IVF (in vitro fertilizasyon) Sürecindeki İnfertilite Olgularında Akupunktur Uygulaması

Kanıta Dayalı Tıp Işığında Bir Değerlendirme - Makale/Seminer

Dr. Aydın Kendirci[[1]](#footnote-1)

GİRİŞ

Bu makalede IVF (in vitro fertilizasyon) sürecindeki infertilite olgularında akupunktur uygulamalarının son 20 yılı kapsayan seyrinin, literatür eşliğinde kronolojik olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu değerlendirme esnasında bir yandan IVF sürecinde akupunkturun uygulanmasının klinik çalışmaları, diğer yandan da bu çalışmalarla ilgili review, meta-anliz ve bazı yazarların yorumları, literatüre yansıdığı biçimiyle aktarılmaya çalışılmıştır.

Özellikle 2000'li yıllardan sonra infertilitede akupunkturun etkinliğine odaklanmış çok sayıda çalışma, derleme ve meta-analiz yayınlandı. Bu alandaki çalışmaların çoğunluğu IVF sürecinde adjuvan olarak akupunktur uygulanmasının kadınlardaki gebelik oranlarını iyileştirmesi üzerine etkinliğini sorgularken, bazı çalışmalar ise, oosit toplanması sırasında ağrının azaltılması, IVF süreci içerisinde stresin/duygu durumun iyileştirilmesi gibi tedavi sürecinin diğer bileşenleri üzerindeki etkinliğini sorgulamıştır. Önemli sayıda çalışma da erkek infertilitesi ile ilgili olarak spermlerin sayı, hareketlilik ve morfolojik özellikleri üzerine olan etkinliğini araştırmıştır. Akupunkturun erkek infertilitesi ile ilgili çalışmaları ve IVF tedavisindeki kadınlarda ağrı ve stresin redüksiyonu gibi diğer konuları, ayrı bir başlıkta tartışılmayı hak ettiklerinden bu makalenin dışında bırakılmıştır.

IN VITRO FERTILIZASYON

1978 yılında dünyada ilk tüp (IVF) bebeğin doğumundan sonra, 2003 e kadar geçen 25 yılda 1 milyon çocuk yardımla üreme teknolojileri (ART) ile dünyaya gelmiştir. 2003 - 2005 yılları arasındaki iki yılda ise bu sayıya bir milyon çocuk daha eklenmiştir. 2012 yılı sonu itibarıyla, beş milyondan fazla çocuk bu yöntem ve teknikler kullanılarak dünyaya gelmiştir.[[2]](#endnote-1) Bu konuda ivme sağlayan gelişme 1992 de ICSI (intracytoplasmic sperm injection) tekniğinin uygulamaya girmesi olmuştur.[[3]](#endnote-2) Bu tekniğin uygulanmasıyla, özellikle "erkek infertilitesi" olarak adlandırılan ve çoğu spermlerin sayısal, fonksiyonel ve yapısal kusurlarıyla ilgili olan infertilite olgularında, gebelik elde etme oranlarında önemli bir artış kaydedilmiştir.[[4]](#endnote-3)

AKUPUNKTUR ÇALIŞMALARI

İnfertilite olgularında akupunktur uygulanması ile ilgili çalışmalar, bu gelişmelere koşut olarak hız kazanmıştır. 1995 de İsveç'te yapılan ve infertil kadınlarda uygulanan akupunktur ile uterin arter kan akım direncini düşürerek, uterin kan akımının arttığının gösterildiği çalışma[[5]](#endnote-4) IVF profesyonellerinin ilgisini çekmiştir. Keza, önceki yıllarda çok sayıda çalışmada uterin kan akımının endometrial reseptivite ve implantasyon ile ilişkisini inceleyen çalışmalar yayınlanmıştı.[[6]](#endnote-5) [[7]](#endnote-6) [[8]](#endnote-7) [[9]](#endnote-8) [[10]](#endnote-9) [[11]](#endnote-10) [[12]](#endnote-11) [[13]](#endnote-12) Diğer yandan akupunktur çevrelerinde, daha önce ratlarda yapılan elektroakupunktur (EA) çalışmalarında, düşük frekanslı (2 Hz) EA ile kan basıncının düşürülebildiğini bunun da sempatik aktivitenin azalması ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmaların varlığı biliniyordu.[[14]](#endnote-13) [[15]](#endnote-14) [[16]](#endnote-15) [[17]](#endnote-16) Bu kan basıncındaki düşüş, eşzamanlı olarak merkezi düzeyde sempatik inhibisyona yol açtığı düşünülen serebrospinal sıvıdaki β-endorfin konsantrasyonundaki artışla korelasyon gösteriyordu.[[18]](#endnote-17) [[19]](#endnote-18) [[20]](#endnote-19)

1999 da 150 hastada, asıl olarak oosit toplanması esnasında ağrının kontrol edilmesinde iv alfentanil ile EA etkinliğini karşılaştırmak için yine isveç'li grubun (Stener-Victorin ve ark.) tasarladığı prospektif randomize bir çalışmada,[[21]](#endnote-20) ağrının giderilmesi konusunda her iki gurup arasında fark bulunamazken, EA grubunda daha yüksek implantasyon oranları (% 27.2 vs % 16.3), gebelik oranları (% 45.9 vs % 29.3) ve eve bebek götürme oranları (% 41 vs % 19.4) bulunması araştırmacıları bu konuda çalışma yapmaya teşvik etmiştir.

2000 yılında Amerika'dan altı hastadan oluşan bir vaka serisi yayınlanmıştır. [[22]](#endnote-21) Yüksek doz gonadotropin tedavisine düşük over yanıtı veren (poor responder) bir gurup aynı hasta, gonadotropin tedavilerine akupunktur eklenerek ve eklenmeyerek farklı sikluslarda takip edilmiştir. Akupunktur seansları FSH tedavisiyle birlikte başlayıp, oosit toplama gününe kadar en az haftada 2 defa olacak biçimde uygulanmıştır. Folikül sayıları ve gebelik sonuçları değerlendirilmiştir. Bu çalışmada poor responder hastalara akupunktur uygulanmasının folikül sayısının artmasına ve gebelik sağlanmasına katkı yaptığı bildirilmiştir.

|  |
| --- |
| **Table 1. Outcomes for Acupuncture vs Non-Acupuncture Cycles Among 6 Women Undergoing ICSI\*** |
| **Patient No.** | **Age, y** | **Non-Acupuncture Cycles** | **AcupunctureCycles** |    |
|   |
|   |   | **Follicles** | **Cycles** | **Follicles** | **Cycles** |   |
|   |   | **Mean No.** | **No.** | **Mean No.** | **No.** | **Outcome** |
| 1 | 29 | 4.7 | 3 | 8 | 1 | IUP |
| 2 | 34 | 2 | 1 | 10 | 2 | SAB twice |
| 3 | 36 | 3 | 2 | 14 | 1 | SAB |
| 4 | 37 | 8 | 1 | 6 | 1 | No pregnancy |
| 5 | 38 | 1 | 1 | 4 | 1 | Cycle canceled |
| 6 | 41 | 2 | 1 | 6 | 1 | SAB |
| Mean (SD) |   | 3.7 (1.0) |   | 8.4 (1.3) |   |   |
| \*ICSI indicates intracytoplasmic sperm injection; IUP, intrauterine pregnancy; and SAB, early spontaneous abortion. P=.02 for overall acupuncture follicles vs non-acupuncture follicles. |

2004 yılında, Magarelli ve arkadaşları, bu çalışmayı destekleyen retrospektif bir makale yayınlamışlardır.[[23]](#endnote-22) Bu makalede, 53 akupunktur uygulanmış hastaya karşın 94 akupunktur uygulanmamış hasta dataları karşılaştırılarak, kötü prognozlu olarak kabul edilen (uzun infertilite süresi, yüksek FSH düzeyi, sperm kalitesi düşük) hastalara akupunktur uygulandığında, bunların normal prognozlu gurubun gebelik sonuçlarına benzer oranlar gösterdiği belirtilmiştir. Bu yayınlar, bir kaç vaka serisi ve küçük sayıda hasta gruplarıyla yapılan çalışmalarla devam etmiş[[24]](#endnote-23) [[25]](#endnote-24) [[26]](#endnote-25) ve sadece bir çalışmada fark bulunmazken[[27]](#endnote-26) diğerlerinde akupunkturun olumlu etkileri olduğu yönünde bildirimler yer almıştır.

2002 nisan ayında Fertil Steril dergisinde yayınlanan Paulus ve arkadaşlarının Almanya'da gerçekleştirdikleri prospektif randomize bir çalışma, bu konuda en çok atıf alan (261) çalışma olmuştur.[[28]](#endnote-27) Çalışmacılar, IVF tedavisi altında olan 160 hastanın 80 tanesine embriyo transferi (ET) öncesi ve sonrası akupunktur tedavisi ekleyerek gebelik sonuçlarını karşılaştırmıştır. Akupunktur grubunda % 42.5, kontrol grubunda % 26.3 olarak açıklanan sonuçlar IVF çevrelerinde büyük yankı uyandırmıştır. Aynı yıl, aynı derginin aralık sayısında Chang ve arkadaşları akupunkturun infertil kadınlarda hipotalamik-hipofizer-ovaryan aks üzerinde etkili olabileceği tezini tartışan hipotetik bir makale[[29]](#endnote-28) yayınlamışlardır.

Bu yayından bir yıl sonra, Paulus ve arkadaşları, aynı çalışmayı, bu kez sayıyı 200 hastaya tamamlayarak randomize plasebo (sham akupunktur) kontrollü bir tasarımla ESHRE (European Society for Human Reproduction and Embryology) toplantısında sunmuşlardır. [[30]](#endnote-29) Bu sunumda, akupunktur grubunun % 43 gebelik oranına karşı, sham akupunktur grubunda % 37 lik bir oranın bildirilmesi (istatistiksel fark yok) literatürde eleştirel tartışmaların da başlamasına neden olmuştur.[[31]](#endnote-30)

Dieterle ve arkadaşlarının Paulus ve arkadaşlarının çalışmasından biraz farklı bir tasarımla, 2006 yılında 225 hasta üzerinde yapılan bir prospektif RCT[[32]](#endnote-31) yayınlanmıştır. Bu çalışmada iki gruba ayırdıkları hastaların birinci gurubuna fertilitede etkili olduğu düşünülen noktalar, ikinci gurubuna fertilitede etkili olmadığı düşünülen noktalar seçilmiş. ET den 30 dakika sonra ve 3 gün sonra olmak üzere 2 seans uygulanmış. Gebelik oranlarının, akupunktur grubunda, % 34 kontrol grubunda % 16 olarak verilmesi yine tartışmalara yol açtmıştır. Özellikle ülke IVF gebelik ortalamasının çalışmadaki kadın yaş ortalaması için % 24 olması, kontrol gurubunun fazla düşük oranlara sahip olmasının sorgulanmasına yol açmıştır.

Aynı yıl Danimarka'dan Westergaard ve arkadaşları, adeta Paulus'un ve Dieterle'nin çalışmalarını birleştiren bir tasarımla, yaptıkları prospektif RCT[[33]](#endnote-32) da üç guruba ayırdığı 273 hastanın birinci gurubuna ET öncesi ve sonrası 1'er seans, ikinci gurubuna ET sonrası 1 seans ve ET den 2 gün sonra 2. seans, üçüncü guruba da hiç akupunktur uygulamadan kontrol grubu olarak aldığı bir çalışma yayınlamışlardır.

|  |
| --- |
| **TABLE 4**Reproductive outcomes per ET. |
| **Reproductive outcome** | **Control group** | **ACU 1** | **ACU 2** |
| **(n = 87)** | **(n = 95)** | **(n = 91)** |
| Positive pregnancy test | 24 (28)[a](http://www.fertstert.org/article/S0015-0282%2806%2900212-3/fulltext#tblfn3) | 40 (42)[a](http://www.fertstert.org/article/S0015-0282%2806%2900212-3/fulltext#tblfn3) | 36 (40) |
| Clinical pregnancy | 21 (24)[b](http://www.fertstert.org/article/S0015-0282%2806%2900212-3/fulltext#tblfn4) | 37 (39)[b](http://www.fertstert.org/article/S0015-0282%2806%2900212-3/fulltext#tblfn4) | 33 (36) |
| Early pregnancy loss, n (% of positive pregnancy tests) | 5 (21) | 6 (15) | 12 (33) |
| Ongoing pregnancy/delivery | 19 (22)[c](http://www.fertstert.org/article/S0015-0282%2806%2900212-3/fulltext#tblfn5) | 34 (36)[c](http://www.fertstert.org/article/S0015-0282%2806%2900212-3/fulltext#tblfn5) | 24 (26) |
| Implantation rate, % (no. of gestational sacs/no. of transferred embryos) | 18 (32/178) | 21 (42/200) | 19 (36/192) |

Westergaard. Acupuncture on ET day improves IVF outcome. Fertil Steril 2006.

[a](http://www.fertstert.org/article/S0015-0282%2806%2900212-3/fulltext#back-tblfn3)*P* = .044.

[b](http://www.fertstert.org/article/S0015-0282%2806%2900212-3/fulltext#back-tblfn4)*P* = .038.

[c](http://www.fertstert.org/article/S0015-0282%2806%2900212-3/fulltext#back-tblfn5)*P* = .049.

Bu çalışmada ET günü transfer öncesi ve sonrası (Paulus'un protokolü) akupunktur yapılan gurupta, kontrol gurubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek gebelik oranları bulunmuş, ancak ET den iki gün sonra ek bir seans eklenmesi sonucu (ikinci gurup-Dieterle protokolü) gebelik oranlarının artırmadığı (hatta düştüğü) sonucu çıkarılmıştır. Bu Dieterle ve arkadaşlarının çalışmasıyla çelişkili bir sonuçtu. Bu makalenin yazarları tartışma kısmında mevcut çelişkiyi değerlendirirken, kendi çalışmalarında kontrol gurubunda sham akupunktur kullanmadıklarını, Dieterle'nin çalışmasında ise kullanıldığını belirtip bu konuyu plasebo etkisi bağlamında speküle etmişlerdir. Bunun üzerine Myers, Westergaad ve Dieterle'nin çalışmalarını değerlendirdiği bir makale yayınlamıştır[[34]](#endnote-33) ve yazısında özetle, akupunkturun IVF hastalarına yararlı olduğu fakat çalışmalardaki metodolojik eksiklerin giderilmesi üzerinde durmuştur.

Yine 2006 yılında Smith ve arkadaşları, Paulus'un protokolüne, 1 seans daha ekleyerek (bu sefer oosit toplanmasından önce) 469 kadın ile sham akupunktur kontrollü (Streitberger[[35]](#endnote-34)) randomize bir çalışma yayınlamışlardır.[[36]](#endnote-35) Akupunktur gurubunda % 31, kontrol gurubunda % 23 gebelik bildirmişler ancak, kendi yorumlarında makaledeki biçimiyle söylersek, "gerçek akupunktur gurubunda gebelik oranları bir buçuk kat yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı" sonucuna varmışlardır. Benzer biçimde, Benson ve arkadaşları, 5 guruba ayırdıkları (1-iğne ile akupunktur, 2-lazer akupunktur, 3- sham lazer akupunktur, 4-gevşeme ve 5- müdahale yok) yaklaşık 50'şerli guruplarda, sadece iğne gurubunda görece (%10) gebelik sonuçlarında artış olduğu fakat istatistiksel fark olmadığı sonucuna varmışlardır.[[37]](#endnote-36)

İnfertilite konusunda akupunktur çalışmalarının değerlendirildiği, eleştirildiği yayınlarda da 2006 yılından itibaren artış göze çarpar olmuştur. Elisabet Stener-Victorin ve Peter Humaidan birlikte yazdıkları makalede[[38]](#endnote-37) özetle, akupunkturun infertilite alanında giderek yaygınlaştığını, uterin ve ovaryan kan akımı üzerinde etkili olduğu, oosit toplama sırasında ağrı üzerinde azaltıcı etkisi olduğu, PCO lu hastalarda hormonal ve metabolik düzenleyici rolü olduğu, gebelik oranlarını artırdığını ve olumsuz yan etkilerinin olmadığını belirterek, akupunktur protokollerindeki nokta seçimi ve uygulama farklarının kafa karıştırıcı olduğu tespitini yapmışlardır. Domar da, makalesinde[[39]](#endnote-38) yapılan çalışmalardaki tasarım hatalarına değinerek, çıkan sonuçların çelişkilerine dikkat çekmiştir. Sham akupunktur üzerinde önemle durduğu makalesinde, sham akupunktur uygulanan kontrol guruplarında, hiç akupunktur uygulanmayanlara göre farklı sonuçların olmasını sorgulamıştır. Ayrıca iki yerine üç seans akupunktur yapılan gurubun bulunduğu çalışmada, üçüncü seans akupunkturun sonuçları daha kötü yönde mi etkilediğini sorarak, akupunkturun IVF sonuçları üzerindeki etkisinin henüz açık olmadığını belirtmiştir. Son olarak Anderson ve Rosenthal[[40]](#endnote-39) editöre yazdığı mektupta, son yayınlardaki kısa akupunktur protokollerinin, nokta seçim kriterlerinin ve tüm vakalara standart nokta uygulamasının yapılmasının TCM diagnostik perspektifine uygun olmadığını değerlendirmişlerdir.

2007 de peş peşe önceki çalışmaların tersi sonuçlar açıklayan çalışmalar yayınlanmıştır. Craig ve arkadaşları, 107 hasta üzerinde Paulus'un protokolünü uyguladıkları randomize kontrollü çalışmada,[[41]](#endnote-40) akupunktur grubunda daha düşük gebelik oranları bildirmişlerdir. (Kontrol gurubunda herhangi bir girişim yok akupunktur gurubunda % 43.8, kontrol gurubunda % 69.6 klinik gebelik). Wang ve arkadaşları da 32 hasta üzerinde, siklusun 5. gününden itibaren iki hafta boyunca, ET günü hariç foliküler ve luteal fazda akupunktur uyguladıkları bir çalışmada[[42]](#endnote-41), kontrol gurubuyla akupunktur gurubunun, klinik gebelik ve devam eden gebelik sonuçlarını benzer buldukları (akupunktur gurubu: % 40.6 ve % 37.5, kontrol gurubunda % 53.1 ve % 43.7) bir makale yayınlamışlardır. (her iki makalenin de tam metinlerine ulaşılamadı). Aynı yıl, Anderson ve arkadaşları IVF de akupunkturun klinik etkinliği ve mekanizmalarına dair uzunca bir değerlendirme yazısı yayınlamışlardır.[[43]](#endnote-42) Bu değerlendirmede, biyomedikal yaklaşımla TCM yaklaşımları karşılaştırılarak, bir yıl önce yazdıkları editöre mektup metnindeki eleştirilerini tekrar ederek ve genişleterek, çalışmalardaki akupunktur lehine çıkan sonuçların yanı sıra tasarım ve metodolojik kısıtlarını vurgulamışlardır. Bununla beraber bu makalede, akupunkturun IVF sürecinde etkili olmasının olası mekanizmalarını kanıta dayalı olarak etraflıca ele almışlardır. Başlıklar halinde belirtirsek şu dört etki yolu ile katkı sağladığını öne sürmüşlerdir: 1- nöroendokrin faktörler üzerinde modülatör etki, 2- Uterin ve ovaryan kan akımı üzerindeki etkisi, 3- sitokinler aracılığı ile immün modülatör etki, 4- Stres, depresyon gibi duygu durum üzerindeki iyileştirici etki.

2008 yılında endometriozis tanısı konmuş bir IVF vakasına 10 seans akupunktur uygulaması sonrası klinik durumunu tartışıldığı bir vaka sunumu[[44]](#endnote-43) dışında dergilere yansıyan bir klinik çalışma olmamıştır. Bununla beraber bu yılda, IVF ve akupunktur konusunda önceki klinik çalışmaları inceleyen iki review[[45]](#endnote-44) [[46]](#endnote-45), iki meta-analiz[[47]](#endnote-46) [[48]](#endnote-47) yayınlanmış, ilk defa Cochrane de değerlendirilmiştir. Ayrıca, TCM yaklaşımı ile biyomedikal yaklaşımı ele alan, klinik sonuçlarla birlikte akupunkturun IVF tedavisindeki olası etki mekanizmalarını ve akupunktur uygulamalarını tartışan üç ayrı değerlendirme yazısı [[49]](#endnote-48) [[50]](#endnote-49) [[51]](#endnote-50) yayınlara girmiştir. Klinik çalışmaları değerlendiren meta-analizlerden biri (Manheimer) IVF tedavisi gören hastalara akupunktur uygulamasının gebelik sonuçları ve canlı doğum oranları üzerine olumlu etkisi olduğu sonucuna varırken, diğeri (El-Toukhy) etkisi olmadığı sonucna varmıştır. Manheimer 1366 vakayı kapsayan ve sadece iğne ile akupunktur yapılan çalışmaları tercih ederken, El-Toukhy 2500 vakayı kapsayan ve lazer akupunktur gibi diğer uygulama biçimlerini de analizine dahil etmişti. Hatta El-Toukhy makalesinde Manheimer'a gönderme yaparak, Benson'un çalışmasını (36) analizinde dışladığı için sonuçlarının kendisininkinden farklı bulduğu ifadesine yer vermiştir. Tüm bu yayınların üzerine, Cheong ve arkadaşları Cochrane kütüphanesinde etraflıca ele alınmış bir review yayınlamışlardır[[52]](#endnote-51) Burada özetle, 60 kadar randomize kontrollü çalışmaya ulaşıldığı, bunlardan 30 tanesini değerlendirmeye uygun bulduklarını, ET günü yapılan akupunkturun canlı doğum oranlarını artırdığı fakat luteal fazda akupunktur uygulanmasının rutin olarak önerilemeyeceği sonucuna vardıklarını belirtmişlerdir.

Bu yılda Longbottom yayınladığı değerlendirme yazısında, infertilitenin nedenleri ve IVF sürecinin farklı özellikler gösteren fazlarına değinerek, akupunkturun sadece ET öncesi ve sonrası uygulanmasının yeterli olmadığını, tedaviye hazırlık aşamasından, ET sonrası (luteal destek) olarak haftada en az iki seans uygulanmasının akupunktur prensiplerine daha uygun olduğunu bildirmiştir. Ayrıca nokta seçimi, seans sayısı ve kontrendike noktalar konusunda akupunkturistler arasında bir fikir birliği olmadığını belirtmiştir.

2009 da üç RCT ve bir editöre mektup yayınlanmıştır. Chen ve arkadaşları 60 poor response hastada elektroakupunktur ile yaptığı randomize kontrollü çalışmada,[[53]](#endnote-52) akupunktur gurubunda kontrol gurubuna göre oosit kalitesi ve gebelik oranlarını yüksek, abortus oranlarının düşük bulunduğunu, ancak istatistiksel fark olmadığını bildirmiştir. Domar ve arkadaşlarının 150 hasta ile yaptıkları RCT da Paulus'un protokolünü uygulayarak gebelik sonuçlarıyla beraber hastaların anksiyete ve duygu durumlarını sorguladıkları çalışmalarında,[[54]](#endnote-53) gebelik oranlarında istatistiksel fark yok, anksiyete ve duygu durumda ise akupunktur gurubunda anlamlı fark olduğunu rapor etmişlerdir.

Bu yayınlar arasında, en çok tartışmaya yol açan çalışmalardan biri de, So ve arkadaşlarının sham akupunktur (Streitberger’s placebo needles) kullanarak yaptığı RCT olmuştur. Bu çalışmada 370 hastada ET günü ET den önce ve sonra uygulama yapılmıştır (ancak seçilen noktalar Paulus'un kullandığından farklıdır). Gebelik oranlarıyla birlikte endometriyal ve subendometriyal vaskülarite, serum kortizol düzeyleri ve anksiyete seviyeleri de takip edilmiş. Bütün bulgular sham akupunktur lehine olumlu bulunmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değil, toplam gebelik oranları sham akupunktur lehine anlamlı farklı bulunmuştur.

Comparison of pregnancy outcomes

|  | **Real acupuncture** | **Placebo acupuncture** | ***P*-value** |
| --- | --- | --- | --- |
| Overall pregnancy rate | 43.8 (81/185) | 55.1 (102/185) | 0.038\* |
| Clinical pregnancy rate | 38.9 (72/185) | 49.2 (91/185) | 0.059 |
| Ongoing pregnancy rate | 31.9 (59/185) | 40.5 (75/185) | 0.105 |
| Live birth rate | 29.7 (55/185) | 38.4 (71/185) | 0.100 |
| Implantation rate | 28.0 (97/347) | 32.8 (116/354) | 0.189 |
| Miscarriage rate | 32.1 (26/81) | 30.4 (31/102) | 0.931 |
| Ectopic pregnancy rate | 2.5 (2/81) | 1.0 (1/102) | 0.585 |
|  |  |  |  |

Bu çalışmanın ardından Ricci, editöre yazdığı mektupta[[55]](#endnote-54) birkaç nedenle çalışmayı eleştirmiştir: hastaların % 30 unun tekrarlayan siklusta oldukları için farklı bir prognostik gurup oluşturmaları gerektiğini, istatistiksel anlamlı gösterilen sonuç parametresinin biyokimyasal gebelik olduğu ve bu parametrenin IVF sonuçları bakımından kabul edilemez olduğunu, örneklem sayısının yetersiz olduğunu ve hesaplamaların karmaşıklık taşıdığını söyleyerek,bu çalışmada yazarların " gerçek akupunkturla karşılaştırıldığında, plasebo akupunkturun tedavi altındaki IVF hastalarında anlamlı yüksek gebelik oranları" ndan bahsedemeyeceklerini belirtmiştir.

2010 yılına gelindiğinde, Moy ve arkadaşları 161 hastayla yaptıkları Paulus'un çalışmasına benzer bir RCT daha yayınlamışlardır.[[56]](#endnote-55) ET öncesi bir seans, ET sonrası 3. gün 2. seans uygulanan akupunktur protokolünde, kontrol gurubu (akupunktur noktalarının 'yakınına' iğne batırma biçiminde) sham akupunktur olarak uygulanmıştır. Sonucu sham gurubunda % 52.7 gerçek akupunktur gurubunda % 45.3 (istatistiksel fark yok) olarak bulmuşlardır. Madaschi ve arkadaşları da Paulus'un protokolünü kullanarak, 416 hasta üzerinde yaptıkları RCT[[57]](#endnote-56) da (kontrol gurubuna akupunktur uygulanmamış) gebelik oranlarını akupunktur gurubunda % 40.4, kontrol gurubunda % 32.2 olarak bulmuşlardır (istatistiksel fark yok). Ancak subgurup analizlerinde bazı hasta guruplarında akupunktur lehine sonuçlar bulduklarını belirtmişlerdir. Danimarka'da Andersen ve arkadaşlarının 635 hasta üzerinde yaptıkları RCT[[58]](#endnote-57) da (kontrol gurubunda Straitberger sham akupunktur iğnesi kullanılmış) akupunktur gurubunda % 32, kontrol gurubunda % 35 klinik gebelik (istatistiksel fark yok)bulmuşlardır.

Bu çalışmaların yayınlandığı dönemde bir de review yayınlanmıştır.[[59]](#endnote-58) Cheong ve arkadaşlarının değerlendirmelerine göre IVF tedavileri sırasında akupunktur uygulanmasının faydalı olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır. Yazarlar, çalışmanın kalitesi bakımından sadece plasebo iğnelerin kullanıldığı, standart akupunktur protokolünün uygulandığı çalışmaları değerlendirmeye dahil ettiklerini belirtmişlerdir.

2011 de, 2008 dekine benze biçimde, biri Cochrane değerlendirmesi olmak üzere peş peşe reviewler yayınlanmıştır. Melissa Drake'nin kaleme aldığı reviewde,[[60]](#endnote-59) akupunkturun IVF sonuçlarına etkili olmadığını, fakat sham akupunkturun IVF sonuçlarına pozitif etkisi olduğuna dair kanıtlar bulunduğunu belirtilmiştir. Bu reviewde, seçim kriterleri nedeniyle sadece 2009 sonrası yayınlanan dört makale (Domar 2009, So 2009, Andersen 2010, Moy 2011) değerlendirilmiştir. Qu Fan ve arkadaşlarının sistematik review ve meta analizinde[[61]](#endnote-60) de benzer biçimde akupunkturun IVF sonuçlarını iyileştirdiğine dair kanıt bulunamadığı belirtilmiştir.

Buna karşın, aynı yıl yayınlanan Franconi ve arkadaşlarının kısa review formatındaki makalesinde[[62]](#endnote-61) IVF hastalarına ET günü uygulanan akupunkturun canlı doğum oranlarına katkısı olduğunu, bunun mekanizmalarının araştırılmasına ihtiyaç olduğu sonucunu çıkarmıştır. Yine Huang ve arkadaşları tarafından yayınlanan reviewde[[63]](#endnote-62) akupunkturun hem erkek infertilitesinde hem de kadın infertilitesinde IVF sonuçlarında pozitif rolü olduğu sonucuna vardıklarını bildirmişlerdir.

Bu kafa karıştırıcı yayınların arasında Manheimer, IVF çalışmalarında plasebo olarak sham akupunkturun kullanılmasına ilişkin detaylı bir tartışma yaptığı makalesinde[[64]](#endnote-63) bu uygulamanın tamamen inert bir girişim olmadığını, ilgili sonuçların otomatikman "plasebo etkisi" sayılmasının bias yaratacağını, sham akupunkturun kendine ait gölgede kalmış, iyice anlaşılmamış olması muhtemel yönlerinin araştırılmasına ihtiyaç olduğunu belirtmiştir.

Bunun hemen ardından, 2012 de Zheng ve arkadaşları tarafından toplam 5807 hastayı kapsayan 24 çalışmayı değerlendirdikleri bir sistematik review ve meta-analiz yayınlanmıştır[[65]](#endnote-64). Yazarlar, Streitberger kontrol gruplarını (etkisiz bir girişim olmadığı için) dışladıklarında, IVF tedavisi altındaki hastalarda akupunktur uygulanmasının canlı doğum oranlarına anlamlı etki yapma eğiliminde olduğunu bildirmişlerdir.

Fan Qu ve arkadaşları, 2011 de 17 çalışmayı dahil ederek yayınladıkları (ve akupunkturun IVF sonuçlarını iyileştirdiğine dair kanıt bulunamadığını belirttikleri) makalelerinden farklı olarak, bu defa 33 çalışmayı dahil ettikleri ve çalışmaların tasarımsal sorunlarını irdeledikleri, "akupunktur IVF sonuçlarını iyileştiriyor mu?" sorusunun cevabını bulmak üzere, gelecek çalışmalar için kılavuz niteliğinde bir makale yayınlamışlardır.[[66]](#endnote-65)

2013 de Manheimer ve arkadaşları bir review güncelleme yayınlamışlardır.[[67]](#endnote-66) Bu yazıda de toplam sonuçlara bakıldığında belirsizliğin devam ettiği, klinik ve metodolojik olarak daha detaylı incelendiğinde (kontrol guruplarında sham akupunktur kullanılıp kullanılmadığına göre, akupunktur seans sayısına göre, akupunkturu yapan kişinin yeterliliğine göre, seçilen akupunktur noktalarına göre, akupunkturun çalışma yapılan kliniğin içinde ya da dışarıda yapılmasına göre... ) önemli farklar görüldüğünü tespit etmiştir. Yazıda meselenin daha iyi anlaşılabilmesi için subgurup çalışmalarına gerek olduğu belirtilmiştir.

Bu arada Brezilya'dan bir RCT yayınlanmıştır.[[68]](#endnote-67) Önceden iki başarısız denemesi olan 84 kadın üç guruba ayrılarak (1-gerçek akupunktur+moksibüsyon, 2-sham akupunktur, 3- akupunktur yapılmayan)çalışmaya alınmış. Ovulasyon indüksiyonunun 1. ve 7. günleri birer seans, oosit toplanmasından önceki gün 1 seans, ET sonrası gün 1 seans olmak üzere toplam 4 seans uygulanmış. Akupunktur gurubunda gebelik oranları anlamlı yüksek bulunmuştur.

Parameters Control group (n=28) Sham group (n=28) Acupuncture group (n=28)

Clinical PR, % 7.1 10.7 35.7

Cheong ve arkadaşları, 2013 de 20 çalışmayı değerlendirerek yeniledikleri Cochrane çalışmalarında,[[69]](#endnote-68) bir kez daha akupunkturun IVF sonuçlarına katkı yapmadığını bildirmişlerdir.

Bunlar üzerine Meldrum da, "Akupunktur faydalı mı zararlı mı plasebo mu" başlığı ile sonuçlar arasındaki bu karmaşayı dile getiren bir makale yayınlamıştır.[[70]](#endnote-69)

2014 e gelindiğinde, akupunkturun infertil hastalarda pozitif etkisine dair 1 vaka sunumu,[[71]](#endnote-70) 1 vaka serisi,[[72]](#endnote-71) 1 prospektif analiz,[[73]](#endnote-72) 1 review,[[74]](#endnote-73) ek olarak, bu konuda kesin sonuca varamayıp daha fazla araştırma gereğine değinen iki ayrı review[[75]](#endnote-74) [[76]](#endnote-75) daha yayınlanmıştır.

SONUÇ

Son yirmi yıl içerisinde IVF hastalarına yönelik uygulanan akupunkturun etkinliğini sorgulamak üzere yapılan randomize ve kontrollü çalışmalar, randomize ve/veya kontrollü olmayan çalışmalar, vaka serileri ve örnekleri, review ve meta-analizlerden oluşan 50 civarında literatür yayını ve bazı mekanistik - hipotetik - teorik değerlendirme metinlerinin ışığında irdelenmeye çalışılmıştır. 2000'li yılların ilk yarısında peş peşe çıkan yayınlarda akupunkturun IVF tedavisi altındaki hastaların gebelik sonuçlarında anlamlı farklar ortaya koyduğunu gösteren sonuçlara karşın, özellikle 2008 den sonra bu sefer tersine akupunkturun olumsuz sonuçlarına ya da anlamsız farklar gösterdiğine dair çalışmalar da yayınlanmaya başlamıştır. Bütün bu çelişkili sonuçların ortaya çıkması, çeşitli açılardan değerlendirilmiş ve bilimsel doğru bilgiye ulaşmak için çeşitli öneriler sunulmuştur. Bu bağlamda Wei-hong Liu ve arkadaşları, literatürde negatif sonuç veren akupunktur çalışmalarını TCM perspektifiyle inceleyerek bunun (akupunkturistler açısından) altında yatan sebepleri tanımlamaya çalıştıkları yakın zamanda bir makale yayınlamışlardır.[[77]](#endnote-76) Bu makaleye göre beş önemli nedenle akupunktur çalışmaları olumsuz sonuç vermektedir: 1- nokta seçimlerinin yetersiz olması, 2- akupunkturistler arasında tutarlılığın olmaması, 3- yetersiz iğne yanıtı alınması, 4- akupunktur seans sayısının çok düşük olması (birçok çalışmada), 5- rasyonel olmayan plasebo kontrol tesis etmek.

TARTIŞMA

Gerek analizlerde, gerek klinik çalışmalarda yazarların seçim kriterleri, yöntemsel ve tasarımsal farkları, hedeflenen ve hesaplanan sonuç verilerinin farklı olması, kullanılan kontrol guruplarının rasyonel olmaması, hasta gurupları ve tedavi girişimleri farklı özellikler gösterdiği halde aynı prosedüre tabi kılınması, uygulayıcıların deneyimi ve yeterliliği gibi, daha sayılabilecek birçok nedenden dolayı, bu zaafları içeren çalışmalar üzerinden akupunkturun IVF sonuçlarına etkisini "toplam" ve net olarak belirlemek mümkün görünmemektedir.

IVF ve akupunktur alanlarının her ikisinin de özgün hassasiyetleri (farklı prognoza sahip hasta özellikleri, normal siklus fizyolojisi, fertilite ve infertilite hakkında detaylı bilgi, akupunkturun filozofik, hipotetik ve kanıtlanmış etki mekanizmaları, uygulama standardı vb ) doğrultusunda doğru nokta seçimleri ve uygulama biçimleri gibi konularda rasyonel bir protokolün oluşturulduğu daha "butik" bir çalışma tasarımının ortaya konmasının bize farklı deneyimler sunması muhtemeldir.

REFERANSLAR

1. 1990 Çukurova Tıp Fakültesi mezunudur. 2004 te üremeye yardımcı tedavi yöntemleri laboratuvar uygulamaları eğitimi aldıktan sonra tüp bebek laboratuvarında embriyolog olarak çalışmaya başladı. 2008 de akupunktur eğitimi aldıktan sonra yoğun olarak IVF vakalarına akupunktur uygulama şansı buldu ve teorik - pratik ilgisini bu konuda yoğunlaştırdı. [↑](#footnote-ref-1)
2. European Society of Human Reproduction and Embryology. The world’s number of IVF and ICSI babies has now reached a calculated total of 5 million. Press release, 2 July 2012. www.eshre.eu/eshre/english/press-room/press-releases/press-releases-2012/5-million-babies/page.aspx/1606 [↑](#endnote-ref-1)
3. Palermo, G., Joris, H., Devroey, P. et al. (1992) Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. Lancet, 340, 17-18. [↑](#endnote-ref-2)
4. Andre C.Van Steirteghem, Zsolt Nagy,Hubert Joris, Jiaen Liu, Catherine Staessen, Johan Smitz, Arjoko Wisanto and Paul Devroey. High fertilization and implantation rates after intracytoplasmic sperm injection. Human Reproduction vol.8 no.7 pp.1061-1066, 1993 [↑](#endnote-ref-3)
5. Elisabet Stener-Victorin, Urban Waldenstrdm, Sven A.Andersson and Matts Wikland. Reduction of blood flow impedance in the uterine. arteries of infertile women with electro-acupuncture. Human Reproduction vol.11 no.6 pp.1314-1317, 1996 [↑](#endnote-ref-4)
6. Tekay, A., Martikainen, H. and Jouppila, P. (1995) Blood flow changes in uterine and ovarian vasculature, and predictive value of transvaginal pulsed colour Doppler ultrasonography in an in-vitro fertilization programme. Hum. Reprod., 10, 688-693. [↑](#endnote-ref-5)
7. Coulam, C.B., Stem, JJ., Soenksen, D.M., Britten, S. and Bustillo, M. (1995) Comparison of pulsatility indices on the day of oocyte retrieval and embryo transfer. Hum. Reprod., 10, 82-84. [↑](#endnote-ref-6)
8. Goswamy, R.K. and Steptoe, P.C. (1988) Doppler ultrasound studies of the uterine artery in spontaneous ovarian cycles. Hum. Reprod., 3, 721-726. [↑](#endnote-ref-7)
9. Goswamy, R.K., Williams, G. and Steptoe, P.C. (1988) Decreased uterine perfusion - cause of infertility. Hum. Reprod., 3, 955-959. [↑](#endnote-ref-8)
10. Steer, C.V., Williams, J., Zaidi, J, Campbell, S. and Tan, S.L. (1995a) Intraobserver, interobserver, interultrasound transducer and intercycle variation in colour Doppler assessment of uterine artery impedance. Hum. Reprod., 10,479-481. [↑](#endnote-ref-9)
11. Steer, C.V., Tan, S.L., Mason, BA. and Campbell, S. (1995b) Vaginal color Doppler assessment of uterine artery impedance correlates with immunohistochemical markers of endometrial receptivity required for the implantation of an embryo. FertiL Steril., 61, 101-108. [↑](#endnote-ref-10)
12. Sterzik, K-, HUtter, W., Grab, D. el al (1989) Doppler sonographic findings and their correlation with implantation in an in vitro fertilization program. Fertil. SteriL, 52, 825-828. [↑](#endnote-ref-11)
13. Tekay, A., Martikainen, H. and Jouppila, P. (1995) Blood flow changes in uterine and ovarian vasculature, and predictive value of transvaginal pulsed colour Doppler ultrasonography in an in-vitro fertilization programme. Hum. Reprod., 10, 688-693. [↑](#endnote-ref-12)
14. Yao, T., Andersson, S. and Thoren, P. (1982) Long-lasting cardiovascular depressor response following sciatic stimulation in SHR. Evidence for the involvement of central endorphin and serotonin systems. Brain Res., 244, 295-303. [↑](#endnote-ref-13)
15. Hoffmann, P. and Thoren, P. (1986) Long-lasting cardiovascular depression induced by acupuncture-like stimulation of the sciatic nerve in unanaesthetized rats. Effects of arousal and type of hypertension. Ada Physiol. Scand., 127, 119-112 [↑](#endnote-ref-14)
16. Hoffman, P., Skarphedinsson, J.O., Delle, M. and Thortn, P. (1990a) Electrical stimulation of the gastrocnemius muscle in spontaneously hypertensive rat increases the pain threshold: role of different serotonergic receptors. Ada Physiol. Scand., 138, 125-131. [↑](#endnote-ref-15)
17. Hoffman, P., Terenius, L. and Thor6n, P. (1990b) Cerebrospinal fluid immunoreactive beta-endorphin concentration is increased by long-lasting voluntary exercise in the spontaneously hypertensive rat. ReguL Pept., 28, 233-239. [↑](#endnote-ref-16)
18. Cao, X.D., Xu, S.F. and Lu, W.X. (1983) Inhibition of sympathetic nervous system by acupuncture. Acupuncture Electro-Ther. Res. Int. J., 8, 25-35 [↑](#endnote-ref-17)
19. Moriyama, T. (1987) Microneurographic analysis of the effects of acupuncture stimulation on sympathetic muscle nerve activity in humans: excitation followed by inhibition. Nippon Seirigahi Zasshi., 49, 711-721. [↑](#endnote-ref-18)
20. Reid, J.L. and Rubin, P.C. (1987) Peptides and central neural regulation of circulation. Physiol. Rev., 67, 725-749. [↑](#endnote-ref-19)
21. Stener-Victorin E, Waldenstrom U, Nilsson L, Wikland M, Janson PO. A prospective randomized study of electro-acupuncture versus alfentanil as anaesthesia during oocyte aspiration in in-vitro fertilization. Hum Reprod. 1999;14(10):2480-2484. [↑](#endnote-ref-20)
22. Sandra L. Emmons, MD., Phillip Patton, MD Acupuncture Treatment For Infertile Women Undergoing Intracytoplasmic Sperm injection. Source: Medical Acupuncture, A Journal For Physicians By Physicians. Spring / Summer 2000- Volume 12 / Number 2 [↑](#endnote-ref-21)
23. Magarelli, P. C., and D. K. Cridennda. "Acupuncture & IVF poor responders: a cure?." Fertility and sterility 81 (2004): 20. [↑](#endnote-ref-22)
24. Lyttleton, J. Treatment of Infertility with Chinese Medicine. London: Churchill Livingstone; 2004. [↑](#endnote-ref-23)
25. 21. Liang, L. Acupuncture and IVF. Boulder: Blue Poppy Press; 2003. [↑](#endnote-ref-24)
26. Johnson D. Acupuncture prior to and at embryo transfer in an assisted conception unit--a case series. Acupunct Med. 2006;24(1):23-28. [↑](#endnote-ref-25)
27. Balk J, Kalro B, Roberts JO. Electroacupuncture in infertile patients receiving in-vitro fertilization and embryo transfer: a pilot study. Medical Acupuncture. 2003;14(3):12-14. [↑](#endnote-ref-26)
28. Paulus WE, Zhang M, Strehler E, El-Danasouri I, Sterzik K. Influence of acupuncture on the pregnancy rate in patients who undergo assisted reproduction therapy. Fertil Steril 2002;77(4):721-4. [↑](#endnote-ref-27)
29. Chang R1, Chung PH, Rosenwaks Z. Role of acupuncture in the treatment of female infertility. Fertil Steril. 2002 Dec;78(6):1149-53. [↑](#endnote-ref-28)
30. Paulus WE, Zhang M, Strehler E, Seybold B, Sterzik K. Placebocontrolled trial of acupuncture effects in assisted reproductive therapy. Hum Reprod 2003;18(Suppl 1):xviii18. [↑](#endnote-ref-29)
31. Domar AD Acupuncture and infertility: we need to stick to good science.Fertil Steril. 2006 May;85(5):1359-61; discussion 1368-70. Epub 2006 Apr 5. [↑](#endnote-ref-30)
32. Dieterle S, Ying G, Hatzmann W, Neuer A. Effect of acupuncture on the outcome of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a randomized, prospective, controlled clinical study. Fertil Steril

2006;85:1347–51. [↑](#endnote-ref-31)
33. Westergaard LG, Mao Q, Krogslund M, Sandrini S, Lenz S, Grinsted J. Acupuncture on the day of embryo transfer significantly improves the reproductive outcome in infertile women: a prospective, randomized trial. Fertil Steril 2006;85:1341– 6. [↑](#endnote-ref-32)
34. Myers, Evan R. "Acupuncture as adjunctive therapy in assisted reproduction: remaining uncertainties." Fertility and sterility 85.5 (2006): 1362-1363. [↑](#endnote-ref-33)
35. Streitberger, K., and J. Kleinhenz. "Introducing a placebo needle into acupuncture research." The Lancet 352.9125 (1998): 364-365. [↑](#endnote-ref-34)
36. Smith, Caroline, Meaghan Coyle, and Robert J. Norman. "Influence of acupuncture stimulation on pregnancy rates for women undergoing embryo transfer." Fertility and sterility 85.5 (2006): 1352-1358. [↑](#endnote-ref-35)
37. Benson M, ElKind-Hirsch K, Theall A, Fong K, Hogan R, Scott R. Impact of acupuncture before and after embryo transfer on the outcome of invitro fertilization cycles: a prospective single blind randomised study.

Fertil Steril 2006;86 (Suppl 2):S135. [↑](#endnote-ref-36)
38. Stener-Victorin, Elisabet, and Peter Humaidan. "Use of acupuncture in female infertility and a summary of recent acupuncture studies related to embryo transfer." Acupuncture in Medicine 24.4 (2006): 157-163. [↑](#endnote-ref-37)
39. Domar, Alice D. "Acupuncture and infertility: we need to stick to good science." Fertility and sterility 85.5 (2006): 1359-1361. [↑](#endnote-ref-38)
40. Anderson, Belinda J., and Lara Rosenthal. "Acupuncture and IVF controversies." Fertility and sterility 87.4 (2007): 1000. [↑](#endnote-ref-39)
41. Craig, L. B., et al. "Acupuncture lowers pregnancy rates when performed before and after embryo transfer." Fertility and Sterility 88 (2007): S40. [↑](#endnote-ref-40)
42. Wang, W., et al. "A matched controlled study to evaluate the efficacy of acupuncture for improving pregnancy rates following in vitro fertilization-embryo transfer." Clinical and experimental obstetrics & gynecology 34.3 (2006): 137-138. [↑](#endnote-ref-41)
43. Anderson, Belinda J., et al. "In vitro fertilization and acupuncture: clinical efficacy and mechanistic basis." Alternative therapies in health and medicine 13.3 (2007): 38. [↑](#endnote-ref-42)
44. Duggan, E. A. "Acupuncture, endometriosis and in vitro fertilization." Journal of the Association of Chartered Physiotherapists in Women’s Health 103 (2008): 45-49. [↑](#endnote-ref-43)
45. Huang, Sheng-Teng, and Annie Pei-Chun Chen. "Traditional Chinese medicine and infertility." Current Opinion in Obstetrics and Gynecology 20.3 (2008): 211-215. [↑](#endnote-ref-44)
46. Ng, Ernest Hung Yu, et al. "The role of acupuncture in the management of subfertility." Fertility and sterility 90.1 (2008): 1-13. [↑](#endnote-ref-45)
47. Manheimer, Eric, et al. "Effects of acupuncture on rates of pregnancy and live birth among women undergoing in vitro fertilisation: systematic review and meta-analysis." Bmj 336.7643 (2008): 545-549. [↑](#endnote-ref-46)
48. El-Toukhy, T., et al. "A systematic review and meta-analysis of acupuncture in in vitro fertilisation." BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology 115.10 (2008): 1203. [↑](#endnote-ref-47)
49. Pinborg, Anja, Anne Loft, and Anders Nyboe Andersen. "Acupuncture with in vitro fertilisation." BMJ: British Medical Journal 336.7643 (2008): 517. [↑](#endnote-ref-48)
50. Napadow, Vitaly, et al. "The status and future of acupuncture mechanism research." The Journal of Alternative and Complementary Medicine 14.7 (2008): 861-869. [↑](#endnote-ref-49)
51. Longbottom, J. "The use of acupuncture with in vitro fertilisation: is there a point?." J Assoc Chartered Physiother Women Health 103 (2008): 29e38. [↑](#endnote-ref-50)
52. Cheong, Ying C., Ernest Hung Yu Ng, and William L. Ledger. "Acupuncture and assisted conception." The Cochrane Library (2008). [↑](#endnote-ref-51)
53. Chen, Jun, et al. "[Effects of electroacupuncture on in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET) of patients with poor ovarian response]." Zhongguo zhen jiu= Chinese acupuncture & moxibustion 29.10 (2009): 775-779. [↑](#endnote-ref-52)
54. Domar, Alice D., et al. "The impact of acupuncture on in vitro fertilization outcome." Fertility and sterility 91.3 (2009): 723-726. [↑](#endnote-ref-53)
55. Ricci, Giuseppe, Leila Lo Bello, and Kristina Skerk. "RCT of real versus placebo acupuncture in IVF." Human reproduction 24.7 (2009): 1769-1770. [↑](#endnote-ref-54)
56. Moy, Irene, et al. "Randomized controlled trial: effects of acupuncture on pregnancy rates in women undergoing in vitro fertilization." Fertility and Sterility 95.2 (2011): 583-587. [↑](#endnote-ref-55)
57. Madaschi, Camila, et al. "Effect of acupuncture on assisted reproduction treatment outcomes." Acupuncture in Medicine 28.4 (2010): 180-184. [↑](#endnote-ref-56)
58. Andersen, Dorthe, et al. "Acupuncture on the day of embryo transfer: a randomized controlled trial of 635 patients." Reproductive biomedicine online 21.3 (2010): 366-372. [↑](#endnote-ref-57)
59. Cheong, Ying, et al. "Acupuncture and herbal medicine in in vitro fertilisation: a review of the evidence for clinical practice." Human Fertility 13.1 (2010): 3-12. [↑](#endnote-ref-58)
60. Drake, Melissa. The effects of acupuncture on in vitro fertilization outcomes: a systematic review of the literature and an update to the Cochrane Collaboration review. Diss. University of Arizona, 2011. [↑](#endnote-ref-59)
61. Qu, Fan, Jue Zhou, and Ru-Xiang Ren. "Effects of acupuncture on the outcomes of in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis." The Journal of Alternative and Complementary Medicine 18.5 (2012): 429-439. [↑](#endnote-ref-60)
62. Franconi, G., et al. "Acupuncture in clinical and experimental reproductive medicine: a review." Journal of endocrinological investigation 34.4 (2011): 307-311. [↑](#endnote-ref-61)
63. Huang, Dong-mei, et al. "Acupuncture for infertility: Is it an effective therapy?." Chinese journal of integrative medicine 17.5 (2011): 386-395. [↑](#endnote-ref-62)
64. Manheimer, Eric. "Selecting a control for in vitro fertilization and acupuncture randomized controlled trials (RCTs): how sham controls may unnecessarily complicate the RCT evidence base." Fertility and sterility 95.8 (2011): 2456-2461. [↑](#endnote-ref-63)
65. Zheng, Cui Hong, et al. "Effects of acupuncture on pregnancy rates in women undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis." Fertility and sterility 97.3 (2012): 599-611. [↑](#endnote-ref-64)
66. Qu, Fan, et al. "Does acupuncture improve the outcome of in vitro fertilization? Guidance for future trials." European Journal of Integrative Medicine 4.3 (2012): e234-e244. [↑](#endnote-ref-65)
67. Manheimer, Eric, et al. "The effects of acupuncture on rates of clinical pregnancy among women undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis." Human reproduction update 19.6 (2013): 696-713. [↑](#endnote-ref-66)
68. di Villahermosa, Daniela Isoyama Manca, et al. "Influence of acupuncture on the outcomes of in vitro fertilisation when embryo implantation has failed: a prospective randomised controlled clinical trial." Acupuncture in Medicine 31.2 (2013): 157-161. [↑](#endnote-ref-67)
69. Cheong, Ying C., et al. "Acupuncture and assisted reproductive technology." The Cochrane Library (2013). [↑](#endnote-ref-68)
70. Meldrum, David R., et al. "Acupuncture—help, harm, or placebo?." Fertility and sterility 99.7 (2013): 1821-1824. [↑](#endnote-ref-69)
71. Sahin, A. E., Y. Cayir, and F. Akcay. "Positive Effects of Acupuncture on Menstrual Irregularity and Infertility in a Patient with Polycystic Ovary Syndrome." Fam Med Med Sci Res 3.121 (2014): 2. [↑](#endnote-ref-70)
72. Chui, Shiu Hon, et al. "A case series of acupuncture treatment for female infertility with some cases supplemented with Chinese medicines." European Journal of Integrative Medicine 6.3 (2014): 337-341. [↑](#endnote-ref-71)
73. Cai, Liuhong, et al. "Treatment of Unexplained Infertility by Acupuncture in Natural and Control Ovarian Hyperstimulation Cycles: A Prospective Analysis." Advances in Reproductive Sciences 2.04 (2014): 88. [↑](#endnote-ref-72)
74. Fiorani, Michael, and P. Magarelli. "Acupuncture as Adjunct Therapy for In Vitro Fertilization." The American Acupuncturist 68.1 (2014): 14-20. [↑](#endnote-ref-73)
75. Cochrane, Suzanne, et al. "Acupuncture and women’s health: an overview of the role of acupuncture and its clinical management in women’s reproductive health." International journal of women's health 6 (2014): 313. [↑](#endnote-ref-74)
76. Nandi, A., et al. "Acupuncture in IVF: A review of current literature." Journal of obstetrics and gynaecology: the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology 34.7 (2014): 555-561. [↑](#endnote-ref-75)
77. Liu, Wei-hong, et al. "Analysis and Thoughts about the Negative Results of International Clinical Trials on Acupuncture." Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine 501 (2015): 671242. [↑](#endnote-ref-76)