس از عدم باروری تخمکها بوسیله IVF. باروری و ناباروری. ۱۳۷۹؛ ۱(۳)، صفحات: ۲۳-۹.
- ۱۴۶- شاکری جلال، حسینی منیر، گلشنی صنوبر، صادقی خیراله، فیض الهی وحید. IVF بررسی سلامت عمومی، راهبردهای مقابله ای و رضایت زناشویی در زنان نابارور تحت درمان باروری و ناباروری. ۱۳۸۵؛ ۷(۳): ۲۶۹-۷۵.
- ۱۴۷- یاسینی سیدمجتبی، خلیلی محمد، هاشمیان زهرا. میزان اضطراب و افسردگی در بین بیماران نابارور تحت درمان IVF یا ICSI در ایران. پژوهش در علوم پزشکی. ۱۳۸۴؛ ۱۰(۶)، صفحات: ۴۰۶-۴۰۷.
- 148- Boivin J. A review of psychosocial interventions in infertility. *Soc Sci Med*. 2003;57(12):2325-41.
- 149- De Liz TM, Strauss B. Differential efficacy of group and individual/couple psychotherapy with infertile patients. *Hum Reprod*. 2005;20(5):1324-32.