

T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**TEKRARLAYAN İN VİTRO FERTİLİZASYON
BAŞARISIZLIĞI OLAN ENDOMETRİOZİS
HASTALARINDA ENDOMETRİAL HOXA-10, HOXA-11,
β-1 İNTEGRİN, ECM-1, FAK VE CD 44
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL EKSPRESYONLARININ
FERTİL KADINLARLA KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. ESİN ŞAHİN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. MEHMET ERDEM

ANKARA EYLÜL 2020

T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**TEKRARLAYAN İN VİTRO FERTİLİZASYON
BAŞARISIZLIĞI OLAN ENDOMETRİOZİS
HASTALARINDA ENDOMETRİAL HOXA-10, HOXA-11,
β-1 İNTEGRİN, ECM-1, FAK VE CD 44
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL EKSPRESYONLARININ
FERTİL KADINLARLA KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. ESİN ŞAHİN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. MEHMET ERDEM

ANKARA EYLÜL 2020

İÇİNDEKİLER	i
ŞEKİL ve RESİMLER.....	vi
TABLolar.....	viii
ÖNSÖZ	ix
KISALTMALAR.....	x
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. ENDOMETRİOZİS	4
2.1.1. Tanım ve Genel Bilgiler	4
2.1.2 İnsidans	4
2.1.3. Risk Faktörleri.....	5
2.1.4. Patogenez.....	5
2.1.5. Fizik Muayene Bulguları.....	9
2.1.6. Tanı	11

2.1.7.	Sınıflama.....	16
2.1.8	Tedavi.....	17
2.1.8.1.	Medikal Tedavi.....	18
2.1.8.2.	Cerrahi Tedavi.....	18
2.1.8.3.	Özellikli Gruplarda Tedavi	19
2.2.	Kadın İnfertilitesi	20
2.2.1.	Genel Bilgiler.....	20
2.2.2.	Klinik Değerlendirme.....	21
2.2.3.	Tekrarlayan İmplantasyon Başarısızlığı	25
2.2.3.1.	Tekrarlayan İmplantasyon Başarısızlığı Nedenleri	26
2.2.3.2.	Endometriozis ve İmplantasyon Başarısızlığı	28
2.2.4.	Luteal Faz Defekti	29
2.3.	ENDOMETRİUM	30
2.3.1.	Genel Bilgiler.....	30
2.3.2	Endometrial Siklusun Hormonal Regülasyonu.....	31
2.3.3.	Endometrial Reseptivite	32
2.3.4.	İmplantasyon.....	37

2.3.5.	İmplantasyon Belirteçleri.....	39
2.3.5.1.	Endometriozis ve İmplantasyon İlişkisi.....	41
2.3.5.2	HOXA-10 ve HOXA-11.....	42
2.3.5.3	Beta integrin ($\beta 1$ integrin).....	43
2.3.5.4.	FAK.....	43
2.3.5.5.	Cluster of Differentiation 44 (CD44).....	44
2.3.5.6.	ECMI (Ekstraselüler Matriks Protein-1).....	44
3	MATERYAL VE METOD	45
3.1.	Hasta Seçimi	45
3.2.	Endometrial Biyopsilerin Temini	47
3.3.	Preperatların Morfolojik Değerlendirilmesi.....	47
3.4.	İmmünohistokimyasal Boyama	47
3.4.1.	HOXA-10 ve HOXA-11.....	48
3.4.2.	Beta1 İntegrin	48
3.4.3.	FAK.....	48
3.4.4.	CD44	49

3.4.5.	ECM1.....	49
3.4.6	İmmünohistokimyasal Streptavidin-Biotin Boyama Yöntemi	49
3.5.	İmmünohistokimyasal Boyamanın Değerlendirilmesi	52
3.6.	İstatiksel Analiz	52
4	BULGULAR.....	54
4.1.	Demografik Özellikler	54
4.2.	Endometrial Glandüler ve Stromal Boyanmalar.....	57
4.2.1.	ECM-1 Boyanma	58
4.2.2.	CD44 Boyanma.....	60
4.2.3.	$\beta 1$ İntegrin Boyanma	61
4.2.4.	FAK Boyanma	62
4.2.5.	HOXA-10 Boyanma	63
4.2.6.	HOXA-11 Boyanma	64
5.	TARTIŞMA	66
6.	SONUÇ.....	74
7.	KAYNAKLAR.....	76

8.	ÖZET	87
9.	SUMMARY	89
10.	EKLER.....	91
11.	ÖZGEÇMİŞ	93



ŞEKİL VE RESİMLER

Şekil 1. Spekulum muayenesinde posterior vajinal fornikse yerleşim gösteren endometriotik odak.....	12
Şekil 2: Transvajinal ultrasonografide sağ adneksiya alan yerleşimli endometrioma	14
Şekil 3: Peritoneal yerleşimli endometriotik implantlar	15
Şekil 4: Endometriozis rASRM Klasifikasyonu.....	16
Şekil 5: Endometriumun proliferatif ve sekretuar fazları; İmplantasyon penceresi	33
Şekil 6: Noyes Kriterleri.....	36
Şekil 7: İmplantasyon aşamaları.....	37
Şekil 8: İmplantasyon belirteçleri.....	39
Şekil 9: ECM-1 glandüler boyanmanın gruplar arası da	59
Resim 1: İmmünohistokimyasal endometrial ECM-1'in gruplar arası boyanması	59
Şekil 10: CD44'ün gruplar arası glandüler boyanma oranları	60
Resim 2: İmmünohistokimyasal endometrial CD44'ün gruplar arası boyanması	61
Resim 3: immünohistokimyasal endometrial β 1 integrin'in gruplar arası boyanması	62

Resim 4: İmmünohistokimyasal endometrial FAK’ın gruplar arası boyanması	63
--	-----------

Resim 5: İmmünohistokimyasal endometrial HOXA-10’nın gruplar arası boyanması	63
---	-----------

Resim 6: İmmünohistokimyasal endometrial HOXA-11’in gruplar arası boyanması	64
--	-----------



TABLÖLAR

TABLO 1: Demografik Veriler I	55
--	-----------

TABLO 2: Demografik veriler II	56
---	-----------

TABLO 3: Gruplar arası glanduler boyanma oranları.....	57
---	-----------

TABLO 4: Gruplar arası stromal boyanma oranları	58
--	-----------

TABLO 5: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, preresptif ve reseptif çalışma gruplarında ECM-1, CD44, β1 integrin, FAK, HOXA-10 veHOXa-11 boyanmalarındaki değışiklikler	65
---	-----------

ÖNSÖZ

Hayatım boyunca her zaman yanımda olduklarını hissettiğim ve desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen aileme, bilgi ve birikimlerini benden esirgemeyen, hem tez danışmanım hem de iyi bir örnek olan değerli hocam sayın Prof. Dr. Mehmet Erdem'e, gerek bilgileriyle gerek tecrübeleriyle bana her zaman yol gösteren, beni yetiştiren tüm kıymetli hocalarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Tez çalışmam da büyük emekleri olan Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı başkanı sayın Prof. Dr. Özlem Erdem'e, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Uzm. Dr. Elif Acar'a teşekkür ederim.

Tüm asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma ve birer abla olup varlıklarıyla güven veren Uzm. Dr. Gizem Işık ve Uzm. Dr. Bengü Mutlu Sütçüoğlu'na teşekkür ederim.

KISALTMALAR

AFC: Antral Folikül Sayımı

AMH: Anti Mülleriyan Hormon

β: Beta

β HCG: Beta Human Chorionic Gonadotropine

Ca 125: Cancer Antigen 125

CD36: Cluster of Differentiation 36

CD44: Cluster of Differentiation 44

CSF-1: Koloni Uyarıcı Faktör-1

DES: Dietilbestrol

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

ECM1: Ekstraselüler matrix protein 1

EFI: Endometriosis Fertilité İndex

ERA: Endometrial Receptivity Array

FAK: Fokal Adezyon Kinaz

FSH: Folikül Stimüle Edici Hormon

GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormone

HB-EGF: Heparin Bağlayıcı Epidermal Growth Faktör

HCG: Human Chorionic Gonadotropine

HOXA-10: Homeobox protein A-10

HOXA-11: Homeobox protein A-11

HSG: Histerosalpingografi

IL-1: İnterlökin-1

IL-11: İnterlökin-11

IVF: In Vitro Fertilizasyon

LH: Luteinize Edici Hormon

LIF: Lösemi İnhibitör Faktör

LIF-1: Lösemi İnhibitör Faktör 1

LUNA: Laparoskopik Olarak Uterosakral Sinir Ablasyonu

MMP: Metalloproteinaz

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

mRNA: Messenger Ribo Nükleik Asit

MUC-1: Musin 1

NSAİİ: Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaçlar

PSN: Presakral Nörektomi

**rASRM: Revize Edilen American Society For Reproductive Medicine
Sınıflandırması**

SD: Standart Deviasyon

SERM: Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri

SPRM: Selektif Progesteron Reseptör Modülatörleri

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

TNF: Tumor Necrosis Factor

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

YÜT: Yardımcı Üreme Teknikleri

1. GİRİŞ

Endometrium, menstrüel siklusun sekretuar ve proliferatif fazlarında değişiklikliğe uğrar. Siklusun 21-24. günlerinde “implantasyon penceresi” olarak bilinen kısa bir süreçte embriyo implantasyonu için uygun hale gelir [1]. İmplantasyonun başarılı olabilmesi için canlı bir blastokistin reseptif bir endometriuma uygun zamanda ulaşması gerekmektedir [2].

Endometriozis, endometrium dokusunun uterus dışında başka bir bölgede bulunması olup inflamatuvar değişikliklere neden olarak dismenore, disparoni, kronik pelvik ağrı ve fertlitenin azalmasına neden olur. Pelvik ağrı ve infertilitesi olan kadınlarda, endometriozis görülme oranı %20-%90 arasında değişmektedir. Açıklanamayan infertilitesi olan kadınlarda ağrı olsun ya da olmasın, endometriozis görülme oranı %50’dir. Fertil olan kadınlarda endometriozis prevalansı %4-43’tür [3]. İleri evre endometriozis, overyan endometriozis, endometriozise bağlı gelişen adezyonların tuba-overyan motiliteyi ve ovum pick-up’ını bloke etmesi ve implantasyon süreçlerini bozan sitokinler ve büyüme faktörleri gibi maddelerin üretimi endometriziste infertilite azalmasına neden olur [4]. Endometrioziste, endometriumda endometrial stromal hücre proliferasyonu artışı, vasküler endotelyal growth faktörde azalma ve Homeobox protein A-10 (HOXA-10) ve Homeobox protein A-11 (HOXA-11)’de de azalma olur. Bu değişiklikler de endometriumun reseptivitesinde azalmaya neden olur. Endometrioziste implantasyon penceresi kavramının öneminin anlaşılmasıyla endometrial reseptivite çalışmaları ivme kazanmıştır.

HOXA-10 ve HOXA-11, Homeobox genlerinden olup transkripsiyon faktörleridir. Endometriumda eksprese edilirler, menstrüel siklusun orta sekretuar ve implantasyon döneminde artış gösterirler ve endometriumla konsepsiyon ürünü arasında adezyonun gerçekleşmesi için gerekli pinopodların oluşumunda rol oynarlar[5]. Bu genlerin ekspresyonu endometriozis, hidrosalpinks, adenomyozis gibi birçok benign jinekolojik hastalıkta azalmakta ve bu hastalıklarda implantasyon başarısızlığına neden olabilmektedir [6].

CD44; hücre migrasyonu, T hücre aktivasyonu ve hücreler arası iletişimde rol oynamakla beraber hiyaluronik asit için de reseptör görevi yapan glikolize hücre yüzey proteini[7]. İnfertil hasta grubunda endometrial CD44 ekspresyonunun endometriumda daha az olduğu gösterilmiştir [8].

Fokal Adezyon Kinaz (FAK) ise fokal adezyon alanlarından eksprese edilen anahtar protein olup integrin aracılı sinyal iletiminde önemli rol oynar [9]. FAK ekspresyonunun fizyolojik olarak desiduada daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [10].

Beta 1 (β_1) İntegrin, integrin ailesinden bir yüzey proteini olup hücre migrasyonunda, hücreler arası iletişimde ve doku tamirinde önemli rol oynar [11]. β_1 İntegrinin hücre adezyonundaki kritik rolüne benzer şekilde implantasyonda; endometriumda ve erken gebelik döneminde desiduada artmış ekspresyonu olduğu gösterilmiştir [10].

Extraseküler Matrix Protein 1 (ECM1), hücre membranı yerleşimli bir glikoproteindir [12]. İnfertil hasta grubunda endometriumda ECM1 ekspresyonunda azalma olduğunu gösteren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur [8].

Bu retrospektif vaka kontrollü olarak planlanan çalışmada endometriozise bağlı infertilitesi olan ve daha önce in-vitro fertilizasyon (IVF) yapıp başarısız olmuş hastalardan alınan implantasyon dönemindeki biyopsilerde HoxA-10, HoxA-11, CD44, Beta-1 İntegrin ($\beta 1$ integrin), ECM1 ve FAK immunohistokimyasal olarak ekspresyonlarının fertil kadınlardan alınan biyopsilerden elde edilen bulgularla karşılaştırılması amaçlanmıştır



2. GENEL BİLGİLER

2.1. ENDOMETRİOZİS

2.1.1. Tanım ve Genel Bilgiler

Endometriozis, östrojene bağlı, iyi huylu, inflamatuvar bir hastalıktır. Endometriozis, uterus kavitesi dışında başka bir yerde endometriyal gland ve stromanın bulunması olarak tanımlanır. En sık pelvik bölgede overlerde, vezikouterin ve rektouterin boşluklarda, sakrouterin ligamanlarda, uterusun posteriorunda ve ligamentum latumun arka yüzeylerinde bulunur ancak vücudun herhangi bir yerinde de bulunabilir [13]. Pelvik endometriotik implantlar peritoneal, ovaryan ve rektovajinal olmak üzere ayrılmıştır ve her birinin farklı endometriotik oluşumlar olduğu düşünülmektedir [14]. Endometriozis lezyonları malign olmamakla beraber yaygın olabilir ve dismenore, dispareni, kronik ağrı ve infertilite gibi klinik durumlara neden olabilir.

2.1.2 İnsidans

Asemptomatik olarakta görülebileceğinden genel popülasyonda endometriozis prevalansının belirlenmesi zordur [15]. Prevalans, çalışılan popülasyona göre değişmekle birlikte, dünya çapında üreme çağındaki kadınların yaklaşık yüzde 10'unda endometriozis olduğu düşünülmektedir [16].

Endometriozis genellikle reproduktif yaştaki kadınlarda bulunur. Ancak adölesanlarda ve hormon replasman tedavisi alan post menapozal kadınlarda da rapor edilmiştir. Semptomatik olup pelvik ağrı ve infertilitesi olan kadınlarda, endometriozis görülme oranı %20-%90 arasında değişmektedir. Açıklanamayan infertilitesi olan kadınlarda ağrı olsun ya da olmasın, endometriozis görülme oranı %50'dir. Fertil olan kadınlarda endometriozis prevalansı %4-43'tür [3].

2.1.3 Risk Faktörleri

Nulliparite, östrojene uzun süre maruz kalma (erken menarş vb.), kısa menstrüel döngü, infertilite, kızıl saç, uzun boy, hipermenore, dietilbestrol (DES) maruziyeti, müllerian anomali mevcudiyeti, birinci derece akrabalarda endometriozis olması ve trans yağ açısından zengin yağlı diyet tüketimi bilinen risk faktörleridir [17]. Rahim içi araç kullanımı, kontrasepsiyon kullanımı ve sigara riski ise teşkil etmemektedir [18].

2.1.4 Patogenezi

Endometriozis ilk olarak peritoneal implant olarak 1800'lü yıllarda tanımlanmıştır. Ancak 'endometriozis' tanımı ilk kez 1921 yılında John Sampson tarafından ifade edilmiş, endometriozisi; kanamalı over kisti olarak tanımlamış ve 'çikolata kisti' olarak adlandırmıştır. Endometriozisin oluşumu için çeşitli teoriler ortaya konmuştur. Bunlar endometrial dokunun retrograd menstrüasyonu ve

implantasyonu (Sampson teorisi), çölamik epitel metaplazisi (Mayer teorisi) ve indüksiyon fenomeni, lenfatik ve vasküler metastaz (HALBAN teorisi), kök hücre teorisi, iatrojenik disseminasyon ve immunulojik değişiklikler ve genetik mutasyonlardır. Ancak hiçbir öneri tüm endometriozis olgularını tek başına açıklayamamıştır.

Retrograd menstrüasyon teorisi, menstrüasyon sırasında tubal regürjitasyon sonucu endometrial hücrelerin uterus dışı bir bölgeye implantasyonu ile endometriozis oluşumunu desteklemektedir. Retrograd menstrüasyon kadınların yaklaşık %70-90'ında görülür ve endometriozisi bulunan kadınlarda daha sık izlenmektedir [19]. Ancak çoğu kadında endometriozis gelişmez, endometriozisin gelişimi için ek faktörlere gerek vardır. Retrograd menstrüasyonu destekleyen kanıtlar, vajinada menstrüasyonun direnajını önleyen ve böylece tubal reflüyü arttıran genital sistem tıkanıklığı olan kızlarda endometriozis insidansının arttığı gözleminden gelmektedir [20]. Ayrıca peritoneal diyaliz sırasında menstrüasyon döneminde olan kişilerin diyaliz sıvılarında endometrial hücrelerin varlığını gösterilmesi retrograd menstrüasyonu destekler niteliktedir [21]. Bu teori premenarşal dönemdeki kız çocuklarında görülen endometriozisi açıklayamaz.

Çölamik epitel metaplazi teorisi ve indüksiyon fenomeni, embriyolojik artıkların veya çölamik epitel hücrelerinin spontan metaplastik değişim sonucu endometriozis gelişimine neden olduğunu öne sürer [22]. Bu teoride çölamik epitelin multipotansiyel gelişim yeteneğini koruduğunu ve periton boşluğunu örten çölamik epitelin endometrium tipi hücrelere dönüşebileceğini savunur. Konjenital uterus yokluğunda ve nadiren de olsa erkeklerde endometriozis görülmesini açıklar.

Rete ovarı ve epioforonların yapısal ve hücre yüzey antijenlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada endometriozis ve over yüzey epiteli arasında çok az bir benzerlik olduğunu ve bu nedenle overde serozal metaplazinin olma ihtimalinin çok düşük olduğunu göstermiştir [23]. İndüksiyon fenomeni, çölamik metaplazi teoreminin bir uzantısı olup belirlenmemiş bir biyokimyasal faktörün etkisiyle undiferansiye peritoneal hücreleri, endometrial dokuya dönüşmeleri olmaları yönünde indükleyebileceğini öne sürmekte ve endojen ajan olarak da östrojen ve progesteronun kombine etkisi suçlamaktadır.

Lenfatik ve vasküler metastaz teorisi, endometriozisin uzak organ metastazını açıklar. Menstrüasyon zamanı dökülen endometrial dokunun endometrial boşluktan sentinal lenf nodlarına ve oradan da lenfatik kanallar ve venlerden uzak bölgelere gittiğini ileri sürmektedir. Hastaların yaklaşık %30'unda pelvik lenf nodlarında endometriozis saptanması bu teoriyi destekler. Hematojen yayılıma da en güzel örnek akciğerde izlenen endometriozis lezyonlarının mevcudiyetidir.

Kök hücre teorisi, kemik iliği kaynaklı kök hücrelerin birçok dokuda endometrium dokusuna dönüşebileceğini savunur. Son yıllarda ortaya atılmış bir teori olup kesin verilerle desteklenmesi gerekmektedir. İatrojenik disseminasyonda ise sezaryan, epizyotomi onarımı vb. cerrahi operasyonlar sonrası insizyon hattında endometriozis saptanabilmesi durumunu açıklar [24].

Endometriozisin genetik bir kökene sahip olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Endometriozisi bulunan hastaların birinci derece akrabaların da 6-7 kat daha sık görüldüğü tespit edilmiştir [25]. Yatkınlık oluşturan genlerin allelik

varyantları ile çevresel faktörler arasında meydana gelen etkileşimler fenotipe yansımaktadır [26]. Yatkınlık genlerine sahip bireylerde implantasyon başarısızlığı, infertilite, progesteron direnci olduğu gen ekspresyon profilleri oluşturularak gösterilmiştir [27]. Monozigot ve dizigotik ikiz kardeşlerde yapılan çalışmalarda ikizlerin daha yüksek risk grubunda olduğu gösterilmiştir[28]. Endometriozis ile ilişkili bazı over kanserlerinde bazı genlerde heterozigot kayıp olduğu görülmüştür [29]. Bu bulgular endometriozis gelişiminde genetik faktörlerin etkisi olduğunu düşündürmektedir.

Endometriozi bulunan hastalarda yapılan çalışmalarda hem periferik hem de periton sıvısında hücrel ve humoral immün sistemdeki anormalliklerin görülmesi immunolojik değişiklikler sonucu endometriozisin ortaya çıkabileceği teorisine neden olmuştur [30]. Gözlenen primer immunolojik değişim, peritoneal sıvıda olan yaygın makrofaj aktivitesidir. Antijene özgüllüğü ve immünolojik hafızası olmayan makrofajlar, doğal ümmün yanıtın ana öğelerindendir ve temel görevleri retrograd menstrüasyon sonucu pelvik kaviteye dökülen hücrel artıkları ve apoptoza uğramış hücreleri fagosite etmektir. Metalloproteinazlar (MMP) ve Cluster of Differentiation 36 (CD36) ekspresyonu yaparak fagositik aktivitelerini gerçekleştirirler. Endometriozi bulunan hastaların periton sıvılarında makrofaj miktarı anlamlı şekilde artmıştır. Ancak makrofajların MMP-9 aktivitesinin ve ekspresyonunun belirgin azalması ve aynı zamanda CD36 ekspresyonunun azalması hücrel artıkları temizleme kapasitesinin azalması ile sonuçlanır [31]. Ayrıca makrofajlar endometriozis gelişimini artıran birçok büyüme faktörü ve sitokin sekrete ederler. Asıl sorumlu tutulan sitokin ise tumor necrosis factor (TNF)- α fadır.

Hücrel immüniteden sorumlu tutulan hücrelerin sayı ve işlevlerindeki değişikliklerden başka endometrial hücrelerin lökositler tarafından algılanmasındaki duyarlılığında değişiklikler mevcuttur.

2.1.5 Fizik Muayene Bulguları

Reproduktif çağıdaki endometriozisi olan kadınlar pelvik ağrı, dismenore, dispareni, infertilite veya over kisti ile başvurabilirler. Endometriozis tespit edilen 1000 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, yaklaşık %80'nin pelvik ağrı, %25'inin infertilite ve 20'si endometrioma ile başvurduğu tespit edilmiştir [32]. İntraabdominal cerrahi veya başka nedenlerle yapılan görüntüleme sırasında da insidental olarak tespit edilebilir.

Endometriozis nedenli dismenore, tipik olarak adet dönemlerinden bir ila iki gün önce başlayan, adet dönemleri boyunca devam eden ve daha sonra birkaç gün devam edebilen pelvik ağrıdır. Pelvik ağrı tipik olarak kronik olup keskin vasıflı olarak tanımlanır [33, 34]. Pelvik ağrı ve pelvik basınç hissi semptomları adneksiyal kitle ile ilişkili endometriozisli hastalarda en yaygın semptomlardır. Hastalarda bağırsak ve mesane disfonksiyonu, anormal uterin kanama, bel ağrısı veya kronik yorgunluk yer alır, ancak bu semptomlar daha az görülür [32, 35, 36]. Semptomlar tek başına veya kombinasyon halinde ortaya çıkabilir. Artan sayıda semptom endometriozis olasılığının artması ile ilişkilendirilmiştir[37]. Peritoneal veya derin infiltratif endometriozisi olan kadınlar sıklıkla dispareni ile başvururlar. Endometriozis nedeniyle oluşan implantlar uterosakral ve kardinal ligamentlerde,

Douglas boşluğunda, posterior vajinal forniks ve anterior rektal duvarda olabilir [38].

Mesane endometriozisi olan kadınlar tipik olarak miksiyon sırasında olan menstrüasyon dönemi ile şiddetlenen idrar sıklığında artış ve ağrı semptomları ile başvururlar [39] (**şekil 1**). Üreteral endometriozis asemptomatik olabilir veya kolik yan ağrısı ve makroskopik hematüri izlenebilir.

Bağırsak endometriozisi olan kadınlarda ishal, kabızlık, diskezi ve bağırsak krampları görülebilir [40, 41]. Cul-de-sac ve rektovajinal septumda endometriozis implantları olan kadınlar tipik olarak disparoni ve diskezi ile başvururlar [3, 42]. Nadir olmakla beraber rektal kanama izlenebilir. Toraksta endometriozisi olan kadınlarda menstrüel siklus sırasında tekrarlayan hemoptizi, göğüs ağrısı, pnömotoraks, hemotoraks ve skapular veya servikal ağrı görülebilir [43, 44].

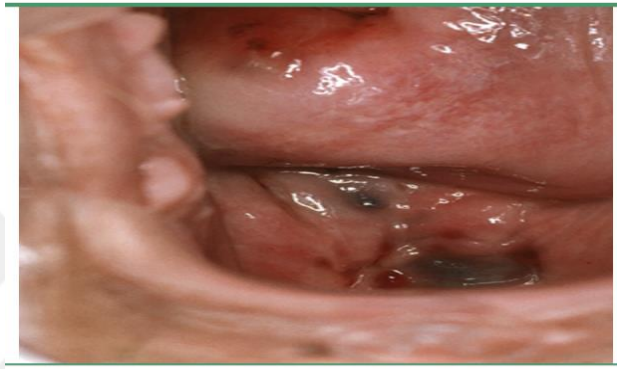
Endometriozise bağlı gelişen infertilite tablosu ise inflamatuvar sürecin gamet ve embriyolar üzerindeki toksik etkilerinden, fimbriyal fonksiyonun kısıtlanması ve adezyonlar gibi mekanik nedenlerden, progesteronun etkisine olan direnç ve embriyonik implantasyon için uygun olmayan ötopik endometriumun gelişmesi sonucu gibi implantasyon üzerine olumsuz etkiler sonucu gelişebilir. Progesteron direnci nedeniyle HoxA10, HoxA11 genleri ve integrin regüle edilemez ve endometrial implantasyon defekti oluşur.

2.1.6 Tanı

Endometriozis tanısı kesin olarak cerrahi sırasında alınan biyopsinin histolojik değerlendirmesi ile konur [45]. Biyopsi olmadan endometriozisin görsel doğrulaması bazı uzmanlar tarafından tanısal olarak kabul edilirken [35], görsel olarak tanıyı doğrulamanın cerrahın tecrübesinden etkilenebileceği için görsel doğrulamanın tek başına tanıdaki yeri sınırlıdır [35, 46, 47]. Kesin tanı, doku biyopsisi ve histolojik doğrulama gerektirmekle birlikte, endometriozis tanısı koymak için semptomlar ve görüntüleme bulgularının kombinasyonu da kullanılabilir [48, 49]. Medikal tedavi uygulaması sonrası gelişen klinik yanıtın yokluğu endometriozis tanısının dışlanması için yeterli değildir [50]. Kesin tanı olmadan ampirik olarak tedaviye Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaçlar (NSAİİ) ve hormonal ajanlarla başlamak bu tedaviler düşük riskli olduğundan uygun olabilir. Bununla birlikte, Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analogları gibi önemli yan etkileri olan bir ilaca başlamadan önce tanının cerrahi olarak doğrulanması tercih edilmektedir [51]. Yapılan çalışmalar da endometriozisli kadınlarda tanının ortalama olarak 7-12 yıllık gecikme ile konulduğu gösterilmiştir [52-54].

Hastadan dikkatli şekilde alınan anamnez tanıyı koymaya yardımcı olabilir. Başvuru nedenleri ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Endometriozisli hastalarda fizik muayene bulguları değişken olup bulgular implantların yeri ve büyüklüğüne bağlıdır, ancak hastalığın şiddeti evresiyle korele olmayabilir [55]. Fizik muayenede bulgu olmaması tanıyı dışlamaz. Muayenenin menstrüel siklus sırasında yapılması daha anlamlı olabilir [56]. Bir çalışmada subfertilite ve overyan kitlelerin ileri evre endometriozisi bulunanlarda daha sık, dispareninin ise hafif ve

minimal hastalığı olanlarda daha sık görüldüğü tespit edilmiştir [32]. Bimanuel muayene ile uterus, Douglas boşluğu ve adneksler değerlendirilir. Sakrouterin ligamanda nodularite, kalınlaşma ve endurasyon izlenebilir. Spekulum muayenesinde fornikslerde dokununca kanayan implantlar görülebilir. (Şekil 1)



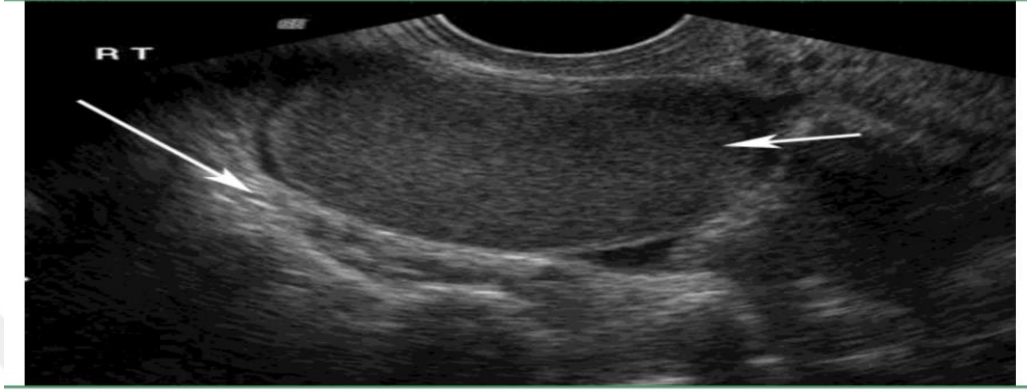
Şekil 1: Spekulum muayenesinde posterior vajinal fornikse yerleşim gösteren endometriotik odak

Endometriozis için patognomonik laboratuvar bulgusu bulunmamaktadır. Tanısı için çeşitli üriner ve endometrial biyobelirteçler çalışılmış ancak hiçbirinin klinik olarak yararı gösterilememiştir [57]. Bu belirteçler anjiogenez ve büyüme faktörleri, hücre adezyon molekülleri, endometrial ve mitokondriyal proteom, hormonal belirteçler, inflamatuvar belirteçler, miyojenik belirteçler, sinirsel belirteçler ve tümör belirteçleridir. Cancer antigen 125 (Ca125), tümör markeri olup çölomik epitel ve endometriumdan salınan yüksek molekül ağırlıklı bir glikoproteindir. Jinekolojik ve non-jinekolojik nedenlere bağlı olarak yükselebilir. Menstrüel siklusta düzeyi yükselirken foliküler fazda ve ovulasyonda en düşük düzeyde bulunur. Endometriozis taramasında Ca125 kullanılmasına yönelik pek

çok çalışma ve meta-analiz yapılmış ancak cerrahi altın standart olarak kabul edilen çalışmalarda tarama için bu belirtecin performansının düşük olduğu tespit edilmiştir[58]. İleri evre endometriozisi olanlarda düzeyinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir[59]. Ca125 düzeyinin hastalığın şiddeti ile ilişkili olup 65 IU/mL'nin üzerinde olduğu hastalarda intraoperatif Douglas'ın oblitere olduğu ve omentumda yapışıklıklar olduğu izlenmiştir. Çalışmada bu hastalara preoperatif barsak temizliği yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır [60]. Ca125 düzeyinin ölçülmesinin, transvajinal ultrasonografi de tespit edilen adneksiyal kitlenin endometrioma ve benign over kist ayırıcı tanısında faydalı olduğu gösterilmiştir. Ca125 düzeyi tedavi etkinliğini değerlendirmede kullanılabilir ancak yeterli değildir. Endometriozis nedeniyle daha önce opere edilmiş hastaların takiplerinde kullanılabilir.

Transvajinal ultrasonografi endometriomanın tespitinde faydalıdır (Şekil2). Transvajinal ultrasonografinin endometrioma tanısında %100 özgüllüğe ve %90 duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir [61]. Transvajinal ve transrektal ultrasonografi ile mesane, rektovajinal septum ve sakrouterin ligamanların tutulumu izlenebilir [62]. İmplantlar ve adezyonlar ise ultrasonografi ile tespit edilemez. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) hem endometriomanın görüntülenmesinde hem de overin diğer kistik oluşumlarının tespitinde kullanılabilir. MRG peritoneal implantların görüntülenmesinde güvenilir olmamakla beraber transvajinal ultrasonografiden farklı olarak %30-40 oranında implantları tespit edilebilir. MRG'nin %75 özgüllüğe ve %70 duyarlılığa sahip olduğu histopatolojik çalışmalarla kanıtlanmıştır [63]. Endometriozis tanısında

bilgisayarlı tomografi ile taramasının yeri bulunmamaktadır [64].

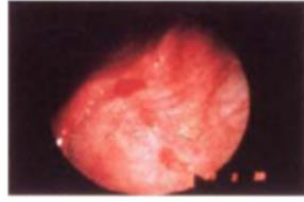


Şekil 2: Transvajinal ultrasonografide sağ adneksiyaal alan yerleşimli endometrioma copyright © Thomas D Shipp, MD.

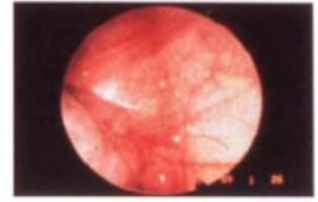
Laparoskopik veya laparotomik intraabdominal cerrahi sırasında pelvisin bir çok bölgesinde fibrozis ile çevrelenmiş ve hemosiderin depozitlerinden zengin mavi siyah renkli, “barut yanığı” şeklinde implantlar izlenebilir [46]. Beyaz ya da opak, kırmızı veya alev benzeri veziküler lezyonlarla beraber az miktarda da olsa sarı-kahverengi yamalar şeklinde peritoneal defektler de izlenebilir [65] (şekil 3). Erken evre hastalıkta lezyonlarda damarlanmaları fazla olan proliferatif kırmızı lezyonlar saptanabilir [66]. Çok sayıda yapılan çalışmada aynı zamanda farklı lezyonların tespit edilmesi endometriyotik lezyonların doğal ilerleme göstermesi ile ilişkilendirilmiştir [67]. Cerrahi sırasında tespit edilen lezyonlardan alınan biyopsinin tanının doğrulanmasını sağlayarak ve yanlış tedavi uygulanmasını engelleyecektir [47]. İnfertil kadınlarda periton normal görünümde olsa bile mikroskopik klinik olarak önemi belirsiz lezyonların olabileceğini ve bazı hastalarda ilerleyen endometriozis ile sonuçlanacağı gösterilmiştir.



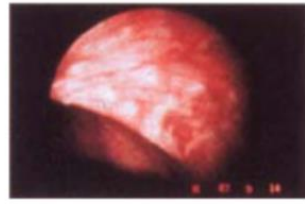
Red



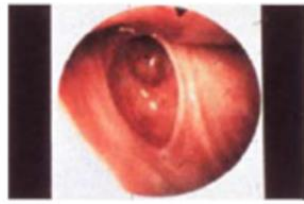
Red-pink



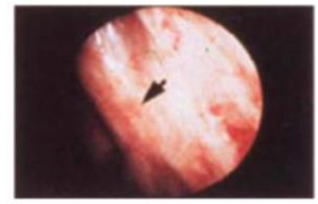
Clear



White



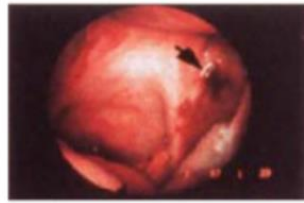
Peritoneal defect



Yellow-brown



Black



Blue

Şekil 3: Peritoneal yerleşimli endometriotik implantlar

2.1.7 Sınıflama

En çok kullanılan evreleme sistemi 1997’de revize edilen American Society for Reproductive Medicine (rASRM) sınıflandırılmasıdır (şekil4).

AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE REVISED CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS																					
Patient's Name _____ Date _____ Stage I (Minimal) - 1-5 Stage II (Mild) - 6-15 Stage III (Moderate) - 16-40 Stage IV (Severe) - > 40 Total _____																					
Laparoscopy _____ Laparotomy _____ Photography _____ Recommended Treatment _____ Prognosis _____																					
PERITONEUM	<table border="1"> <tr> <th>ENDOMETRIOSIS</th> <th>< 1cm</th> <th>1-3cm</th> <th>> 3cm</th> </tr> <tr> <td>Superficial</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Deep</td> <td>2</td> <td>4</td> <td>6</td> </tr> </table>	ENDOMETRIOSIS	< 1cm	1-3cm	> 3cm	Superficial	1	2	4	Deep	2	4	6								
ENDOMETRIOSIS	< 1cm	1-3cm	> 3cm																		
Superficial	1	2	4																		
Deep	2	4	6																		
OVARY	<table border="1"> <tr> <th></th> <th>< 1cm</th> <th>1-3cm</th> <th>> 3cm</th> </tr> <tr> <td>R Superficial</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>R Deep</td> <td>4</td> <td>16</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>L Superficial</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>L Deep</td> <td>4</td> <td>16</td> <td>20</td> </tr> </table>		< 1cm	1-3cm	> 3cm	R Superficial	1	2	4	R Deep	4	16	20	L Superficial	1	2	4	L Deep	4	16	20
	< 1cm	1-3cm	> 3cm																		
R Superficial	1	2	4																		
R Deep	4	16	20																		
L Superficial	1	2	4																		
L Deep	4	16	20																		
POSTERIOR CULDESAC OBLITERATION	<table border="1"> <tr> <th></th> <th>Partial</th> <th>Complete</th> </tr> <tr> <td></td> <td>4</td> <td>40</td> </tr> </table>		Partial	Complete		4	40														
	Partial	Complete																			
	4	40																			
OVARY	<table border="1"> <tr> <th>ADHESIONS</th> <th>< 1/3 Enclosure</th> <th>1/3-2/3 Enclosure</th> <th>> 2/3 Enclosure</th> </tr> <tr> <td>R Filmy</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>R Dense</td> <td>4</td> <td>8</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>L Filmy</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>L Dense</td> <td>4</td> <td>8</td> <td>16</td> </tr> </table>	ADHESIONS	< 1/3 Enclosure	1/3-2/3 Enclosure	> 2/3 Enclosure	R Filmy	1	2	4	R Dense	4	8	16	L Filmy	1	2	4	L Dense	4	8	16
ADHESIONS	< 1/3 Enclosure	1/3-2/3 Enclosure	> 2/3 Enclosure																		
R Filmy	1	2	4																		
R Dense	4	8	16																		
L Filmy	1	2	4																		
L Dense	4	8	16																		
TUBE	<table border="1"> <tr> <th></th> <th>< 1/3 Enclosure</th> <th>1/3-2/3 Enclosure</th> <th>> 2/3 Enclosure</th> </tr> <tr> <td>R Filmy</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>R Dense</td> <td>4</td> <td>8</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>L Filmy</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>L Dense</td> <td>4</td> <td>8</td> <td>16</td> </tr> </table>		< 1/3 Enclosure	1/3-2/3 Enclosure	> 2/3 Enclosure	R Filmy	1	2	4	R Dense	4	8	16	L Filmy	1	2	4	L Dense	4	8	16
	< 1/3 Enclosure	1/3-2/3 Enclosure	> 2/3 Enclosure																		
R Filmy	1	2	4																		
R Dense	4	8	16																		
L Filmy	1	2	4																		
L Dense	4	8	16																		
* If the fimbriated end of the fallopian tube is completely enclosed, change the point assignment to 16. Denote appearance of superficial implant types as red [(R), red, red-pink, flame-like, vesicular blots, clear vesicles], white [(W), opacifications, peritoneal defects, yellow-brown], or black [(B) black, hemosiderin deposits, blue]. Denote percent of total described as R _____ %, W _____ % and B _____ %. Total should equal 100%.																					
Additional Endometriosis: _____ Associated Pathology: _____																					
To Be Used with Normal Tubes and Ovaries To Be Used with Abnormal Tubes and/or Ovaries																					

Şekil 4: Endometriozis rASRM Klasifikasyonu

rASRM evrelemesi derin infiltratif endometriozisi içermediğinden, 2003 yılında Kecktein ve Haas Enzian, ENZİAN evreleme sınıflamasının bu hastalarda kullanılmasını önermişlerdir. Adamson ve Pasta’da 2010 yılında endometriozis ile ilişkili infertilite için EFI (endometriosis fertilitate index)’i tanımlamışlardır.

Tüm sınıflamaların ana dezavantjı, hastalığın tanı, tedavi prognozu, nüks, progresyon, ağrı ve infertilite ile ilişkili prediktif bir sonuç vermiyor olmasıdır.

2.1.8 Tedavi

Klinik olarak ağrı, infertilite, adneksiyal kitle vb. semptomları olan ve semptomları şiddetli, hastalığın yeri, üreme istekleri, hasta yaşı, ilaç yan etkileri, cerrahi komplikasyon oranları ve maliyet göz önüne alınarak tedavi kişiselleştirilmelidir. Hastanın ağrılarını azaltarak hastanın hayat kalitesinin artırılması ve cerrahi müdahalenin azaltılması amaçlanmalıdır. Ağrı tedavisinde ağrının oluşumuna neden olan mekanizmaların azaltılması planlanmalıdır. Bu amaçla overyen hormonların sekresyonunun inhibisyonu, östrodiol sentezi ve aktivasyonunun inhibisyonu, menstrüasyon kanamasının azaltılması ve inflamasyonun en aza indirilmesi amaçlı ajanlar ağrı tedavisinde kullanılabilir. Medikal tedaviye cevap vermeyen kadınlara tanı ve tedavi için cerrahi uygulanabilir. Cerrahi sırasında endometrial implantların eksizyonu, endometrioma ekstirpasyonu ve adezyonların serbesleştirilmesi uygulanabilir. Cerrahi müdahale, kadının çocuk doğurma planlarına ve yaşına bağlı olarak konservatif veya radikal olacak şekilde düzenlenebilir. Ameliyattan sonra, semptomların tekrarlanmasını önlemek için hormonal supresyon uygulanmalıdır.

2.1.8.1 Medikal Tedavi

Medikal tedavi seçenekleri arasında NSAİİ, kombine estrogen-progesteron içeren ajanlar, progestin içeren ajanlar, GnRH agonistleri, GnRH antagonistleri, danazol, aromatoz inhibitörleri, selektif progesteron reseptör modulatorleri (SPRM), selektif östrojen reseptör modulatorleri (SERM) ve antilipidler bulunmaktadır. Bir tedavi veya tedavi kombinasyonunu diğerine göre üstünlüğü gösterilememiştir [35]. Medikal tedavi infertiliteyi, endometriomayı ve ureter tıkanıklığını tedavi etmemektedir. Bu yüzden derin endometriozis komplikasyonları mevcut olan hastalara medikal ajanlarla tedavi uygulanmamalıdır [35, 68].

2.1.8.2 Cerrahi Tedavi

Ameliyatla ilişkili riskler, iyileşme ve düşük maliyet nedeniyle endometriozise bağlı ağrısı olan hastalara öncelikle medikal tedavi önerilmektedir. Medikal tedaviye cevap vermeyen veya tekrarlayan semptomları olan kadınlara cerrahi olarak ağrı tedavisinde endometriozis implant rezeksiyonu ve sinir transeksiyonu uygulanabilir. Cerrahi operasyonun dezavantajları arasında intraabdominal organ yaralanması riski, overyen patolojiye müdahale uygulanacaksa olası over rezervi azalması ve adezyon oluşumu yer alır.

Cerrahi rezeksiyon konservatif ve radikal olabilir. Cerrahi rezeksiyon histolojik tanı sağlar ve ağrıyı azaltır[51].

Sinir transeksiyonu, endometriozisin neden olduğu pelvik ağrısı tedavi etmek için uygulanan bir prosedürdür. Bu amaçla laparoskopik olarak uterosakral sinir ablasyonu (LUNA) ve presakral nörektomi (PSN) uygulanabilir. Sınırlı veri LUNA'nın etkili olmadığını göstermektedir [35]. PSN regl ile ilişkili orta hat ağrısının tedavisi için etkili olabilir, ancak prosedürün başarısı kısmen cerrahın deneyimine bağlıdır ve uzun süreli etkinlik kanıtlanmamıştır [35, 51].

2.1.8.3. Özellikli Gruplarda Tedavi

İnfertilitesi olan endometriozisli hastalarda hormonal supresyon uygun tedavi değildir. Bunun nedeni hormonal supresyon gebeliği önler ve doğurganlığı iyileştirmemesidir. Endometriozis ile ilişkili infertilitenin tedavisi, cerrahi ve yardımcı üreme teknolojisinin bir kombinasyonunu içermelidir. Ağrısı olan endometriozisli infertil kadınlara NSAİİ önerilebilir.

Endometriomanın cerrahi tedavisinin amacı semptomları hafifletmek (örn. ağrı veya baskı hissi), adneksiyal kitle ile ilişkili komplikasyonları önlemek (örn. rüptür veya torsiyon), maligniteyi dışlamak, subfertiliteyi artırmak ve yumurtalık fonksiyonunu korumaktır. Over rezervini korumak için asemptomatik ve küçük (≤ 5 cm) endometriomalara müdahale edilmeyebilir. Medikal tedavi endometriomaları tedavi etmez [35, 51, 69, 70]. Semptomatik veya büyüme eğiliminde olan endometriomalar laparoskopik olarak çıkarılabilir, ancak cerrahi olarak çıkarılması over rezervini azaltabilir [35, 71].

Derin infiltratif endometriozis; uterosakral ligamentleri, rektovajinal septum, bağırsak, üreterler veya mesaneyi içeren hastalığın formlarını tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Rektovajinal veya bağırsak endometriozisinin tedavisi, ortaya çıkan semptomlar, lezyonların yeri ve hasta tercihinden etkilenir. Rahatsız edici idrar veya bağırsak semptomları olan kadınlar için (örn; urgency miksiyon veya sıklığı, disparoni, dismenore veya diskinezi), hormonal supresyon ile tıbbi tedavi uygundur [72, 73]. Cerrahi, üreter veya barsak tıkanıklığı olan veya semptomları medikal tedavi ile düzelmeyen kadınlar için endikedir [74].

2.2 Kadın İnfertilitesi

2.2.1. Genel Bilgiler

İnfertilite, bir yıl boyunca uygun zamanda korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebelik olmaması durumudur. Fertilite ise klinik olarak gebeliğe sahip olabilme kapasitesidir. Fekundabilite de bir menstrüel siklusta gebe kalabilme olasılığı olup diğer memeli grupları ile kıyaslandığında insanlarda bu oran %20'dir [75]. İnfertilite prevalansı yüksek olup üreme çağındaki çiftlerin yaklaşık %10'undan fazlasını etkilemektedir [76]. İnfertilite değerlendirmesine genellikle 35 yaşın altındaki kadınlarda bir yıllık doğru zamanlanmış düzenli korunmasız cinsel ilişkiden sonra veya 35 yaş ve üstü kadınlarda altı aylık doğru zamanlanmış korunmasız cinsel ilişkiden sonra başlanır. Bununla birlikte, değerlendirme düzensiz adet döngüsü olan veya endometriozis, pelvik inflamatuvar hastalık öyküsü

veya üreme yolu malformasyonları gibi infertilite için bilinen risk faktörleri olan kadınlarda daha erken başlatılabilir. Kadın infertilitesinin değerlendirilmesi için çok sayıda test önerilmiştir. Bu testlerin bazıları iyi kanıtlarla desteklenirken diğerleri desteklenmemektedir. Kadın infertilitesine sahip kişilerde gebelik kaybı fertil gruba oranla göreceli olarak daha fazla olup; %30'u implantasyon öncesi kayıp, erken gebelik kaybı %30 ve %10'da klinik olarak gebelik olduğu tespit edilmiştir [77, 78]. İnfertilite sebebi kadın veya erkek kaynaklı, kadın-erkek kombinasyonu şeklinde olabileceği gibi %20 oranında ise sebebi bilinmemektedir.

Kadın infertilitesinin sebepleri ovulasyon bozuklukları (örn: polikistik over sendromu), prematür overyen yetmezlik, tubaperitoneal infertilite, tubal faktör, endometriozis, otoimmünite, anatomik sebepler, uterin anomaliler ve açıklanamayan olmak üzere alt gruplara ayrılabilir. İnfertilitenin %30-35'ini tubal ve pelvik patolojiler, %35'ini erkek faktörü, %15'in de ovuluar disfonksiyon, %10 hastada da açıklanamayan infertilite oluşturur. Kadın infertilitesi yaşa bağımlı olarak artış göstermektedir. Bu nedenle 35 yaş üzerindeki gebelik istemi olan kadınlarda uygun zamanlanmış 6 ay süreli cinsel ilişkiye rağmen klinik olarak gebelik elde edilememesi infertilite tanısı için yeterlidir [79].

2.2.2. Klinik Değerlendirme

Öykü ve fizik muayeneye ilişkin bulgular infertilite tanısında yardımcı olabilir. Kadın infertilitesinin sebebi birden fazla faktöre bağlı olabilir. Bu yüzden infertilitenin en yaygın nedenlerini saptamak için tam bir başlangıç tanısı

değerlendirme yapılmalıdır. Öykü ve fizik muayene ek olarak hastanın ovülasyonun gerçekleşip gerçekleşmediği değerlendirilmeli, over rezervi tespiti için gerekli hormonlar ve tubal açıklık değerlendirmesi için de histerosalpingografi yapılmalıdır. İnfertilite sebebi olarak ek değerlendirme gerektirecek bir risk faktörü tespit edilmesi halinde ek testler de risk faktörüne göre planlanmalıdır.

Kadın hasta normal aralıkta menstrüasyonu gerçekleştiriyorsa düzenli ovülasyon olduğunu düşündürür. Ancak anovulasyon kadın infertilitesinin önemli bir nedeni olup menstrüel döngüsünde bozukluk olmayan anovulatuvar kadınlara ovülasyon değerlendirilmesi mutlaka yapılmalıdır. Bunu değerlendirmek için hastaya mid-luteal progesteron düzeyi, ultrasonografi takibi (ovülasyonu belgelemek için en doğru yöntem) ve endometrial biyopsi yapılabilir.

Azalmış yumurtalık rezervi; oosit kalitesi, oosit miktarı veya üreme potansiyelinde azalma anlamına gelebilir [80]. Yumurtalık rezervini değerlendirmek için ideal bir test yoktur. Bir dizi tarama testi kullanılır, ancak gebelik potansiyelini tahmin etmek için hiçbir test güvenilir değildir. Over rezervini değerlendirmek için Anti Müllerian Hormon (AMH), bazal (menstrüel siklusun 3. Gününde) folikül stimüle edici hormon (FSH) ve estradiol düzeyi, ultrasonografik antral folikül sayımı ve klomifen sitrat yükleme testi uygulanabilir. Bu testler, IVF döngülerinde kötü stimülasyon yanıtını tahmin etmek için iyi bir özgülüğe sahiptir, ancak IVF sonucunu tahmin etmek için daha sınırlı bir değere sahiptir.

Tubal faktör kadın infertilitesinin önemli bir nedenidir. Tubal açıklığın değerlendirilmesi için ilk basamakta histerosalpingografi (HSG) uygulanmaktadır. HSG, uterin kavitenin de değerlendirilmesini sağlar. HSG'de tespit edilen bozukluklar genellikle diğer görüntüleme üç boyutlu sonografi, sonohisterografi veya manyetik rezonans görüntüleme, histeroskopi veya laparoskopi ile değerlendirilmelidir. Bu yöntem ile değerlendirme sağlanamaması halinde tubal açıklığın değerlendirilebilmesi için laparoskopi kromotubasyon ve histeroskopi ile tubal kanulasyon uygulaması yapılabilir. HSG peritubal adezyon veya endometriozis tespitinde yararlı değildir [81]. Tanısal HSG'nin de terapötik etkileri olduğu görülmektedir. Randomize çalışmaların sistematik bir incelemesinde yağda çözünür solüsyon ile yapılan HSG'nin subfertil kadınlarda gebelik oranlarını HSG yapılmayanlara göre anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir. Suda çözünür kontrast madde kullanılarak yapılan HSG sonrası HSG yaptırmayan grup arasında fark olduğuna dair bir kanıt bulunmamıştır. Kontrast maddeler açısından canlı doğum ve hamilelik açısından birbiriyle karşılaştırılmış, ancak çoğu karşılaştırma çok az veri olduğundan çoğu çalışma yetersiz şekilde değerlendirilmiş. Fakat derlemeye dahil edilen bir çalışma da yağda çözünen kontrast madde grubunda gebelik oranlarının daha iyi olduğu gösterilmiştir [82].

Laparoskopinin infertilitenin değerlendirilmesindeki rolü tartışmalıdır. Laparoskopi invaziv ve pahalıdır. Açıklanamayan kısırlığı olan çiftlerde ovulasyon indüksiyonu öncesinde tanısal laparoskopinin maliyet etkinliği ve zamanlamasını hiçbir randomize çalışma değerlendirmemiştir. Endometriozis veya pelvik adezyonlardan şüphelenilen kadınların değerlendirilmesinde erken laparoskopi

yapmanın avantajı, ovulasyon indüksiyonu gibi potansiyel olarak etkisiz veya gereksiz ampirik tıbbi tedaviden kaçınarak cerrahi tedavinin uygulanabilmesidir. Endometriozis, tanımlanırsa, teşhis prosedürü sırasında eksize edilebilir / kesilebilir ve pelvik adezyonlar açılabilir.

Prematür overyen yetmezliği olan veya ailede erken menapoz öyküsü olan kadınlara ve tekrarlayan gebelik kayıpları olanlara karyotipleme önerilmektedir. Açıklanamayan infertilitesi, endometriozis veya tubal faktör infertilitesi olan kadınlarda karyotipte anormal bulgu insidansı çok düşük olması nedeniyle karyotipleme ilk değerlendirmenin bir parçası olarak endike değildir [83]. IVF öncesi her hastaya karyotip taramasının maliyet etkinliği belirlenmemiş olmasına rağmen, başlangıç tedavi yaklaşımlarında başarısız olan ve IVF planı olan hastalarda yararlı olabilir.

Tedavi seçimine rehberlik etmediği için postkoital test kadın infertilitesi değerlendirilmesinde önerilmemektedir [84]. Postkoital test ile ve postkoital test olmadan infertilite araştırmalarının sonuçlarını karşılaştıran randomize bir çalışmada bir yılın sonunda gebelik oranlarında bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir[85]. Amerikan Üreme Tıbbı Derneği, kadın infertilitesinin değerlendirilmesinde endometriyal biyopsinin faydasının olmadığını ve endometriyal patolojiden şüphelenilmediği sürece bu testin kullanılmamasını önermektedir [84]. İnfertilite değerlendirilmesinde rutin Ureaplasma urealyticum ve Mycoplasma hominis kültürlerinin alınmasını önerilmemektedir. Bu organizmaların kadın infertilitesindeki rolü için minimal kanıt bulunmaktadır [86]. Antifosfolipid, antisperm, antinükleer ve antitiroid antikorlar için rutin testler

infertilite değerlendirilmesinde veriler doğrultusunda desteklenmemektedir [87]. Antifosfolipid antikorlar ve tekrarlayan gebelik kaybı arasında bir ilişki kurulmuş olmasına rağmen, diğer otoimmün faktörler infertilite tedavisi başarısızlığının belirteçleri olarak araştırılmaktadır.

2.2.3. Tekrarlayan İmplantasyon Başarısızlığı

40 yaşın altında, en az 3 taze veya donmuş siklusta, en az 4 adet iyi kalite embriyo transferine rağmen klinik gebeliğin elde edilememesi tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olarak tanımlanmaktadır [88]. İmplantasyon başarısızlığı migrasyon aşaması gibi çok erken dönemlerde başarısızlık olması sonucu olabileceği gibi, embriyo migrasyonunu başarılı bir şekilde tamamladıktan sonra intrauterin kesenin oluşması aşamasında meydana gelen bir hata nedeniyle de olabilir. Her iki durumda da ultrasonografide intrauterin kese görülemez. Erken aşamada hata sonucunda idrarda veya kanda beta Human Chorionic Gonadotropine (β HCG) negatiftir. Ancak 2. koşulda (intrauterin kesenin oluşması aşamasında meydana gelen hata) β HCG pozitif olarak tespit edilir ve bu durum biyokimyasal gebelik olarak tanımlanır [88]. IVF tedavisi alan kadınların %10'unda esas problem tekrarlayan implantasyon başarısızlığıdır. Endometriozisli infertil hastaların tedavisinde de IVF büyük bir önemi bulunmaktadır.

2.2.3.1. Tekrarlayan İmplantasyon Başarısızlığı Nedenleri

Nedenleri arasında embriyonik anöploidi, uterin kavite anormallikleri, değişmiş endometrial reseptivite ve embriyo transfer teknikleri bulunmaktadır [89]. Uterin ve endometrial nedenler tekrarlayan implantasyon başarısızlığına neden olabilir. Konjenital uterin anomaliler ve uterin kavitede bozulmaya yol açan nedenler (submüköz myoma uteri, intramural myoma uteri, endometrial polip, intrauterin adezyon, adenomyozis vb.) nedenler uterin ve endometrial değişikliklere neden olarak tekrarlayan implantasyon başarısızlığı oluşumuna neden olur.[88]. Müllerian kanal gelişimine Hox genlerinin etki ettiği tanımlanmıştır ve HoxA10 ve HoxA11 genlerinin endometriumun implantasyon için hazırlanmasında önemli rolü olduğu bilinmektedir[90, 91]. Leiomyoma uteriler; uterin kontraktileti artırma, sitokin profilinde dengesizliğe neden olma, anormal vaskülarizasyon ve kronik endometrial inflamasyon oluşturmaları gibi birçok mekanizma ile implantasyonu etkiler [92]. Endometrial kavitede düzensizliğe yol açan submüköz ve intramural leiomyoma uteriler klinik gebelik ve implantasyon oranlarında azalmaya neden olmaktadır. Adenomyozisin kadın fertilesini etkilediğini düşündüren yayınlar olsa da tekrarlayan implantasyon başarısızlığındaki etkisi, tanıdaki zorluklar nedeniyle gerçekten az gibi görünmektedir [93, 94]. Endometrial polipler embriyo implantasyonunu engelleyici özelliktedir [95]. Literatürde endometrial polip rezeksiyonu sonrası özellikle intrauterin inseminasyon yapılan hastalarda klinik gebelik oranlarının arttığını gösteren birçok meta-analiz mevcuttur [96, 97]. Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan hastaların endometrial biyopsi sonuçlarında %14-30 oranında

kronik endometrit saptanmıştır [98, 99].

Tekrarlayan implantasyon başarısızlığına gamet/embriyo faktörü kaynaklı da gelişebilir. Gamet/embriyo faktöründen söz ederken ön planda ele alınacak etkenler oosit kalitesi, sperm kalitesi ve parental kromozom anormallikleri olacaktır. Oosit kalitesi, özellikle overyan stimulasyona zayıf yanıtı hastalarda, oosit sayısında azalma ve daha az yüksek kalite embriyo sayısı dolayısıyla, tekrarlayan implantasyon başarısızlığının bir nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır [100]. Yaşa bağlı olarak oosit kalitesinde azalma ise sayısal azlığın yanı sıra, mitokondriyal Deoksiribo Nükleik Asit (DNA) hasarı gibi kromozomal bozukluklar neticesinde anöploid embriyo gelişimi ile ilişkilidir [101]. İmplantasyonda kümülüs hücreleri de önemli rol oynamaktadır. Kümülüs oophorus, antral folikül evresinden fertilizasyona ve embriyo gelişimine kadar oosit ile ilişkili, granüloza hücrelerinin bir kütesidir [102, 103]. Kümülüs hücre gen ekspresyonundaki değişimler oosit kalitesi ve gebelik sonuçları ile korele olarak bulunmuştur [104, 105]. Düşük oosit kalitesi gibi, düşük sperm kalitesi de embriyo kalitesini bozan bir faktördür. Sigara kullanımı, genital enfeksiyonlar gibi birçok etken sperm kalitesinde bozulmaya yol açmaktadır [106]. Sperm DNA fragmentasyonu düşük oranlarında artmış ve IVF başarısızlığına neden olurken tekrarlayan implantasyon başarısızlığı ile doğrudan ilişkisini gösteren bir çalışma henüz mevcut değildir [88]. Dengeli translokasyon taşıyıcılarının, kromozal anomalili gamet ürettikleri ve bunun sonucunda infertilite ve düşük oranlarının arttığı bilinmektedir [88]. Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan çiftlerde kromozomal anomalilerin arttığını gösteren ve karyotiplemeyi, bu hasta grubunda rutin olarak öneren çalışmalar mevcuttur [107].

Hidrosalpinksin implantasyon üzerine olumsuz etki oluşturarak tekrarlayan implantasyon başarıszlığına neden olabilir. Doğrudan embriyotoksik bir etki olabileceği gibi biriken sıvının embriyoya zarar verdiği mekanik bir etkiye veya endometrial reseptivite üzerindeki olumsuz bir etkisine bağlı da bu tablo oluşumuna neden olabilir [88]. Literatürde, hidrosalpinks olan hastalarda bilateral salpenjektomi sonrası, endometrial reseptivitede regölasyonun değişimine bağlı olarak, gebelik oranlarında belirgin artış olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur [108, 109]. Trombofilik koşulların tekrarlayan implantasyon ya da IVF başarıszlığında rolü olup olmadığı henüz kesinleşmiş durum değildir. Edinsel veya kalıtsal tombofilinin anlamlı bir şekilde tekrarlayan IVF başarıszlığına yol açtığını gösteren birçok çalışma mevcut olsa da geniş kapsamlı meta-analizlerde anlamlı bir ilişki bulunamamıştır [88]. İmmünolojik faktörler, tekrarlayan implantasyon başarıszlığında son zamanlarda oldukça ilgi çekmiştir.

2.2.3.2. Endometriozis ve İmplantasyon Başarıszlığı

IVF’de implantasyon başarıszlığı da önemli bir durumdur ve endometrial reseptivitenin de IVF’de önemi giderek artmaktadır. Endometriozisli hastalarda da desidualizasyon kusurlarının olduğu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur [110, 111]. 2019 yılında yapılan bir çalışmada endometriozisin IVF sonuçları üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla tekrarlayan tek taraflı endometriomalı hastalar ve tubal faktör nedenli infertilitesi olan hasta grubu ile karşılaştırılmış, iki grup arasında embriyo kalitesi ve implantasyon oranlarını değerlendirilmiş.

Endometriomalı grupta implantasyon oranlarının daha az olduğu ve overyen stimölasyona cevabının da daha geç olduğu tespit edilmiş. İki grup arasında embriyo kalitesi açısından farklılık tespit edilmemiş [112]. 2020 yılında yayınlanan bir meta-analizde de, endometrioze bağılı infertilitesi olan kadınlar için farklı tedavilerin etkinliğini değerlendirebilmek amacıyla literatürdeki 26 çalışmayı tedavi yönteminin klinik gebelik, canlı doğum oranı ve abortusa etkisi değerlendirilmiş. Plasebo ile karşılaştırıldığında, hamilelik ihtimalinin tek başına cerrahi laparoskopinin veya tek başına GnRH agonisti ile tedavisi karşılaştırıldığında daha yüksek sonuç verdiğini göstermiştir. Plaseboya karşı diğer müdahaleler veya canlı doğum ve abortus üzerine olan sonuçlara ilişkin kanıtların yetersiz olduğu tespit edilmiş [113].

2.2.4. Luteal Faz Defekti

Başarılı implantasyon ve gebeliğin sürdürülebilmesi için progesteron gereklidir. Progesteronun sekresyonunda gelişen defekt infertilite veya tekrarlayan gebelik kayıplarına neden olabilir. Endometriumun histolojik gelişiminde 2 günden fazla gecikme luteal faz defekti olarak tanımlanır. Noyes ve arkadaşlarının belirlediğı kriterlere göre tespit edilir[114]. Luteal faz defektleri progesteron salınımındaki yetersizliğe bağılı olabileceğı gibi Luteinize Edici Hormon (LH) hipersekresyonuna bağılı da olabilir. Artmış LH düzeylerinin tekrarlayan gebelik kaybı ile ilişkisinin altında yatan mekanizma tam olarak anlaşılmassa da, anormal LH salgılanması gelişmekte olan oosit (erken yaşlanma), endometrium

(dissenkronize olgunlaşma) veya her ikisinde de doğrudan etkili olabilir. Bir çalışma da fertil kadınlarda ardışık endometrial biyopsi sonuçlarının yüzde 25'inde luteal faz defekti tespit edilmiştir ve serum progesteron düzeyinin gebeliğin sonucunu öngörmediği gösterilmiştir[115] ve erken düşükleri önlemek için eksojen progesteron desteğinin kullanımını destekleyen yüksek kaliteli kanıt yoktur. Bununla birlikte, luteal faz defektinin gerçekten var olup olmadığı ve düşükle ilgili olup olmadığı tartışmalıdır ve en iyi tanı veya tedavi yöntemi konusunda fikir birliği yoktur [115, 116].

2.3 ENDOMETRİUM

2.3.1. Genel Bilgiler

Endometrium; birçok hormon, büyüme faktörü ve sitokin sağlayan endokrin bir dokudur. Endokrin ve parakrin salgılar, farklı endometrial hücre gruplarının gen ekspresyonunu düzenler. Endometriumun esas fonksiyonu canlı embriyonun zamanında implantasyonuna izin vermek ve başarılı bir gebelik için besleyici lokal çevre sağlamaktır. Gebelik olmadığında kendi kendini yenileme ve invaziv patojenlere karşı koruyuculuk özelliklerine de sahiptir.

Bazal ve fonksiyonel olmak üzere iki tabakadan meydana gelir. Bazal tabaka; myometriuma bitişik olup menstrüasyon sonrası sebat eder endometriumun rejenere olmasını sağlar, menstrüel siklus boyunca sınırlı değişikliklere uğrar.

Fonksiyonel tabaka, estrogen, progesteron ve androjen gibi uyarılara cevap olarak proliferere olup menstrüasyon sırasında dökülür. Bu tabakanın amacı endometriumu implantasyona hazırlamaktır. Endometrium da bulunan tek katlı kolumnar epitel ve stromal bağ dokusu hormon cevabı oluşmasını sağlayan dokulardır.

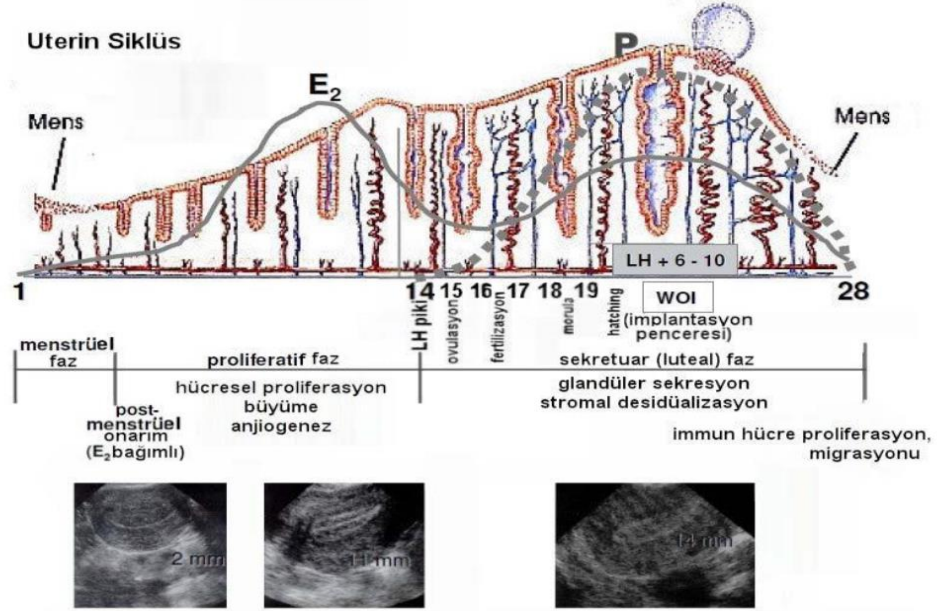
2.3.2. Endometrial Siklusun Hormonal Regülasyonu

Menstrüel siklus, endometrial faz olarak proliferatif ve sekretuar olmak üzere ikiye ayrılır. Normal bir menstrüel siklus 24-35 gün içerisinde gerçekleşir. Endometrium da gelişen morfolojik değişiklikler overyen aktivitenin siklik etkisi sonucudur [114]. Hipotalamus GnRH salgılayarak hipofizin aynı pulsatil patern de FSH ve LH üretimini sağlar. Bu hormonlar da overlerdeki reseptörlerine bağlanarak sex steroid sentezi ve follikülogenezi düzenlerler [117]. Overyen foliküler faz ile endometrial proliferatif faz eş zamanlıdır. Estradiol, endometrium üzerine mitojenik etki gösterir, angiogeneze ve hücre bölünmesine yardımcı olur. Ovulasyonu takiben oosit fallop tüpüne geçer. Ovulasyon sonrası over de ovüle olan folikülden geriye kalan doku korpus luteuma dönüşür. LH, matür foliküllerin lutenizasyonu ve korpus luteumun progesteron üretimini sağlar. Yüksek progesteron seviyeleri GnRH'ı baskılar. Bu durum endometriumda sekretuar fazın başlangıcına denk gelir. Progesteron hormonu, blastokist implantasyonu için endometrial maturasyonu sağlayan hormondur. Gebelik ürünü mevcutsa implantasyon sekretuar fazın ortasında gerçekleşir. İmplantasyon penceresi dönemi de endometriumun trofoblast ile etkileşimi için en uygun dönem olup; 28 günlük

bir siklusta 21-24. Günleri arasındadır [118]. İmplantasyon dönemindeki reseptif endometriumun histolojik karakteristikleri arasında artmış glandüler volüm, sekresyon, ödem, spiral arterlerde sarmallaşma ve stromal desudalizasyon sayılabilir [119]. Gebelik oluşmamışsa korpus luteum dejenere olur, azalan progesteron sekretuar endometriumun devamlılığını desteklemez, FSH artışı gerçekleşerek menstrüasyon gerçekleşir ve yeni siklus başlar.

2.3.3. Endometrial Reseptivite

Endometrial reseptivite, luminal epitelyumun blastokist implantasyonu için uygun olduğu zamanı ifade eder. Reseptif endometrium yeni oluşan embriyoyu kabul eder ve implantasyona izin verir. İmplantasyon penceresi olarak bu sınırlı sürede reseptif endometriumun gelişebilmesi için östrojenin etkisiyle değişmiş endometriumun progesteron ile etkileşimi gereklidir (Şekil7). Başarılı bir implantasyonun gerçekleşebilmesi için canlı bir blastokistin reseptif bir endometriuma uygun zamanda ulaşması gerekmektedir [2]. Bozulmuş endometrial reseptivite başarısız IVF'in temel nedenlerindendir [120].



Şekil 5: Endometriumun proliferatif ve sekretuar fazları; İmplantasyon penceresi[121]

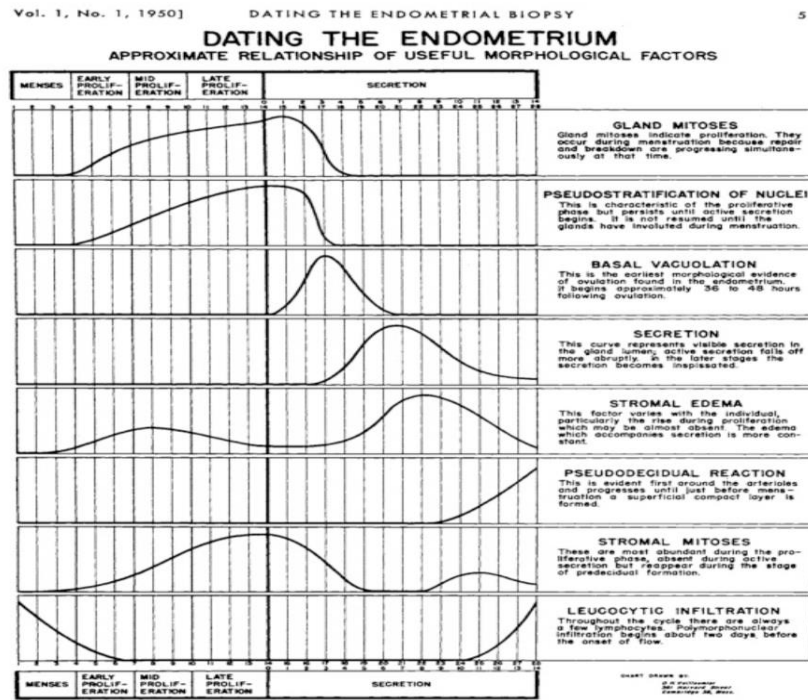
Bu süreçte integrinlerin ve integrinlerin ligandları, musinler, büyüme faktörleri, sitokinler, homebox transkripsiyon faktörleri (HOXA), lipidler ve diğer başka birçok molekülün rol oynadığı gösterilmiştir [122, 123]. Bu dönemde luminal epitelde, glandüler epitelde ve endometrial stroma da önemli değişiklikler meydana gelir. Epitel hücre morfolojisinde de dikkat çekici yapısal değişiklikler izlenir. Çeşitli çalışmalarda da implantasyon zamanlama noktası yüzey epitelyal hücrelerinin apikal yüzeyinden kaynaklanan ve uterin kaviteye uzanan sitoplazmik çıkıntılar olan endometrial pinopodların varlığı ile çakışmaktadır [124].

Pinopod oluşumu ve sürekliliğinde progesteron artışının önemli olduğu ve östrojen hakimiyetinin de pinopod oluşumunu engellediği ve regrese ettiği gösterilmiştir. Bu bulgular pinopod oluşumunun hormon bağımlı olduğunu göstermektedir [124, 125].

Endometriumda implantasyon penceresinde etkili olabilecek birçok sitokin, büyüme faktörü, adezyon molekülleri, hormonlar, prostoglandinler gibi biyomarkerlar bulunmuştur [118, 126, 127]. Günümüzde de implantasyon penceresini tanımak ve endometrial reseptiviteyi anlayabilmek için endometrium genetik, biyokimyasal, immünolojik ve histolojik olarak değerlendirilmektedir. Endometriumun reseptif dönemini tanımlamak için ultrasonografide de endometrium kalınlığı, karakteri, vaskülarizasyon özellikleri ve hacim gibi özellikleri tespit edilerek reseptif dönem belirlenmeye çalışan çalışmalar da vardır [128]. Biyokimyasal belirteç olarak integrinler, mucin-1 (muc-1), sitokinler (lösemi inhibitör faktör (LIF), interlökin-1 (IL-1), interlökin-11 (IL-11)), endometrial büyüme faktörleri (heparin bağlayıcı epidermal growth faktör ve insülin benzeri epidermal growth faktör) ve endometrial fonksiyon testleri yapılmaktadır. Morfolojik belirteçler olarakta pinopodların elektron mikroskopu ile değerlendirilmesi ve Noyes kriterlerine göre endometrial günleme yapılarak menstrüel siklusun farklı dönemlerinde endometriumun morfolojik özellikleri histopatolojik değerlendirilmesi kullanılmaktadır. Endometrial örneklemede Noyes kriterlerine göre yapılan endometrial günleme günümüzde de sıklıkla kullanılmakta olup özellikle korpus luteum yetersizliği tanısında önemlidir. Genel infertilite pratiğinde yeri sınırlı olsada özellikle tekrarlayan IVF başarısızlığı olgularında implantasyon penceresinin değerlendirilmesinde yeri vardır. Noyes , 300 kadında 8000 spontan döngü sırasında alınan endometriyal biyopsilerin histolojik özelliklerini incelenmiş ve elde edilen histolojik değişiklikler bazal vücut sıcaklığındaki değişikliklerle ilişkilendirerek, farklı histolojik kalıpları adet

döngüsü sırasında belirli zaman noktalarına bağlanmasıyla oluşturulmuştur [114] (şekil8). Noyes kriterleri farklı bileşen analizlerine de izin vererek hücrelerin hem morfolojisini hem de işlevinin değerlendirilebilmesini sağlar. Ancak Noyes kriterlerine göre yapılan endometrial günlemede embriyo ile endometrium arasındaki ilişkinin gözlemlenmesi ve preparatı yorumlayan kişiler arasındaki farklılıklar göstermesi gibi bazı kısıtlılıklarının olduğu çalışmalarda gösterilmiştir [2]. Moleküler belirteç olarak Endometrial Receptivity Array (ERA) son zamanlarda uygulanmaktadır. ERA testinde 238 gen değerlendirilmekte ve ayrıca histolojik günleme yapılmakta; hastanın implantasyon penceresinin transcriptomic profili oluşturulmaktadır. ERA sonucunda hastadan alınan endometrial biyopsi materyali reseptif, non-reseptif ve post reseptif olarak tanımlanmaktadır. Kişiselleştirilmiş embriyo transferinin bu testin gösterildiği zamanda yapılması IVF siklusunun gebelikle sonuçlanma ihtimalini arttırdığı gösterilmiştir [129]. Ultrasonografi endometrial reseptivite değerlendirilmesinde de endometrial kalınlık ölçümü en sık kullanılan yöntemlerden biridir. 8-14 mm endometrial kalınlık halinde en iyi sonuç elde edileceği gösterilmiştir [128]. İnce endometrium reseptivitenin bozulmasına neden olur, ancak 7 mm üzerinde olan bir endometrial kalınlıkta reseptif bir endometriumu garanti etmez. Bu yüzden endometrial reseptivitenin değerlendirilmesinde endometrial kalınlık ölçümünün katkısı zayıftır. Ultrasonografi ile endometrial morfoloji, vaskülarizasyon özellikleri ve hacim değerlendirilmesinin endometrial reseptivite değerlendirilmesinde ultrasonografiyi yapanlar arasında varyasyonların çok olması nedeniyle katkısı sınırlıdır. Endometrial reseptiviteyi iyileştirmeyi amaçlayan en güncel müdahaleler

de ampirik olup kullanımını destekleyen çok az sayıda kanıt bulunmaktadır. Endometrial reseptivitenin moleküler düzenlemesini anlamaya yönelik son gelişmeler, endometriumun implantasyonun başarılı olup olmamasını belirlemedeki rolüne ilişkin yeni bakış açıları sunmaktadır.

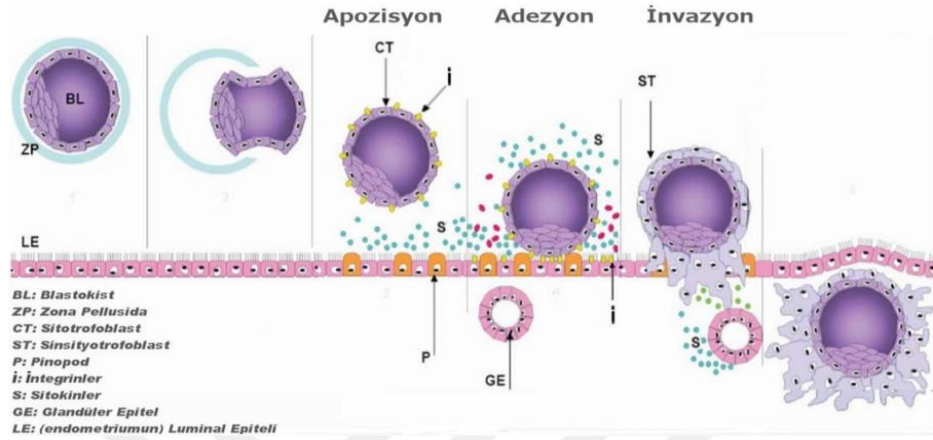


Şekil 6: Noyes Kriterleri[114]

2.3.4. İmplantasyon

İmplantasyon, hem maternal hem de embriyonik aktif katılımın olduğu koordineli bir prosedir. LH pikinden 7-8 gün sonra, fertilizasyonun 5-7. günlerinde ve morulanın uterin kaviteye ulaşmasını takiben 1-4. Günleri arasında gerçekleşir. Blastokist, embriyonik kutbundan desidual epitele tutunur. İmplantasyon için embriyo yüzeyinin matürasyonunun olması gerektiği gibi uterin sıvı hormon-protein içeriğinin de uygun olması, doğru sinyallerinde üretilmesi gerekir.

İmplantasyon; apozisyon, adezyon ve invazyon olmak üzere 3 aşamada gerçekleşir (şekil9).



Şekil 7: İmplantasyon aşamaları [130]

Apozisyon aşaması, blastokistin endometriuma temas ettiği dönemdir. Bu temas için öncelikle zona pellusidanın kaybı yani zona pellusidanın rüptürü gereklidir. Endometrium ve preadeziv embriyo çeşitli sitokinler salgılayarak

implantasyon alanındaki vaskülariteyi yeniden düzenler. Blastokist ve endometriumun etkilişimine bağlı hücrelerde polarite kaybı, pinopodların oluşması ve musin-1 (MUC-1) üretimi ile blastokist ve endometrium arasındaki uygun yüzey alanının buluşması sağlanır. Ardından blastokist, implantasyon için zorunlu olan iç hücre kütlesi (embriyo) ve trofektoderme (plasenta) diferansiye olur.

Adezyon aşaması, blastokistin endometrial proteinlerle bağlanmasıyla ilişkili endometriuma yapıştığı dönem olup apozisyon dönemi sonrasında implantasyonun devamı için gerekli olan aşamadır. Endometrium bu dönemde en az 3 sitokin üretir. Koloni uyarıcı faktör-1 (CSF-1), lösemi inhibe edici faktör (LİF) ve IL-1'dir. İleri aşamalarında da integrin, selektin ve troponinleri de içerisine alan tüm yüzey adezyon molekülleri rol oynar. Bu aşamada embriyodaki değişikliklerde embriyoda görülen değişiklikler kadar önemlidir.

İnvazyon aşamasında da blastokist trofoblastlar ile endometrium içerisine yerleşir. Bu aşamada trofoblastlar, sitotrofoblast ve sinsityotrofoblast olmak üzere iki ayrı hücre tipine farklılaşır. Ardından spiral arter duvarları yıkılarak endovasküler trofoblastlar ile kaplanır. Böylece de maternal kan damarları invazyonu ile plasental invazyonda başlamış olur. Trofoblastların çeşitli hücreleri fagositoz yapma özelliğine sahiptir. Büyüme faktörleri, sitokinler ve enzimlerin teşvik edici ve kısıtlayıcı etkilerinin dengelenmesiyle trofoblastik invazyon sınırlandırılarak kontrol altında tutulmuş olur [90].

2.3.5. İmplantasyon Belirteçleri

Luteal fazın implantasyon penceresinde salgılanan pek çok moleküler belirteç tespit edilmiştir. Bu belirteçlere reseptivite-implantasyon belirteçleri adı verilmektedir (şekil9).

Glikoproteinler, Proteinler, Lipidler	Sitokinler, Hormonlar, GAG	Büyüme Faktör-leri	Adezyon molekülleri, Reseptörler	Pinopodlar, Enzimler	Genler (up-regüle olanlar, down-regüle olanlar)
Glikodelin	M-CSF	HB-EGF	İntegrinler $\alpha\beta_3$, $\alpha_4\beta_1$	Pinopodlar	PAEP geni
MUC-1	LIF	TGF- α , β	L-selektin		HOXA10,11 geni
Laminin (LAM)	IL-1 α ,6,11,15	IGFBP-1	E-kaderin	MMP-2,9	DKK1 geni
Fibronektin	TNF- α	IGF-1,2	ICAM-1 (CD54)	TIMP-1	DAF CD55 geni
GLUT-1	İnterferon- γ (inf- γ)	VEGF		Histon deasetilaz inhibitörü	Osteopontin (SPP1) geni
Amphiregülin	PAF	EGF	Osteopontin	COX-1,2	GADD45 geni
Galektin-1,3,9	Progesteron	PDGF	HER -1,4	Katepsin	APO-D,E genleri
O-glikozile proteinler	Prolaktin	KGF	CXCR-1 reseptörü	Glutaredoksin	MAOA geni
Ephrin peptidleri	CRH	EPF	Progesteron reseptörü-B	PAI	MAP3K5 geni
α -SMA	hCG		LIF reseptörü		IL-15 geni
Doku Faktörü	Kalsitonin		Cp-130 reseptörü		C4PBA geni
Prostaglandin E2	Leptinler		Fibronektin reseptörü		EFNA1 (Ephrin A1) geni
Tromboksanlar	Hyaluronan		LAM-2,4 reseptörü		CLDN4 geni
			IL-1R1		TCN1 geni
			CRHR-1 reseptörü		LAM β 3 geni
					COMP geni
					S100P geni
					GAST geni
					CP geni
					PLA2G2A geni
					GZMA geni
					GNLY geni
					GGTL2 geni
					XCL2 geni
					KIAA0367 geni
					DYNLT3 geni
					CRSP2 geni
					CRABP2 geni
					MSX2 geni
					SFRP4geni
					MMP7 geni
					OLFM1 geni

APO: Apolipoprotein, CD: Kompleman, CLDN4: Klaudin 4, (CPE reseptörü), COMP: Kıkırdak Oligomerik Matris Protein, CP: Serüloplazmin (ferroksidaz), CRABP2: Hücrel Retinoik Asit Bağlayıcı Protein-2, CSRP: Sistein ve Glisinden Zengin Protein-2, C4PBA: Komplamen Komponent-4 Bağlayıcı Protein, DAF: Kompleman bozucu faktör, DKK1: Dickkopf homologu-1(Xenopus laevis), DYNLT3: Dynein hafif zincirli Tctex-tip 3, EPF: Erken Gebelik Faktörü, FGF: Fibroblast Büyüme Faktörü, GADD45A: Büyüme Durması ve DNA-hasar-indükleyicisi- α , GAG: Glikozaminoglikan, GAST: Gastrin, GBP2: Guanilat Bağlayıcı Protein-2 (interferonla-indüklenebilen), GGTL2: Gamma-glutamiltansferaz-benzeri protein-2, GLUT: membran Glukoz Taşıyıcıları, GNLY: Granülizin, GZMA: Granzim A(1) (sitotoksik T-lenfosit-ilişkili serin esteraz-3), hCG: human Koryonik Gonadotropin, HER: İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü, ICAM: İnterselüler Adezyon Molekülleri, IL1-R1: İnterlökin-1 Reseptör tip-1, KGF: Keratinosit Büyüme Faktörü, MMP: Matris Metalloproteinaz, MMP7: Matrilysin, MSX2: Msh homeobox 2, OLFM1: Olfaktomedin-1, PAEP: Progesteron-ilişkili Endometrial Protein (PP-14, Glikodelin), PAF: Platelet Aktive-edici Faktör, PAI: Plazminojen Aktivatörü İnhibitörü, PDGF: Platelet-kaynaklı Büyüme Faktörü, PG: Prostaglandin, PLA2G2A: Fosfolipaz A2 grup IIA, SFRP4: Salgılanmış Kıvrılma-ilişkili Protein 4, SPP1: Salgılanmış Fosfoprotein 1 (osteopontin), S100P: S100 kalsiyum bağlayıcı Protein, TCN1: Transkobalamin-1, TGF: Transforme-edici Büyüme Faktörü, TIMP: Metalloproteinaz ligand 2, α -SMA: α -smooth muscle actin.

Şekil 8: İmplantasyon belirteçleri [1, 131-133]

Steroid ve peptid hormonlar; progesteron, kalsitonin, prolaktin ve Human Chorionic Gonadotropine (hCG) bu grup için örneklerdir. Progesteronun majör fonksiyonlarından biri estrogen reseptörü alfayı azaltmaktır. İmplantasyon penceresi esnasında estrogen reseptör alfa fazlalığının bulunması non-reseptif endometrium

ile ilişkili bulunmuştur. Progesteron, progesteron reseptörü-A ve progesteron reseptörü-B'nin de oranını değiştirmektedir. Kalsitonin de peptid yapısında olup embriyonik diferansiasyonu, invazyonu etkiler.

Bazı sitokinler ve büyüme faktörleride implantasyon belirteci olarak tanımlanmıştır. Endometrium ve blastokist arasındaki etkileşimin sağlamasında görev alırlar. CSF-1 ve lösemi inhibitör faktör-1 (LIF-1), trofoblastların proteaz üretimini artırarak trofolast invazyonuna izin veren yapılardır. CSF-1'in insan endometriumun da gebeliğin ilk trimestrında 3-4 kat artmaktadır. Farelerde CSF-1 geninin doğal mutasyonunun multiple iskelet anomalileri ve azalmış implantasyona neden olduğu gösterilmiştir [134]. Bir araştırmada da tekrarlayan gebelik kaybı olanlarda da CSF-1 seviyesinin belirgin olarak azaldığı tespit edilmiştir [135]. LIF-1'te interlökin6 ailesine ait bir pleiotropik glikoproteindir. İnsanlarda sekretuar fazda bulunur. İnfertil kadınlarda LIF-1'in soluble reseptörünün miktarının azaldığı tespit edilmiştir. Bunun da progesterona karşı gecikmiş yanıtı yansıttığı gösterilmiştir [136]. Heparin bağlayıcı epidermal growth faktör (HB-EGF), uterin reseptivite esnasında geçici olarak yükselir. Adezyon ve embriyo gelişiminde ana rol oynar. Stromaya gönderdiği parakrin ve otokrin sinyallerle implantasyon ve trofoblast invazyonunu artırır [137] ve apoptozisi inhibe eder [138]. Pinopod gelişimi esnasında düzeyi maksimumdur.

İnterlökinler, polipeptid yapısında olan moleküllerdir. İmplantasyon sırasında prostaglandin E2'nin düzeyini arttırıcı rol oynar. Aynı zamanda hCG salınımını da arttırmaktadır. Maternal embriyonik etkileşim de önemli rol oynar. IL-1 reseptöründe eksiklik veya defekt bulunmasının başarısız implantasyona yol

açığı gösterilmiştir. IL-1'in tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan grupta artığı tespit edilmiştir.

Glikodelin, esas etkisini gebelik oluştuktan sonra gösterir. Tekrarlayan gebelik kaybı olanlar da düzeyi azalmış olarak tespit edilmiştir.

Musinler ve integrinler hücre adezyon molekülleridir. MUC-1, prematür adezyonun veya ektopik adezyonun engellemesini sağlar. Blastokist ve progesteron düzeyini arttırır. MUC-1, endometrium non-resesif ise implantasyonu engeller. İntegrinler de kollajen, laminin ve fibronektin gibi ekstraselüler matriks ligandlarının reseptörü olarak görev alırlar. Alpha-v-beta-3 integrini insan endometriumunda implantasyon penceresi döneminde yüksek oranda bulunur. İnfertil hastalar da endometrium da etkisinin belirgin azaldığı gösterilmiştir[139].

Hidrosalpinksli hastalarda operasyon sonrası alpha-v-beta-3 integrininin etkisinin arttığı gösterilmiş. Böylece bu hastalarda IVF başarısı da artmıştır[140].

2.3.5.1. Endometriozis ve İmplantasyon İlişkisi

Başarılı bir implantasyon, endometrial reseptiviteye ve embriyo kalitesine bağlıdır. Progesteronun Ihh, Wnt ve Bmp yollarının indüksiyonu yoluyla, embriyo bağlanması ve implantasyonunda rol oynadığı gösterilmiştir [141]. Östrojen bağımlı bir hastalık olan endometrioziste progesteron hormonuna karşı da direnç söz konusudur. Steroid hormon dengesinde meydana gelen değişiklik endometriozisli hastalarda endometrial reseptivite de değişiklik oluşturur ve implantasyonda defekt oluşmasına neden olur. Oosit donasyonu üzerine yapılan

ilk çalışmalar endometrioziste infertilitenin yumurtalık ve oosit kalitesinden olabileceğini öne sürerken[142], örnekleme büyüklüğü daha geniş olan ve daha yeni yapılan çalışmalar implantasyonun da etkilendiğini gösterilmiştir [143]. Endometrioziste desidualizasyon kusuru olduğunu gösteren birçok çalışma da bulunmaktadır [110, 111]. 2018 yılında yapılan bir çalışmasında da endometrioziste miRNA mikrodizi biyoinformatik analizi gerçekleştirilmiş ve endometriozisi olan grupta fertil olan kontrol grubuna göre anlamlı değişiklikler olduğu tespit edilmiştir [144]. Endometrioziste implantasyon penceresi kavramının öneminin anlaşılmasıyla endometrial reseptivite çalışmaları ivme kazanmıştır. Endometrioziste değişen endometrial reseptivite IVF sonuçlarında da olumsuz etkiler oluşturur.

2.3.5.2. HOXA-10 ve HOXA-11

Transkripsiyon faktörü olarak bilinen fonksiyonlarının yanı sıra yetişkinlerde fonksiyonel farklılaşmaya da etki ettikleri gösterilmiştir. Menstrüel siklusun luteal fazında ekspresyonu artmaya başlar, implantasyon penceresi döneminde de en fazla düzeyde ekspresse edilirler[5]. Endometriumun büyümesi ve gelişmesi düzenlenmesinde etkileri vardır. HOXA-10 eksikliği olan farelerde progesterona karşı stromal hücrelerde cevapsızlık bulunmaktadır. HOXA-11'in endometriumdaki ekspresyonunun endometriozis, polikistik over sendromu gibi nedenlere bağlı olarak infertilite de azalma göstererek endometrial reseptiviteye etki ettiğine dair çalışmalar bulunmaktadır[6, 145].

2.3.5.3. Beta integrin ($\beta 1$ integrin)

Ekstrasellüler matriks proteinleri aracılığıyla hücreler arası iletişim, hücre-hücre bağlanması, embriyonik gelişim, hücre göçü, büyüme kontrolü ve doku onarımı gibi çeşitli biyolojik süreçlerde izlenir. Bu etkileşimlerde integrin ailesi büyük rol oynar. İntegrinler alfa ve beta subunitlerine sahip, transmembran reseptörler gibi çalışan, ekstraselüler matrix elemanlarıdır. Literatürde $\beta 1$ İntegrinin embriyo implantasyonunda fizyolojik olarak önemli rolü olduğuna dair birçok insan ve hayvan çalışması bulunmaktadır [10].

2.3.5.4. FAK

FAK, ekstraselüler matrikse hücre bağlanma bölgelerinde iskele görevi gören bir tirozin kinazdır. İntegrinlerin ekstraselüler matrikse bağlanmasını takiben veya vasküler endotelial büyüme faktörünün aracılık ettiği, büyüme faktörü uyarımının ardından aktive edilir. FAK aktivitesinin implantasyon için vazgeçilmez olan invazyon ve neovaskülarizasyon aşamasında önemli rolü olduğu hayvan deneylerinde gösterilmiştir [146, 147]. İnsanlarda implantasyon penceresi döneminde insanlarda uterin sıvıdan yapılan çalışmalarda ekspresyon artışı olduğuna dair yayınlar mevcuttur [10].

2.3.5.5. Cluster of Differentiation 44 (CD44)

CD44, transmembran glikoprotein ailesine ait, ekstrasellüler matriksin temel bir elemanıdır. Hyaluronanın anahtar reseptörü olarak çalışır. Adezyon, sinyal iletimi ve migrasyon gibi hücre fonksiyonlarında birçok rol oynar. Bu transmembran glikoprotein ekstrasellüler komponenti, hyaluronik asitin yanı sıra ekstrasellüler matriksin birçok komponenti ile ilişki halindedir [148, 149].

Endometriozis gibi patolojilerde CD44 ekspresyonunda değişiklikler olduğuna dair çalışmalar mevcuttur[7]. Fitzgerald ve arkadaşlarının infertil hastaların endometriumunda CD44 araştırdıkları çalışmada, immünohistokimyasal olarak CD44 açısından anlamlı bir fark bulunmamış olsa da bu çalışmada endometrial biyopsiler, implantasyon penceresi göz ardı edilerek alınmıştır[8].

2.3.5.6. ECM1 (Ekstrasellüler Matriks Protein-1)

ECM1, endometriumda CD44'ün ilişkili olduğu proteinlerden biridir. Ekstrasellüler matriksin birçok komponentinin implantasyonda rol oynadığına dair çalışmalar mevcut olsa da literatürde ECM1 ekspresyonuna dair sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu sınırlı sayıdaki çalışmalarda ise infertil hastalarda ECM1 ekspresyonunda azalma tespit edilmiştir [8, 12].

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma retrospektif vaka kontrol çalışması olup, Gazi Üniversitesi Ölçme Değerlendirme Etik Alt Çalışma Grubu tarafınca çalışmanın yapılmasında etik sakınca olmadığına karar verilmiştir (EK-1).

3.1. Hasta Seçimi

Çalışma Grubu: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine 01/01/2015 – 01/08/2020 tarihleri arasında başvurmuş, reproduktif çağda, 20-40 yaş aralığında ve düzenli menstrüel siklus düzenine sahip, endokrinolojik rahatsızlığı olmayan, endometriozis nedeniyle infertilitesi olan ve tekrarlayan IVF başarısızlığı nedeniyle implantasyon döneminde (21-24. gün) endometrial biyopsi planıyla alınan hastalar çalışmaya dahil edildi. Endometrial biyopsi sonucu faz dışı endometrial günleme (17-19.gün) çıkan 13 hasta ayrıca çalışma grubu içerisinde gruplandırıldı ve ikinci bir çalışma grubu oluşturuldu.

Zamanlanmış endometrial biyopsi tarihi için bir grup hastalara menstrüel siklusunun 11. gününden itibaren günlük ultrasonografi ve LH takibi yapılmış; hastada LH pikinin tespit edilmesi ve takip eden günde progesteron yüksekliğinin saptanmasını takiben hastalara 6-7 gün sonrasına endometrial biyopsi için gün verilmiştir. Çeşitli nedenlerle takibin yapılması mümkün olmayan bir grup hastaya da biyopsi tarihi son adet tarihinden itibaren 21-24. Günlerde olacak şekilde endometrial biyopsi planlanmıştır.

Kontrol Grubu: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine 01/01/2015 – 01/08/2020 tarihleri arasında başvurmuş, 20-40 yaş aralığının infertilite öyküsü, bilinen endometriozisi ve endometriumu etkileyen ilaç kullanım öyküsü olmayan, anormal uterin kanama dışında jinekolojik nedenlerle başvuran ve endometrial biyopsi planlanıp; biyopsi sonucu rastlantısal implantasyon dönemi (son adet tarihine göre 21-24. gün) uyumlu olarak raporlanmış endometrial biyopsi materyali çalışmaya dahil edilmiştir.

Dışlama kriterleri;

- Çalışma veya kontrol grubuna dahil olma kriterlerini karşılamayan özelliklere sahip olmak
- Endometriozis dışı bilinen infertilite nedeni olanlar
- Endometrial reseptiviteyi etkileyebilecek ilaç kullanımı, sistemik hastalık ya da östrojen veya progesteron reseptörü ile ilişkili herhangi bir malignite tespit edilen hastalar
- Endometrial biyopsi sonucu malignite, endometrial hiperplazi, polip ve kronik endometrit gibi endometrial patoloji tespit edilen hastalar
- Malign endikasyonla yapılan operasyonlar

3.2. Endometrial Biyopsilerin Temini

Endometrial biyopsi uygun saha temizliğini takiben genel anestezi veya lokal anestezi altında sterilizasyon koşullarına uygun litotomi pozisyonunda pipelle kanül Pipelle kanülü ile (Pipelle®, Prodimed, France) (çapı <3mm küçük, polipropilen içeren ince esnek endometrial biyopsi kanülü) ile alınmıştır.

3.3. Preperatların Morfolojik Değerlendirilmesi

Histopatolojik değerlendirme %10'luk formaldehit içerisinde fikse edilmiş, rutin doku takibi uygulanarak parafine gömülmüş ve Hematoksilen-Eozin (H&E) ile boyanmış arşiv preperatlarından yapıldı.

Kesitler ışık mikroskopunda (Olympus Bx50), x12,5, x40, x100, x200, x400 (objektif lens x 10x oküler lens) büyütmelemlerde incelenmiştir.^[17] Hemotoksilen eozin kesitler yeniden gözden geçirilerek histolojik olarak değerlendirilen preperatlar glandüler mitoz, nukleusun pseudostrafikasyonu, bazal hücre vakualizasyonu, stromal ödem, pseudodesidual reaksiyon, stromal mitoz ve ve lökosit içerikleri Noyes kriterlerine göre değerlendirilerek endometrial günlemesi yapılmıştır.

3.4. İmmünohistokimyasal Boyama

Seçilen bloklardan HOXA-10, HOXA-11, β 1 İntegrin, FAK, CD44 ve ECM1 ekspresyonunu göstermek için immünohistokimyasal aşağıda yazılı prosedürler uygulanmıştır.

3.4.1. HOXA-10 ve HOXA-11

HOXA-10 ve HOXA-11 antikorlarının ekspresyonunu belirlemek için streptavidin-biotin üçlü indirekt immünperoksidaz yöntemi kullanılarak boyama yapılmıştır. Ekspresyonun tespiti için Anti-HOXA-10 (Keçi poliklonal, 1/100 dilüsyon, Abcam, ABD) ve Anti HOXA-11 (Tavşan poliklonal, 1:500 dilüsyon, ThermoFisher Scientific, US) antikorları kullanılmıştır. HOXA-10 antikor pozitif kontrolü olarak testis dokusu, HOXA-11 antikor pozitif kontrolü olarak endometrium dokusu kullanılmıştır.

3.4.2. Beta1 İntegrin

Beta1 İntegrin antikorunun ekspresyonunu belirlemek için streptavidin-biotin üçlü indirekt immünperoksidaz yöntemi kullanılarak boyama yapılmıştır. β 1 İntegrin ekspresyonu için Anti-İntegrin β 1 (Tavşan monoklonal, klon: EPR16895, 1:1000 dilüsyon, Abcam, ABD) antikorları kullanılmıştır. Antikor pozitif kontrolü olarak kolon dokusu kullanılmıştır.

3.4.3. FAK

FAK antikorunun ekspresyonunu belirlemek için streptavidin-biotin üçlü indirekt immünperoksidaz yöntemi kullanılarak boyama yapılmıştır. FAK ekspresyonu için Anti-FAK (Tavşan monoklonal, klon: EP695Y, 1:250 dilüsyon, Abcam, ABD) antikorları kullanılmıştır. Antikor pozitif kontrolü olarak dalak ve hepatoselüler karsinom dokusu kullanılmıştır.

3.4.4. CD44

CD44 antikorunun ekspresyonunu belirlemek için streptavidin-biotin üçlü indirekt immünperoksidaz yöntemi kullanılarak boyama yapılmıştır. CD44 ekspresyonu için Anti-CD44 (Tavşan monoklonal, klon: EPR1013Y, 1:100 dilüsyon, Abcam, ABD) antikor kullanılmıştır. Antikor pozitif kontrolü olarak tonsilla dokusu kullanılmıştır.

3.4.5. ECM1

ECM1 antikorlarının ekspresyonunu belirlemek için streptavidin-biotin üçlü indirekt immünperoksidaz yöntemi kullanılarak boyama yapılmıştır. ECM1 ekspresyonu için Anti- Extracellular Matrix Protein-1 (Tavşan monoklonal, klon: EPR6701, 1:250 dilüsyon, Abcam, ABD) antikor kullanılmıştır. Antikor pozitif kontrolü olarak böbrek dokusu kullanılmıştır.

3.4.6 İmmünohistokimyasal Streptavidin- Biotin Boyama Yöntemi

Parafin bloklardan hazırlanan 4 mikrometre kalınlığında kesitler pozitif şarjlı lamlara alınmıştır. Kesitler deparafinizasyondan sonra Ventana-XT kapalı boyama cihazında boyanmıştır. Biotinlenmiş bağlayıcı (sekonder) antikor olarak, ticari olarak kullanıma hazır kitler şeklinde, streptavidin-biotin kompleksi ve kromojen olarak ultraView Universal Alkaline Phosphatase Red (Fast-Red) kullanılmıştır.

İmmünohistokimyasal Streptavidin-Biotin Boyama Yöntemi:

1. Pozitif şarjlı lamlar 80 santigrat derecelik etüvde yarım saat bekletilmiştir.
2. 20 dakika ksilende bekletilip berraklaştırılmıştır.
3. %100'lük alkolden geçirilerek dokuların hidrasyonu sağlanmıştır.
4. Alkollerden arındırmak (dehidratasyon) için distile su ile çalkalanmıştır.
5. Lamlar mikrodalgaya dayanıklı özel şalelerde pH 6,0 sitrat buffer solüsyonu içerisine sıralanarak mikrodalga fırında, yüksek derecede (85°C 10 dk. ve 70°C 10 dk.) inkübe edilmiştir. Daha sonra oda ısısında 30 dk. soğumaya bırakılmıştır.
6. Kesitler 3 kez distile sudan geçirilmiştir.
7. Dokulardaki endojen peroksidaz aktivitesini ortadan kaldırmak için, kesitlere %3'lük hidrojen peroksit çözeltisi damlatılıp 5 dakika bekletilmiştir.
8. Distile suda 2dk.'lık sürelerle iki kere yıkanmışlardır.
9. pH 7,2-7,4 PBS (0,01 M Phosphate Buffer Saline) içinde 2dk. bekletilmiştir.

10. Lam üzerinde doku harici alanlar kurulandıktan sonra primer antikor damlatılarak kapalı bir kap içerisinde nemini kaybetmeyecek şekilde bir gece bekletilmiştir.
11. PBS’de 2’şer dk. 3 kez yıkanmışlardır.
12. Biotinlenmiş sekonder antikor damlatılmış 10 dakika beklenmiştir.
13. PBS’de 2’şer dk. 3 kez yıkanmışlardır.
14. Streptavidin damlatılmış 10 dakika beklenmiştir.
15. PBS’de 2’şer dk. 3 kez yıkanmışlardır.
16. 1mL’e suya, 1mL AEC karıştırılmıştır. AEC kesitlerin üzerinde dokuyu kaplayacak şekilde damlatılmıştır. Yaklaşık 5 dk. bekletilmiştir. Kesitlerin çok koyulaşmasını önlemek için rengi göz ile kontrol altında tutulmuştur.
17. Distile su ile yıkanmıştır.
18. Mayer Hematoksilen’de 1 dk. bekletilmiştir.
19. Şebeke suyunda yıkanmıştır
20. Kesitlerin üzerine PBS damlatılmıştır.
21. Su bazlı entellan ile kapatılmıştır.

3.5. İmmünohistokimyasal Boyamanın Değerlendirilmesi

Ekspresyonu membranöz olan $\beta 1$ İntegrin, sitoplazmik olan CD44, FAK ve ECM1 endometrial gland ve stroma boyanması ekspresyon kuvvetine göre incelenmiştir. Ekspresyonu nükleer olan HOXA-10 ve HOXA-11'in glandüler ekspresyonu olmadığından yalnızca stromal nükleer boyanmalar incelenmiştir. Membranöz boyanmada gland epitelinin interselüler alanı esas kabul edilmiştir. Boyanmanın %10'undan azında görülmesi veya hiç boyanmanın olmaması negatif, %10 ile %100 arasındaki boyanma pozitif olarak kabul edilmiştir. Pozitif kontrol ile karşılaştırılarak, boyanma kuvveti hafif ve şiddetli olarak derecelendirilmiştir. Endometrial stroma ve glandların boyanma şiddeti ayrı ayrı not edilmiştir. Öncelikle gruplar arası karşılaştırmalar boyanma olup olmamasına göre yapılmıştır. Boyanma varlığı istatistiksel olarak anlamlı saptanmayan olgular tekrar değerlendirilmiş ve boyanma şiddetine göre yeniden analiz edilmiştir.

3.6. İstatiksel Analiz

Elde edilen veriler "SPSS for Windows 22" (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılarak analiz edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uyan veriler için ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılıma uymayan veriler için ortanca ile çeyrekler arası aralık kullanıldı. Kategorik veriler ise yüzde

(%) olarak verildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması “Chi-Square Test” kullanılarak yapıldı. Bağımsız gruplar arasında normal dağılıma uymayan sayısal üçlü grup verilerin karşılaştırılmasında “Kruskal Wallis Test”, ikişerli grup verilerin karşılaştırılmasında da “Mann Whitney U Test” ve Bonferroni düzeltmesi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için toplam tip bir hata düzeyi %5 olarak kullanıldı, $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR:

4.1. Demografik Özellikler

Çalışma grubu özelliklerini karşılayan 34 hastadan implantasyon zamanı endometrial biyopsi planlanıyla alınan biyopsilerin 19 tanesinin LH pikini takiben, 15 tanesinin de son adet tarihine göre alındığı dosyalarından tespit edildi. 8 adet LH pikini takip edilerek, 5 adette son adet tarihine göre alınan endometrial biyopsi sonuçlarında faz dışı (prereseptif çalışma grubu) olduğu tespit edildi. 11 adet LH pikini takiben, 10 adette son adet tarihine göre alınan endometrial biyopsinin sonucunun implantasyon dönemi (reseptif çalışma grubu) ile uyumlu olduğu tespit edildi.

Hastaların demografik verileri olan; yaş, vücut kütle indeksi (VKİ), gebelik öyküsü (gravida, parite, abortus, biyokimyasal gebelik, ektopik gebelik ve yaşayan çocuk sayıları), infertilite süreleri, yardımcı üreme teknolojisi (YÜT) deneme sayısı, antral folikül sayımı (AFC) ve YÜT denemelerinde toplanan oosit sayıları Tablo 1 ve 2’de özetlenmiştir. Gruplar arasında yaş ve VKİ’leri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p < 0.05$).

Değişken	Kontrol Grubu (n:21)	Prereseptif Çalışma Grubu I (n:13)	Reseptif Çalışma Grubu II (n:21)
Yaş	33±3	33±4	35±3
VKİ	25.07±3.54	21.10±1.37	21.6±1.18
Gravida	2±1	1±1	1±1
Parite	2±1	0±0	0±0
Abortus sayısı	0±0	1±1	1±1
Biyokimyasal Gebelik	0±0	0±0	0±0
Ektopik Gebelik	0±0	0±0	0±0
Yaşayan Sayısı	2±1	0±0	0±0

Veriler ortalama± Standart deviasyon (SD) şeklinde not edilmiştir.

TABLO 1: Demografik Veriler I

İnfertil olan reseptif ve prereseptif çalışma grupları arasında; YÜT denemesi, infertilite süresi, AFC ve YÜT denemelerinde toplanan oosit sayılarının ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p > 0.05$).

Değişken	Prereseptif Çalışma Grubu I n:13	Reseptif Çalışma Grubu II n: 21
İnfertilite Süresi	3 (2-3)	3 (3-5)
YÜT Deneme Sayısı	3 (2-4)	4 (3-5)
AFC	11 (10-15)	10 (6-12)
YÜT Sikluslarında Toplanan Ortalama Oosit Sayısı	15 (10-16)	10 (7-15)

Veriler ortalama $\pm$ SD şeklinde not edilmiştir.

TABLO 2: Demografik veriler II

4.2. Endometrial Glandüler ve Stromal Boyanmalar

Gruplar arası glandüler ve stromal boyanma yüzdeleri Tablo 3 ve Tablo 4’te gösterilmiştir.

Glanduler Boyama	Kontrol Grubu n:21				Preseptif Çalışma Grubu I n:13				Reseptif Çalışma Grubu II n:21			
	Yok	Var	Zayıf	Kuvvetli	Yok	Var	Zayıf	Kuvvetli	Yok	Var	Zayıf	Kuvvetli
Değişkenler												
ECM-1	43	57	29	28	85	15	15	0	81	19	19	0*
CD44	43	57	24	33	39	61	23	38	9	91	29	62*
β1 İntegrin	5	95	38	57	0	100	8	92	5	95	28	62
FAK	100	0	0	0	92	8	8	0	100	0	0	0

Veriler yüzde olarak verilmiştir.

*ECM-1’in çalışma gruplarında glandüler ekspresyonun kontrol grubuna göre daha az izlenmiştir ($p<0.05$)

** CD44’ün çalışma gruplarında glandüler ekspresyonunun kontrol grubuna göre reseptif çalışma grubunda daha fazla olduğu tespit edildi ($p<0.05$)

Tablo3: Gruplar arası glanduler boyanma oranları

Stromal Boyanma	Kontrol Grubu n:21				Preseptif Çalışma Grubu I n:13				Reseptif Çalışma Grubu II n:21			
Değişkenler	Yok	Var	Zayıf	Kuvvetli	Yok	Var	Zayıf	Kuvvetli	Yok	Var	Zayıf	Kuvvetli
ECM-1	29	71	19	52	0	100	61	39	14	86	53	33
CD44	19	81	38	43	15	85	62	23	5	95	48	47
β1 İntegrin	43	57	52	5	61	39	39	0	38	62	52	10
FAK	9	91	48	43	0	100	8	92	0	100	0	100^
HOXA-10	19	71	81	0	46	54	54	0	43	57	57	0
HOXA-11	0	100	71	29	0	100	31	69	0	100	19	81

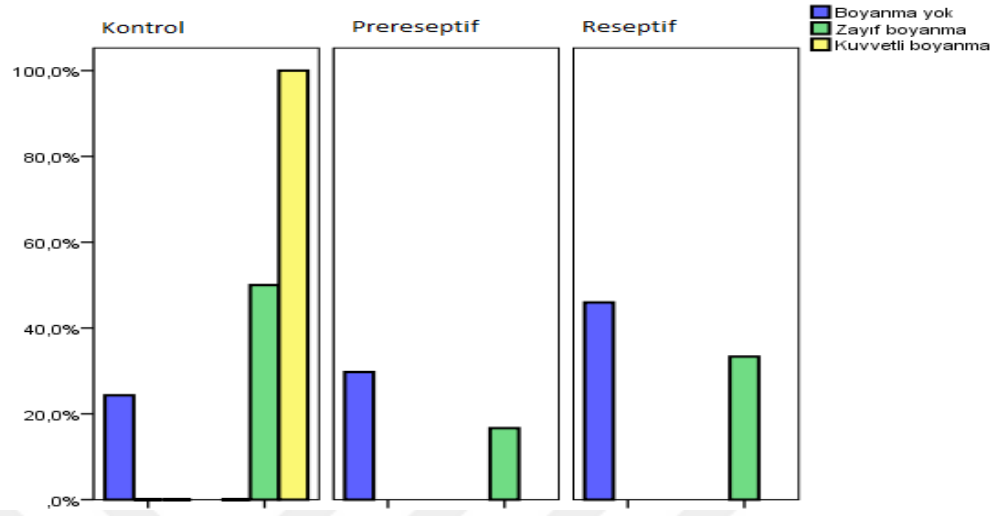
Veriler oransal olarak verilmiştir.

^ Çalışma gruplarında kontrol gruplarına göre daha fazla şiddetli FAK'ın stromal boyanma derecesi izlenmiştir ($p<0.05$)

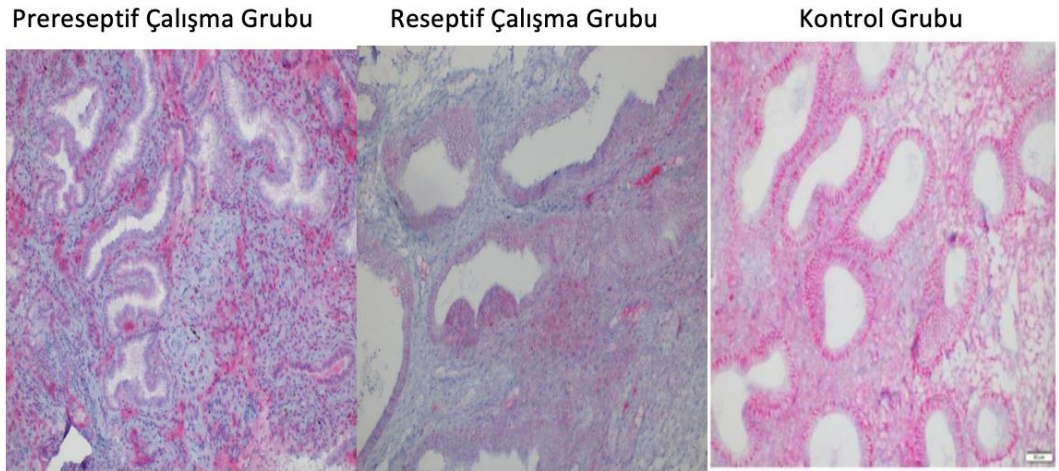
Tablo 4: Gruplar arası stromal boyanma oranları

4.2.1. ECM-1 Boyanma

ECM-1 sadece kontrol grubunda şiddetli glandüler boyanma gösterirken, çalışma gruplarında şiddetli boyanma olmadığı, olguların kontrol grubuna göre daha azında hafif boyanma hafif boyanma olduğu izlenmiştir (şekil 9). ECM-1 glandüler boyanma da çalışma grubun da kontrol grubuna göre daha az ekspresyonu izlenmiş olup bu istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). ECM-1 stromal boyanmaları dağılımı değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı boyanma farklılığı olmadığı tespit edilmiştir ($p>0.05$).



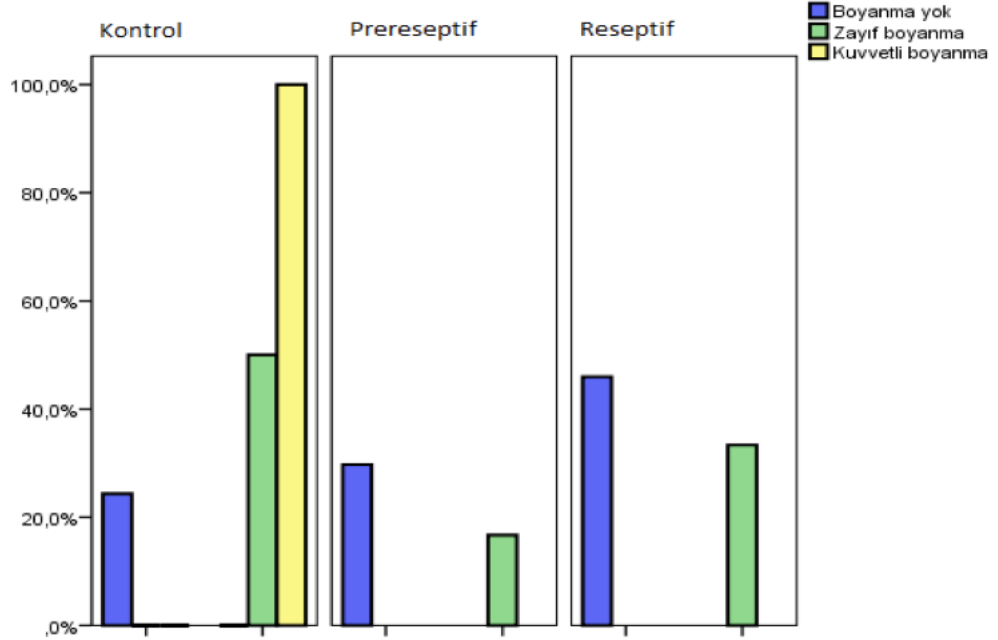
Şekil 9: ECM-1 glandüler boyanmanın gruplar arası d



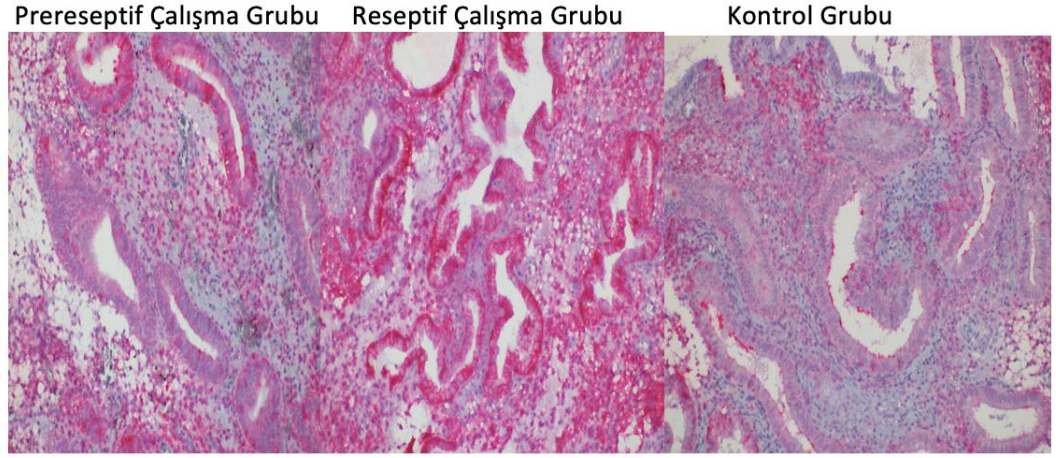
Resim1: İmmunohistokimyasal endometrial ECM-1'in gruplar arası boyanması

4.2.2. CD44 Boyanma

Glandüler CD44'ün boyanması gruplar arasında karşılaştırıldığında; kontrol grubuna göre reseptif grupta boyanmanın fazla olduğu, kontrol grubuyla reseptif grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p < 0.05$). Gruplar arasında benzer hafif ve şiddetli boyanma oranları olup boyanma şiddetleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p > 0.05$). CD44'ün glandüler boyanmasının gruplar arası dağılımı Şekil 10'da gösterilmiştir. CD44'ün gruplar arasında stromal boyanmaları değerlendirildiğinde ise anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0.05$).



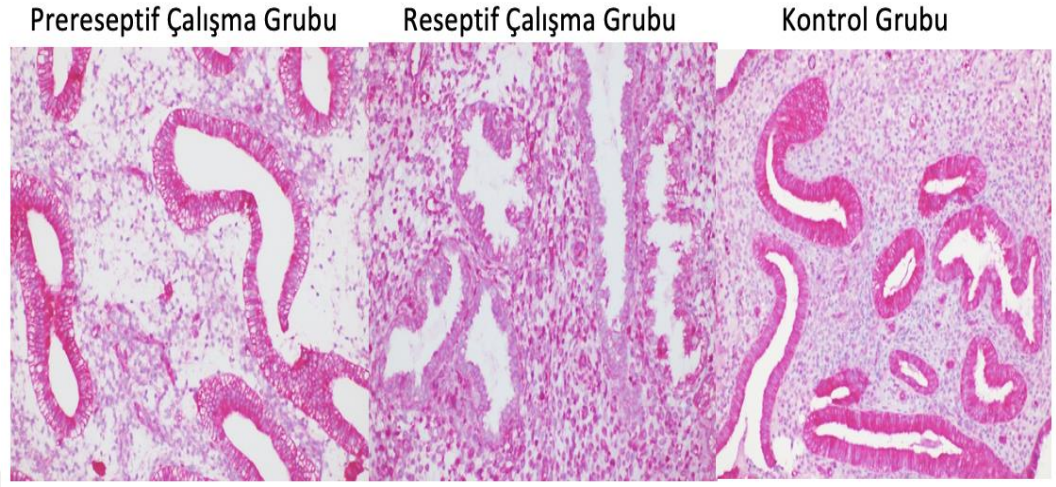
Şekil 10: CD44'ün gruplar arası glandüler boyanma oranları



Resim 2: İmmünohistokimyasal endometrial CD44'ün gruplar arası boyanması

4.2.3 $\beta 1$ İntegrin Boyanma

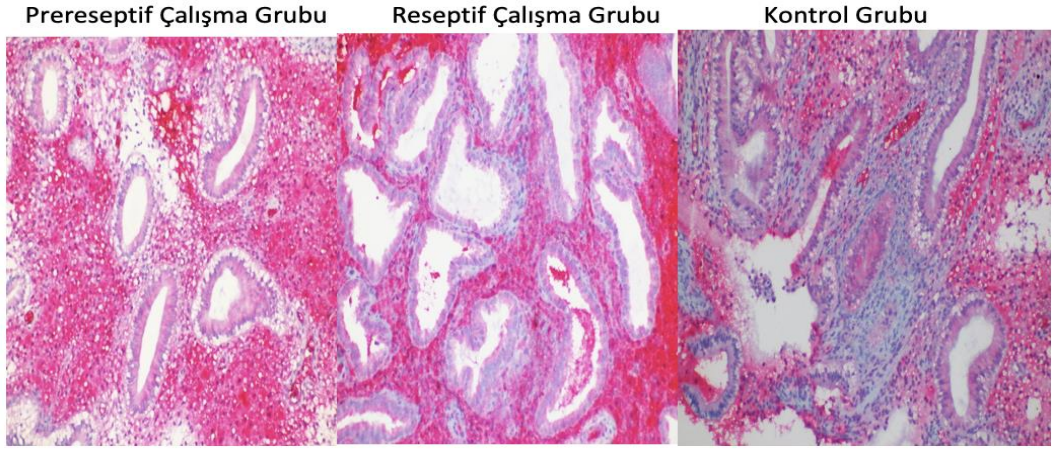
Glandüler $\beta 1$ integrin boyanmaları gruplar arasında değerlendirildiğinde gruplarda daha çok hafif boyanmanın daha az oranda da şiddetli boyanmanın olduğu ve boyanma paternlerinin yüzdeleri arasında istatistiksel olarak fark olmadığı saptanmıştır ($p \geq 0.05$). Stromal $\beta 1$ integrin boyanmaları gruplar arasında değerlendirildiğinde hafif boyanmanın gruplarda belirgin olduğu ve boyanma paternlerinin yüzdeleri arasında istatistiksel olarak fark olmadığı saptanmıştır ($p > 0.05$). (resim 3)



Resim 3: immünohistokimyasal endometrial $\beta 1$ integrin'in gruplar arası boyanması

4.2.4. FAK Boyanma

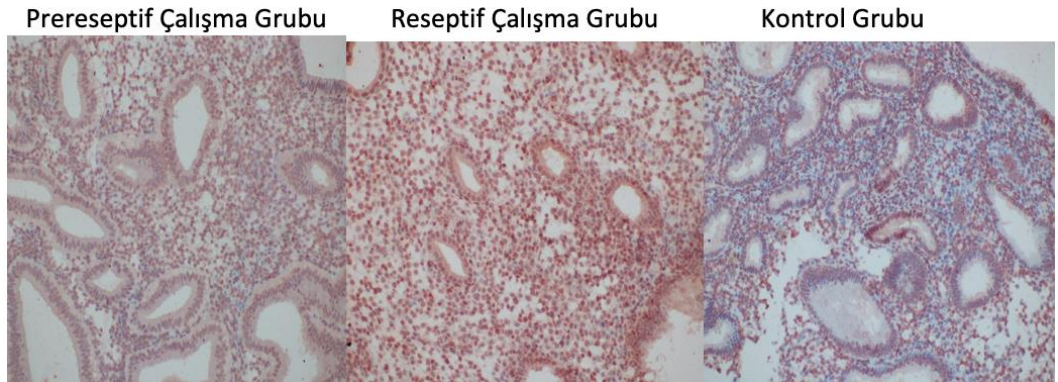
Grupların hemen hepsinde FAK glandüler boyama tespit edilememiştir. Sadece prereseptif çalışma grubunda %8 oranında zayıf boyama saptanmış olup gruplar arasında istatistiksel olarak fark tespit edilmemiştir ($p \geq 0.05$). Ancak reseptif ve prereseptif çalışma grupları arasında stromal FAK kuvvetli boyanma kontrol grubuna göre daha fazla izlenmiş olup, kuvvetli boyanma derecesi açısından her iki çalışma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmiştir ($p < 0.05$). (resim 4)



Resim 4: İmmünohistokimyasal endometrial FAK'ın gruplar arası boyanması

4.2.5. HOXA-10 Boyanma

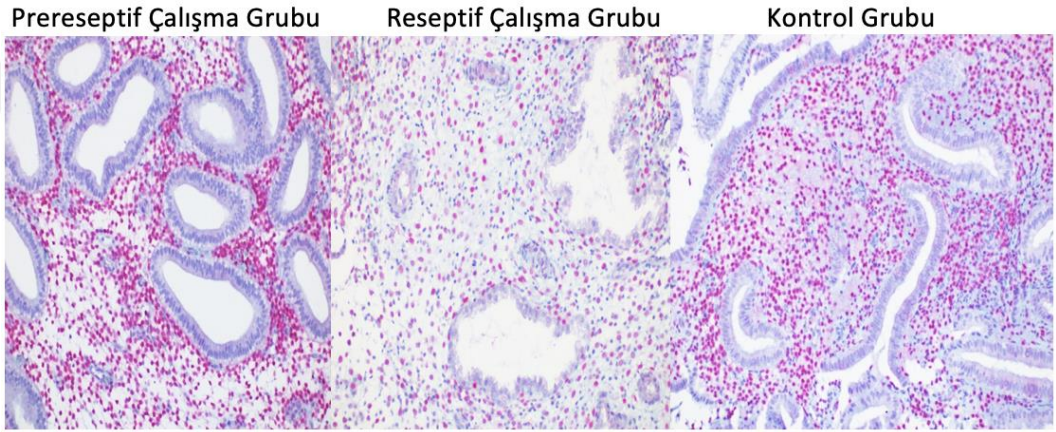
HOXA-10 boyanmaları sadece stromal gerçekleşmiş olup, gruplarda daha çok hafif boyanma olduğu gözlenmiştir. Çalışma gruplarında kontrol grubuna göre daha az HOXA10 boyanma izlenmesine karşın, gruplar arasındaki boyanma şiddetleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p > 0.05$). (Resim 5)



Resim 5: İmmünohistokimyasal endometrial HOXA-10'nın gruplar arası boyanması

4.2.6. HOXA-11 Boyanma

HOXA-11 ile grupların hepsinde hafif veya şiddetli oranlarda boyanma saptanmıştır. Stromal HOXA-11 boyanma dağılımı yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p \geq 0.05$). (resim 6)



Resim 6: İmmünohistokimyasal endometrial HOXA-11'in gruplar arası boyanması

Molekül Adı	Prereseptif Çalışma Grubu	Reseptif Çalışma Grubu
Glandüler ECM-1	Değişiklik var	Değişiklik var*
Stromal ECM-1	Değişiklik yok	Değişiklik yok
Glandüler CD44	Değişiklik yok	Değişiklik var**
Stromal CD44	Değişiklik yok	Değişiklik yok
Glandüler $\beta 1$ İntegrin	Değişiklik yok	Değişiklik yok
Stromal $\beta 1$ İntegrin	Değişiklik yok	Değişiklik yok
Glandüler FAK	Değişiklik yok	Değişiklik yok
Stromal FAK	Değişiklik yok	Değişiklik var***
Stromal HOXA-10	Değişiklik yok	Değişiklik yok
Stromal HOXA-11	Değişiklik yok	Değişiklik yok

*: Kontrol grubu ile reseptif ve prereseptif çalışma grupları arasında $p < 0.05$

**: Kontrol grubu ile reseptif çalışma grubu arası $p < 0.05$

***: Kontrol grubu ile çalışma grupları arasında $p > 0.05$; kontrol ile prereseptif ve reseptif çalışma grupları arasında hafif ve şiddetli boyanma dereceleri arasında $p < 0.05$

Tablo 5: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, prereseptif ve reseptif çalışma gruplarında ECM-1, CD44, $\beta 1$ integrin, FAK, HOXA-10 ve HOXA-11 boyanmalarındaki değişiklikler

5. TARTIŞMA

İnsan endometriumu, fertilité belirleyici bir faktör olarak düşünölebilir[1]. 1950’li yıllarda endometrial günleme için Noyes kriterlerinin belirlenmesinden beri endometrial reseptivite üzerinde çalışılmakta olan bir konudur [114]. Günümüzde endometrial reseptiviteyi anlayabilmek için genetik, ultrasonografik, biyokimyasal, immunolojik ve histolojik özellikleri araştıran birçok çalışma bulunmaktadır. Endometrial gelişmeyi çok sayıda protein ve molekül etkileyebilir fakat bu protein ve moleküllerin implantasyon sürecine katkısı yeterince anlaşılmamış ve klinik kullanıma geçişi sağlanamamıştır. İmplantasyon penceresi sırasında endometrial reseptivite gebeliğe ulaşmak için çok önemli olmasına rağmen, çalışmalarda endometrial cevabın kullanılarak yapılan histolojik değerlendirmenin fertilité ile zayıf bir korelasyona sahip olduğu gösterilmiştir [122, 150-153] . Örneğin, fertil kadınlarda tekrarlayan midluteal faz endometrial biyopsiler yapıldığında, yarısında tek bir faz dışı biyopsi ve dörtte birinden fazlasında da ardışık faz dışı biyopsileri olduğu saptanmıştır. Bu nedenle ve başka çalışmalarda da histolojik günlemenin doğurganlığı infertil çiftlerden ayırmadığı görölmektedir [154].

Oosit donasyonu üzerine yapılan ilk çalışmalar endometrioziste infertilitenin over ve oosit kalitesinden olabileceğini öne sürerken [142], örneklem büyüklüğü daha geniş olan ve daha yeni yapılan çalışmalar endometriozisli hastalarda infertilitede implantasyonun da etkilendiğini göstermektedir [143]. Endometriozisli hastalarda desidualizasyon kusurlarının olduğu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur [110, 111]. Endometriozisli infertil hastaların tedavisinde IVF sıklıkla kullanılmakta ve

IVF başarısızlığında sıklıkla endometrial reseptivite bozukluğuna bağlı olduğu düşünülmektedir [120] ve 2015 yılında yapılan bir çalışmada endometriozisli hastalarda ERA kullanılarak 238 spesifik genin ekspresyonuna bakılarak endometrial reseptivite değerlendirilmiş. Değerlendirilen genlerin hiçbirinin önemli ölçüde az veya çok eksprese edilmediği izlenmiştir; bu nedenle klinik açıdan değerlendirmenin anlamsız olduğu öne sürülmüştür [155]. Ancak günümüzde endometriozisli hastalarda endometrial reseptivitenin önemini gösteren çalışmaların sayısı da artmaktadır [156, 157].

Bu çalışma, endometriozisli infertil hastalarda zamanlanmış endometrial biyopsilerinde HOXA-11, HOXA-10, $\beta 1$ İntegrin, FAK, CD44 ve ECM1 ekspresyonunu değerlendirmek için tasarlanmıştır. HOXA-11 ve HOXA-10'un yalnızca stromal hücrelerin nükleuslarında eksprese edildiği, $\beta 1$ İntegrinin hem gland hem de stromada membranöz boyanma paterni gösterdiği, FAK, CD44 ve ECM1'in ise glandüler ve stromal hücrelerde sitoplazmik boyanma gösterdiği izlenmiştir.

Çalışmamızda HOXA-10'a çalışma grubunda daha az ekspresyonu izlenmesine karşın gruplar arasında stromal boyanma da istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Gruplar arası benzer ekspresyon oranlarına sahip HOXA-11'de de gruplar arası stromal boyanma da istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,05$). HOX transkripsiyon genleri, hücre-hücre ve hücre-ekstraselüler matrix adezyonunu modüle ederek implantasyonda önemli rol oynamaktadır[158]. İmplantasyonun apozisyon aşamasında trofoblastların

endometriuma tutunabilmesi için polarite kaybı, pinopod oluşması, müsin-1 üretimi söz konusudur. Pinopodların gelişimden progesteron hormonu ve HOXA-10 / HOXA-11 gen ekspresyonu sorumludur. HOXA-10 ve HOXA-11, adezyonda rol oynayan integrinlerin ekspresyonunun kontrolünde de rol oynarlar. 2006 yılında Daftary G.S. ve arkadaşlarının yaptıkları derlemede, HOXA-10 ve HOXA-11 ekspresyonunun implantasyon penceresi döneminde artış gösterdiği bildirilmiştir [5]. 2015 yılında da Çelik ve arkadaşları endometriomalı hastalarda laparoskopik cerrahi öncesi ve cerrahi sonrası midluteal faz endometrial örnekleme yapıp, alınan materyellerde HOXA-10 ve HOXA-11 mRNA ekspresyonunu değerlendirmişlerdir. Preoperatif endometrial biyopsilerde fertil hasta grubuna göre HOXA-10 ve HOXA-11 düzeyinde azalma görülmüş ancak bu azalma iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit oluşturmamış. HOXA-10 ve HOXA-11'in ekspresyonlarındaki meydana gelen postoperatif artış preoperatif ekspresyon düzeylerine oranla istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüş. Sonuç olarak laparoskopik endometrioma rezeksiyonunun, peri-implantasyon endometrial HOXA-10 ve HOXA-11 mRNA ekspresyonunu artırarak, endometrial reseptivite de bir iyileşmeye neden olduğu sonucuna varılmıştır [6]. Szczepanska M. ve ark. 2011 yılında endometrioması olan açıklanamayan infertil hastalarda yaptıkları çalışmada ise mid luteal faz endometrial biyopilerde HOXA-10 ve HOXA-11'in mRNA düzeylerini PCR ile, protein düzeylerini western blot yöntemi ile tespit edilmiş ve immunohistokimyasal olarakta bu proteinlerin endometrium da ekspresyonunu değerlendirilmiştir. Çalışmada HOXA-10 protein düzeylerinde gruplar arasında fark gösterilemezken; HOXA-11 protein düzeyinin çalışma

grubunda arttığı gösterilmiştir. mRNA HOXA-10 ve HOXA-11 düzeylerinde ise kontrol grubuna göre çalışma grubunda anlamlı azalma tespit edilmiş; ancak bu azalma immunohistokimyasal olarak değerlendirildiğinde gösterilememiş ve iki grup arasında immunohistokimyasal olarak istatistiksel anlamlı bir fark gösterilememiştir [159]. Bizim çalışmamızda da HOXA-10 ve HOXA-11 ekspresyonundaki değişimin, endometriumda immunohistokimyasal olarak gösterilememesi Szczepanska M. ve ark yorumladığı gibi immunohistokimya çalışmalarının teknik dezavantajına bağlanabilir. Sonuç olarak eldeki veriler, HOXA-10 ve HOXA-11'in endometriozisi olan hastalarda azalmakta olduğu ve bunun da implantasyonu etkileyen bir faktör olabileceğini göstermektedir.

CD44 transmembran bir glikoprotein olup hyaluronik asit için majör reseptör görevi görmektedir [160]. Endometrial hücrelerde de embriyo ile endometrium arasında bağ kurulmasına yarayan , vasküler invazyonda rol alan transmembran bir glikoproteindir[160]. Glandüler CD44'ün boyanması gruplar arasında karşılaştırıldığında; kontrol grubuna göre reseptif grupta boyanmanın fazla olduğu, kontrol grubuyla reseptif grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p < 0.05$). Reseptif çalışma grubunda oransal olarak CD44'ün daha fazla eksprese edildiği görülmüştür. CD44'ün stromal boyanması ve boyanmanın derecesi açısından ise anlamlı farklılık izlenmemiştir. Çalışmalarda CD44'ün endometriumda implantasyon penceresi dönemini de içeren sekretuar fazda ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir[160, 161]. Raheem K.A. tarafından 2017 yılında yapılan derlemede, endometrium epitelindeki CD44'ün embriyo implantasyonunda önemli rol oynadığına dikkat çekilmiştir [162]. Son zamanlarda

CD44 artışının, endometriozis patofizyolojisinde endometriumun fazla invaziv olmasından sorumlu olabilecek mekanizmalardan biri olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur[7]. Pazhohan ve arkadaşlarının endometrioziste aşırı invazyonun sorumlu olduğu hipotezi de çalışmamızda çıkan sonucu destekler niteliktedir. CD44'ün endometrial reseptivite üzerine olan katkısının değerlendirilebilmesi için örneklem büyüklüğü daha geniş ve daha kapsamlı çalışmalara yapılmasına ihtiyaç vardır. Bizim çalışmanın ve literatürün verileri CD44 ekspresyonu artışını gösterse de implantasyonu olumlu ya da olumsuz nasıl etkilediğini değerlendirmek için daha kapsamlı moleküler çalışmalara ihtiyaç vardır.

İntegrinler, hücre-hücre ve hücre-ekstraselüler matriks adezyonuna aracılık eden α ve β alt birimlerinden oluşan, büyük transmembran proteinlerdir. $\alpha 1$, $\beta 1$, $\alpha 4$, $\beta 1$ ve $\alpha 5 \beta 3$ integrinler endometriumda eksprese olur ve implantasyonun adezyon aşamasında rol oynarlar. İntegrinler, reseptiviteyi en iyi gösteren immünohistokimyasal belirteç olup hücre iskelet elemanlarına bağlanarak uterin epitel hücrelerinin birbirine daha sıkı bağlanmasını sağlarlar. Glandüler $\beta 1$ integrin boyanmaları gruplar arasında değerlendirildiğinde gruplarda daha çok hafif boyanmanın daha az oranda da şiddetli boyanmanın olduğu ve boyanma paternlerinin yüzdeleri arasında istatistiksel olarak fark olmadığı saptanmıştır ($p \geq 0.05$). Stromal $\beta 1$ integrin boyanmaları gruplar arasında değerlendirildiğinde hafif boyanmanın gruplarda belirgin olduğu ve boyanma paternlerinin yüzdeleri arasında istatistiksel olarak fark olmadığı saptanmıştır ($p > 0.05$). Van Der Linden ve arkadaşları tarafından 1995 yapılan bir çalışmada endometriozisli infertil hastalarda

menstrüel siklusun farklı dönemlerinde alınan endometrial biyopsi materyallerinde immünohistokimyasal olarak $\alpha 2\beta 1$, $\alpha 3\beta 1$, $\alpha 4\beta 1$, $\alpha 4\beta 1$, $\alpha 5\beta 1$ ve $\alpha 6\beta 1$ integrin ekspresyonları değerlendirilmiştir. Midluteal fazda tek saptanmayan integrin $\alpha 2\beta 1$ olarak raporlanmıştır. $\alpha 3\beta 1$, $\alpha 4\beta 1$, $\alpha 4\beta 1$, $\alpha 5\beta 1$ ve $\alpha 6\beta 1$ integrinler de menstrüel siklusun her döneminde tespit edildiği gösterilmiştir [11]. $\beta 1$ integrinin endometrial reseptivitedeki öneminin daha net ortaya konulabilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

İntegrinler hücre iskelet proteinlerine bağlanmasının ardından, fokal adezyon bölgelerinde bulunan bir tirozin kinaz olan FAK aktive edilir. FAK, embriyonun endometriumu invaze edebilmesi için endometriumun ayrılmasını kolaylaştırır [163]. Çalışmamızda grupların hemen hepsinde FAK glandüler boyama tespit edilememiştir. Sadece preresepitif çalışma grubunda %8 oranında zayıf boyama saptanmış olup gruplar arasında istatistiksel olarak fark tespit edilmemiştir ($p \geq 0.05$). Ancak reseptif ve preresepitif çalışma grupları arasında stromal FAK kuvvetli boyanma kontrol grubuna göre daha fazla izlenmiş olup, kuvvetli boyanma derecesi açısından her iki çalışma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmiştir. 2008 yılında da endometriozisli kadınların endometriumunda FAK ekspresyonunda değişikliğin değerlendirildiği bir çalışmada hastaların endometrial dokularında FAK ekspresyonunda önemli bir artış tespit edilmiş ve FAK ekspresyonu ile hastalık evresi, pelvik ağrı ve serum steroid hormonları arasında bir ilişki olduğunu gösterilmiştir [9]. Lu ve arkadaşlarının endometriozisli hastalarda FAK'ın ekspresyonunda tespit edilen artış fertil olan endometriozisli hastaların da çalışmaya dahil edilmesinden ve

biyopsilerin implantasyon döneminde alınmamasından kaynaklanıyor olabilir. Lindsay ve arkadaşlarının 2016 yılında ratlar ile yaptıkları çalışmada; fokal adezyon moleküllerinin overyen hiperstimüle ratlardaki değişimini incelemek amacıyla immünohistokimyasal, western blot ve elektron mikroskopu ile değerlendirme yapmışlar. Fokal adezyon moleküllerinin implantasyon sırasında, endometrial hücrelerin birbirine daha az tutunabilme kabiliyeti oluşturduğunu ve bu sayede blastokistin stromaya girmesini, daha sonra da bir plasentanın oluşmasını sağlamak için gerekli olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Aynı çalışmada fokal adezyonların artışının uterin endometrial hücreleri daha kompakt bir hale getirerek implantasyon için bir bariyer görevi görebileceği gösterilmiştir [164]. Çalışmamızda da çalışma gruplarında kontrol grubuna göre daha fazla şiddetli boyanma derecesi gösterilmesi Lindsay ve arkadaşlarının çalışmalarında gösterdiği fokal adezyon artışının infertil endometriozisli hastalarda da bariyer fonksiyonunda artış olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Ekstraselüler matriks proteinlerinin ekspresyonu; embriyo implantasyonunun adezyon aşamasında integrinler tarafından uyarılır ve ekstraselüler matriks proteinleri desidualize endometriumun erken embriyo hücre adezyonunda rol oynarlar. ECM-1, ilk olarak mürin osteogenik stromal hücrelerde tanımlanmış, glikoprotein yapıda bir ekstraselüler matriks üyesidir. Çalışmamızda ECM-1 sadece kontrol grubunda şiddetli glandüler boyanma gösterirken, çalışma gruplarında şiddetli boyanma olmadığı, olguların kontrol grubuna göre daha azında hafif boyanma hafif boyanma olduğu izlenmiştir (şekil 9). ECM-1 glandüler boyanması kontrol grubunda çalışma grubuna oranla daha az izlenmiş olup bu

istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$). ECM-1 stromal boyanmaları dağılımı değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı boyanma farklılığı olmadığı tespit edilmiştir ($p > 0.05$). İnsan endometriumunda ECM1 ekspresyonuna dair 2 adet çalışma mevcuttur. İlki 2008 yılında Hannan N.J. ve arkadaşlarının, birinci trimester küretaj materyallerinde, maternal-fetal yüzde ECM1 ekspresyon değişikliğini araştırdıkları çalışmadır. Çalışmada implantasyon alanında ECM1 ekspresyonunun arttığı tespit edilmiştir [12]. Fitzgerald H.C. ve arkadaşlarının 2018 yılında açıklanamayan infertil kadınlarda yaptıkları çalışmada ise uterin lavaj sıvısında ECM1 ekspresyonunda azalma saptanmıştır. Ancak bu azalma immünohistokimyasal boyamalarla korelasyon göstermemiştir. Çalışmada endometrial örneklerin proliferatif fazda alınması ve endometrial reseptivite penceresine denk gelmemesi bu sonuca neden olmuş olabilir[8]. ECM-1'e yönelik bu sonuçlar; endometrial ECM-1 düzeyinin infertil hastalarda azaldığı ve gebelik oluştuğunda maternal-fetal yüzde artış gösterdiği şeklindedir. Bizim çalışmamız da endometriozisi olan hastalarda endometriumun reseptif döneminde ECM-1'in immünohistokimyasal olarak azaldığı ilk kez objektif olarak gösterilmiştir. ECM-1'in endometrial reseptiviteye olan katkısının değerlendirilebilmesi ve boyanma derecesinin öneminin anlaşılabilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ

Endometriozis hastalarında endometrial reseptivitede meydana gelen değişiklikler sonucunda implantasyonda oluşan problemler IVF tekniklerinin başarısızlığına neden olarak günümüzde gittikçe artan bir problem halini almıştır. Endometriozisli hastalarda gelişen infertilitenin fizyopatolojisi net olarak gösterilememiştir ancak yapılan çalışmalarda da bu hasta grubunda sadece gebelik oranların da değil, aynı zamanda fertilizasyon oranları, implantasyon oranlarında da azalma olduğu gösterilmiştir. Endometrial reseptivite çalışmaları fizyopatolojiyi anlamak için ivme kazandırmış ve umut vaad etmektedir.

Çalışmamızda embriyonun endometriumu adezyonunda rol oynayan ECM-1'in glandüler boyanmasında çalışma grubunda kontrol grubuna oranla daha az oranda eksprese edildiği tespit edilmiştir. ECM-1'in azalmasına bağlı implantasyonda defekt oluşabilir. CD44'ün de glandüler ekspresyonunda kontrol grubuna göre reseptif çalışma grubunda artış olduğu izlenmiştir. Endometrial hücrelerde de embriyo ile endometrium arasında bağ kurulmasına yarayan , vasküler invazyonda rol alan transmembran bir glikoproteindir olan CD44'ün endometriozisli hastalarda artmış ekspresyonunun klinik önemi henüz anlaşılamamıştır. FAK'ın stromal boyanma oranları arasında gruplar arasında anlamlı bir azalma ya da artma göstermezken; prereseptif ve reseptif çalışma gruplarında kontrol grubuna oranla daha fazla şiddetli boyandığı tespit edilmiştir. İmplantasyonda FAK embriyonun endometriumu invaze edebilmesini kolaylaştırırken; artmış FAK düzeyi endometrial hücreleri daha kompakt hale

getirdiği çalışmalarda gösterilmiştir. Çalışma gruplarında izlenen şiddetli boyanma derecesi endometriumun bariyer fonksiyonunda artışı oluşturabilir şeklinde yorumlanabilir. HOXA-10, HOXA-11 ve ̢1 integrin markerlarının ise gruplar arasında değişiklik gstermedđi izlenmiştir.

Çalışmamız da kullanılan markerların birçoğu hasta grubumuza içine alan literatürde az sayıda çalışmada değerlendirilmiştir. Endometriozisin implantasyonun çeşitli aşamalarında oluşturduğu defektin değerlendirilebilmesi açısından çalışmamız endometriozis nedenli infertil hastaların endometrial reseptivitesi ve fizyopatolojisine değerlendirilebilmesine ışık tutar niteliktedir.

7. KAYNAK

1. Strowitzki, T., et al., *The human endometrium as a fertility-determining factor*. Hum Reprod Update, 2006. **12**(5): p. 617-30.
2. Diedrich, K., et al., *The role of the endometrium and embryo in human implantation*. Hum Reprod Update, 2007. **13**(4): p. 365-77.
3. Koninckx, P.R., et al., *Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain*. Fertil Steril, 1991. **55**(4): p. 759-65.
4. Benaglia, L., et al., *Endometriotic ovarian cysts negatively affect the rate of spontaneous ovulation*. Hum Reprod, 2009. **24**(9): p. 2183-6.
5. Daftary, G.S. and H.S. Taylor, *Endocrine regulation of HOX genes*. Endocr Rev, 2006. **27**(4): p. 331-55.
6. Celik, O., et al., *Laparoscopic endometrioma resection increases peri-implantation endometrial HOXA-10 and HOXA-11 mRNA expression*. Fertil Steril, 2015. **104**(2): p. 356-65.
7. Pazhohan, A., et al., *Expression and shedding of CD44 in the endometrium of women with endometriosis and modulating effects of vitamin D: A randomized exploratory trial*. J Steroid Biochem Mol Biol, 2018. **178**: p. 150-158.
8. Fitzgerald, H.C., et al., *Idiopathic infertility in women is associated with distinct changes in proliferative phase uterine fluid proteins*. Biol Reprod, 2018. **98**(6): p. 752-764.
9. Mu, L., et al., *Alteration of focal adhesion kinase expression in eutopic endometrium of women with endometriosis*. Fertil Steril, 2008. **89**(3): p. 529-37.
10. Hanashi, H., et al., *Physiologic role of decidual beta1 integrin and focal adhesion kinase in embryonic implantation*. Endocr J, 2003. **50**(2): p. 189-98.
11. van der Linden, P.J., et al., *Expression of cadherins and integrins in human endometrium throughout the menstrual cycle*. Fertil Steril, 1995. **63**(6): p. 1210-6.
12. Hannan, N.J. and L.A. Salamonsen, *CX3CL1 and CCL14 regulate extracellular matrix and adhesion molecules in the trophoblast: potential roles in human embryo implantation*. Biol Reprod, 2008. **79**(1): p. 58-65.
13. Jenkins, S., D.L. Olive, and A.F. Haney, *Endometriosis: pathogenetic implications of the anatomic distribution*. Obstet Gynecol, 1986. **67**(3): p. 335-8.
14. Nisolle, M. and J. Donnez, *Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities*. Fertil Steril, 1997. **68**(4): p. 585-96.

15. Hickey, M., K. Ballard, and C. Farquhar, *Endometriosis*. BMJ, 2014. **348**: p. g1752.
16. Shafrir, A.L., et al., *Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2018. **51**: p. 1-15.
17. McLeod, B.S. and M.G. Retzliff, *Epidemiology of endometriosis: an assessment of risk factors*. Clin Obstet Gynecol, 2010. **53**(2): p. 389-96.
18. Hemmings, R., et al., *Evaluation of risk factors associated with endometriosis*. Fertil Steril, 2004. **81**(6): p. 1513-21.
19. Halme, J., et al., *Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis*. Obstet Gynecol, 1984. **64**(2): p. 151-4.
20. Vercellini, P., et al., *Asymmetry in distribution of diaphragmatic endometriotic lesions: evidence in favour of the menstrual reflux theory*. Hum Reprod, 2007. **22**(9): p. 2359-67.
21. Blumenkrantz, M.J., et al., *Retrograde menstruation in women undergoing chronic peritoneal dialysis*. Obstet Gynecol, 1981. **57**(5): p. 667-70.
22. Leffler, R.J., *Endometriosis of the omentum suggesting origin in celomic mesoderm*. Am J Obstet Gynecol, 1951. **62**(5): p. 1148-52.
23. Cornillie, F.J., et al., *Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance*. Fertil Steril, 1990. **53**(6): p. 978-83.
24. Kanellos, I., *Hyperplastic polyps of the large bowel*. Dis Colon Rectum, 2001. **44**(4): p. 601.
25. Kennedy, S., et al., *Magnetic resonance imaging to assess familial risk in relatives of women with endometriosis*. Lancet, 1998. **352**(9138): p. 1440-1.
26. Kennedy, S., *Genetics of endometriosis: a review of the positional cloning approaches*. Semin Reprod Med, 2003. **21**(2): p. 111-8.
27. Burney, R.O., et al., *Gene expression analysis of endometrium reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women with endometriosis*. Endocrinology, 2007. **148**(8): p. 3814-26.
28. Treloar, S.A., et al., *Genetic influences on endometriosis in an Australian twin sample*. *sueT@qimr.edu.au*. Fertil Steril, 1999. **71**(4): p. 701-10.
29. Jiang, X., et al., *Microsatellite analysis of endometriosis reveals loss of heterozygosity at candidate ovarian tumor suppressor gene loci*. Cancer Res, 1996. **56**(15): p. 3534-9.
30. Broi, M.G.D., R.A. Ferriani, and P.A. Navarro, *Etiopathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility*. JBRA Assist Reprod, 2019. **23**(3): p. 273-280.
31. Critchley, H.O., et al., *The endocrinology of menstruation--a role for the immune system*. Clin Endocrinol (Oxf), 2001. **55**(6): p. 701-10.
32. Sinaii, N., et al., *Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease*. Fertil Steril, 2008. **89**(3): p. 538-45.

33. Brawn, J., et al., *Central changes associated with chronic pelvic pain and endometriosis*. Hum Reprod Update, 2014. **20**(5): p. 737-47.
34. Bajaj, P., et al., *Endometriosis is associated with central sensitization: a psychophysical controlled study*. J Pain, 2003. **4**(7): p. 372-80.
35. Dunselman, G.A., et al., *ESHRE guideline: management of women with endometriosis*. Hum Reprod, 2014. **29**(3): p. 400-12.
36. Engemise, S., C. Gordon, and J.C. Konje, *Endometriosis*. BMJ, 2010. **340**: p. c2168.
37. Hansen, K.E., et al., *Visceral syndrome in endometriosis patients*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2014. **179**: p. 198-203.
38. Vercellini, P., et al., *Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients*. Hum Reprod, 2007. **22**(1): p. 266-71.
39. Berlanda, N., et al., *Ureteral and vesical endometriosis. Two different clinical entities sharing the same pathogenesis*. Obstet Gynecol Surv, 2009. **64**(12): p. 830-42.
40. Ballard, K., et al., *Can specific pain symptoms help in the diagnosis of endometriosis? A cohort study of women with chronic pelvic pain*. Fertil Steril, 2010. **94**(1): p. 20-7.
41. Fauconnier, A., et al., *Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis*. Fertil Steril, 2002. **78**(4): p. 719-26.
42. Porpora, M.G., et al., *Correlation between endometriosis and pelvic pain*. J Am Assoc Gynecol Laparosc, 1999. **6**(4): p. 429-34.
43. Rousset, P., et al., *MR diagnosis of diaphragmatic endometriosis*. Eur Radiol, 2016. **26**(11): p. 3968-3977.
44. Hwang, S.M., et al., *Clinical features of thoracic endometriosis: A single center analysis*. Obstet Gynecol Sci, 2015. **58**(3): p. 223-31.
45. Duffy, J.M., et al., *Laparoscopic surgery for endometriosis*. Cochrane Database Syst Rev, 2014(4): p. CD011031.
46. Stegmann, B.J., et al., *Using location, color, size, and depth to characterize and identify endometriosis lesions in a cohort of 133 women*. Fertil Steril, 2008. **89**(6): p. 1632-6.
47. Wykes, C.B., T.J. Clark, and K.S. Khan, *Accuracy of laparoscopy in the diagnosis of endometriosis: a systematic quantitative review*. BJOG, 2004. **111**(11): p. 1204-12.
48. Eskenazi, B., et al., *Validation study of nonsurgical diagnosis of endometriosis*. Fertil Steril, 2001. **76**(5): p. 929-35.
49. Barcellos, M.B., B. Lasmar, and R. Lasmar, *Agreement between the preoperative findings and the operative diagnosis in patients with deep endometriosis*. Arch Gynecol Obstet, 2016. **293**(4): p. 845-50.

50. Ling, F.W., *Randomized controlled trial of depot leuprolide in patients with chronic pelvic pain and clinically suspected endometriosis*. Pelvic Pain Study Group. *Obstet Gynecol*, 1999. **93**(1): p. 51-8.
51. Practice Committee of the American Society for Reproductive, M., *Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion*. *Fertil Steril*, 2014. **101**(4): p. 927-35.
52. Husby, G.K., R.S. Haugen, and M.H. Moen, *Diagnostic delay in women with pain and endometriosis*. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2003. **82**(7): p. 649-53.
53. Pugsley, Z. and K. Ballard, *Management of endometriosis in general practice: the pathway to diagnosis*. *Br J Gen Pract*, 2007. **57**(539): p. 470-6.
54. Staal, A.H., M. van der Zanden, and A.W. Nap, *Diagnostic Delay of Endometriosis in the Netherlands*. *Gynecol Obstet Invest*, 2016. **81**(4): p. 321-4.
55. Vercellini, P., et al., *Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization*. *Fertil Steril*, 1996. **65**(2): p. 299-304.
56. Koninckx, P.R., et al., *Diagnosis of deep endometriosis by clinical examination during menstruation and plasma CA-125 concentration*. *Fertil Steril*, 1996. **65**(2): p. 280-7.
57. Gupta, D., et al., *Endometrial biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. **4**: p. CD012165.
58. Mol, B.W., et al., *The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis*. *Fertil Steril*, 1998. **70**(6): p. 1101-8.
59. Koninckx, P.R., et al., *CA-125 and placental protein 14 concentrations in plasma and peritoneal fluid of women with deeply infiltrating pelvic endometriosis*. *Fertil Steril*, 1992. **57**(3): p. 523-30.
60. Cheng, Y.M., S.T. Wang, and C.Y. Chou, *Serum CA-125 in preoperative patients at high risk for endometriosis*. *Obstet Gynecol*, 2002. **99**(3): p. 375-80.
61. Guerriero, S., et al., *Tumor markers and transvaginal ultrasonography in the diagnosis of endometrioma*. *Obstet Gynecol*, 1996. **88**(3): p. 403-7.
62. Bazot, M., et al., *Accuracy of transvaginal sonography and rectal endoscopic sonography in the diagnosis of deep infiltrating endometriosis*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2007. **30**(7): p. 994-1001.
63. Stratton, P., et al., *Diagnostic accuracy of laparoscopy, magnetic resonance imaging, and histopathologic examination for the detection of endometriosis*. *Fertil Steril*, 2003. **79**(5): p. 1078-85.
64. Hoyos, L.R., S. Johnson, and E. Puscheck, *Endometriosis and Imaging*. *Clin Obstet Gynecol*, 2017. **60**(3): p. 503-516.
65. Gustofson, R.L., et al., *Endometriosis and the appendix: a case series and comprehensive review of the literature*. *Fertil Steril*, 2006. **86**(2): p. 298-303.

66. Nisolle, M., et al., *Histologic study of peritoneal endometriosis in infertile women*. Fertil Steril, 1990. **53**(6): p. 984-8.
67. Wiegerinck, M.A., P.A. Van Dop, and I.A. Brosens, *The staging of peritoneal endometriosis by the type of active lesion in addition to the revised American Fertility Society classification*. Fertil Steril, 1993. **60**(3): p. 461-4.
68. Moghissi, K.S., et al., *Goserelin acetate (Zoladex) with or without hormone replacement therapy for the treatment of endometriosis*. Fertil Steril, 1998. **69**(6): p. 1056-62.
69. Alborzi, S., et al., *Management of ovarian endometrioma*. Clin Obstet Gynecol, 2006. **49**(3): p. 480-91.
70. Chapron, C., et al., *Management of ovarian endometriomas*. Hum Reprod Update, 2002. **8**(6): p. 591-7.
71. Benaglia, L., et al., *Rate of severe ovarian damage following surgery for endometriomas*. Hum Reprod, 2010. **25**(3): p. 678-82.
72. Fedele, L., et al., *A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a continuous oral contraceptive pill in the treatment of bladder endometriosis*. Fertil Steril, 2008. **90**(1): p. 183-4.
73. Westney, O.L., C.L. Amundsen, and E.J. McGuire, *Bladder endometriosis: conservative management*. J Urol, 2000. **163**(6): p. 1814-7.
74. *Practice bulletin no. 114: management of endometriosis*. Obstet Gynecol, 2010. **116**(1): p. 223-36.
75. Evers, J.L., *Female subfertility*. Lancet, 2002. **360**(9327): p. 151-9.
76. Boivin, J., et al., *International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care*. Hum Reprod, 2007. **22**(6): p. 1506-12.
77. Blohm, F., B. Friden, and I. Milsom, *A prospective longitudinal population-based study of clinical miscarriage in an urban Swedish population*. BJOG, 2008. **115**(2): p. 176-82; discussion 183.
78. Macklon, N.S., J.P. Geraedts, and B.C. Fauser, *Conception to ongoing pregnancy: the 'black box' of early pregnancy loss*. Hum Reprod Update, 2002. **8**(4): p. 333-43.
79. Practice Committee of American Society for Reproductive, M., *Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion*. Fertil Steril, 2013. **99**(1): p. 63.
80. Practice Committee of the American Society for Reproductive, M., *Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion*. Fertil Steril, 2015. **103**(3): p. e9-e17.
81. Swart, P., et al., *The accuracy of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis*. Fertil Steril, 1995. **64**(3): p. 486-91.
82. Mohiyiddeen, L., et al., *Tubal flushing for subfertility*. Cochrane Database Syst Rev, 2015(5): p. CD003718.

83. Papanikolaou, E.G., et al., *Is chromosome analysis mandatory in the initial investigation of normovulatory women seeking infertility treatment?* Hum Reprod, 2005. **20**(10): p. 2899-903.
84. Practice Committee of American Society for Reproductive, M., *Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion.* Fertil Steril, 2012. **98**(2): p. 294-301.
85. Oei, S.G., et al., *Effectiveness of the postcoital test: randomised controlled trial.* BMJ, 1998. **317**(7157): p. 502-5.
86. Gump, D.W., M. Gibson, and T. Ashikaga, *Lack of association between genital mycoplasmas and infertility.* N Engl J Med, 1984. **310**(15): p. 937-41.
87. Kallen, C.B. and A. Arici, *Immune testing in fertility practice: truth or deception?* Curr Opin Obstet Gynecol, 2003. **15**(3): p. 225-31.
88. Coughlan, C., et al., *Recurrent implantation failure: definition and management.* Reprod Biomed Online, 2014. **28**(1): p. 14-38.
89. Urman, B., K. Yakin, and B. Balaban, *Recurrent implantation failure in assisted reproduction: how to counsel and manage. B. Treatment options that have not been proven to benefit the couple.* Reprod Biomed Online, 2005. **11**(3): p. 382-91.
90. Taylor, H.S., *The role of HOX genes in the development and function of the female reproductive tract.* Semin Reprod Med, 2000. **18**(1): p. 81-9.
91. Liatsikos, S.A., et al., *HOX A10 and HOX A11 mutation scan in congenital malformations of the female genital tract.* Reprod Biomed Online, 2010. **21**(1): p. 126-32.
92. Taylor, E. and V. Gomel, *The uterus and fertility.* Fertil Steril, 2008. **89**(1): p. 1-16.
93. Bazot, M., et al., *Limitations of transvaginal sonography for the diagnosis of adenomyosis, with histopathological correlation.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2002. **20**(6): p. 605-11.
94. Maheshwari, A., et al., *Adenomyosis and subfertility: a systematic review of prevalence, diagnosis, treatment and fertility outcomes.* Hum Reprod Update, 2012. **18**(4): p. 374-92.
95. Richlin, S.S., et al., *Glycodelin levels in uterine flushings and in plasma of patients with leiomyomas and polyps: implications for implantation.* Hum Reprod, 2002. **17**(10): p. 2742-7.
96. Bosteels, J., et al., *The effectiveness of hysteroscopy in improving pregnancy rates in subfertile women without other gynaecological symptoms: a systematic review.* Hum Reprod Update, 2010. **16**(1): p. 1-11.
97. Varasteh, N.N., et al., *Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy and myomectomy in infertile women.* Obstet Gynecol, 1999. **94**(2): p. 168-71.
98. Cicinelli, E., et al., *Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy.* Hum Reprod, 2015. **30**(2): p. 323-30.

99. Johnston-MacAnanny, E.B., et al., *Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization*. Fertil Steril, 2010. **93**(2): p. 437-41.
100. Ferraretti, A.P., et al., *ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria*. Hum Reprod, 2011. **26**(7): p. 1616-24.
101. Wang, L.Y., et al., *Mitochondrial functions on oocytes and preimplantation embryos*. J Zhejiang Univ Sci B, 2009. **10**(7): p. 483-92.
102. Hernandez-Gonzalez, I., et al., *Gene expression profiles of cumulus cell oocyte complexes during ovulation reveal cumulus cells express neuronal and immune-related genes: does this expand their role in the ovulation process?* Mol Endocrinol, 2006. **20**(6): p. 1300-21.
103. Nottola, S.A., et al., *The ultrastructure of human cumulus-corona cells at the time of fertilization and early embryogenesis. A scanning and transmission electron microscopic study in an in vitro fertilization program*. Arch Histol Cytol, 1991. **54**(2): p. 145-61.
104. Assou, S., et al., *Human cumulus cells as biomarkers for embryo and pregnancy outcomes*. Mol Hum Reprod, 2010. **16**(8): p. 531-8.
105. Benkhalifa, M., et al., *Autologous embryo-cumulus cells co-culture and blastocyst transfer in repeated implantation failures: a collaborative prospective randomized study*. Zygote, 2012. **20**(2): p. 173-80.
106. Morris, I.D., *Sperm DNA damage and cancer treatment*. Int J Androl, 2002. **25**(5): p. 255-61.
107. Raziel, A., et al., *Increased frequency of female partner chromosomal abnormalities in patients with high-order implantation failure after in vitro fertilization*. Fertil Steril, 2002. **78**(3): p. 515-9.
108. Bildirici, I., et al., *A prospective evaluation of the effect of salpingectomy on endometrial receptivity in cases of women with communicating hydrosalpinges*. Hum Reprod, 2001. **16**(11): p. 2422-6.
109. Seli, E., et al., *Removal of hydrosalpinges increases endometrial leukaemia inhibitory factor (LIF) expression at the time of the implantation window*. Hum Reprod, 2005. **20**(11): p. 3012-7.
110. Ahn, J.I., et al., *cAMP-Response Element-Binding 3-Like Protein 1 (CREB3L1) is Required for Decidualization and its Expression is Decreased in Women with Endometriosis*. Curr Mol Med, 2016. **16**(3): p. 276-87.
111. Lessey, B.A. and J.J. Kim, *Endometrial receptivity in the eutopic endometrium of women with endometriosis: it is affected, and let me show you why*. Fertil Steril, 2017. **108**(1): p. 19-27.
112. Radzinsky, V.Y., et al., *Implantation failures in women with infertility associated endometriosis*. Gynecol Endocrinol, 2019. **35**(sup1): p. 27-30.
113. Hodgson, R.M., et al., *Interventions for endometriosis-related infertility: a systematic review and network meta-analysis*. Fertil Steril, 2020. **113**(2): p. 374-382 e2.

114. Noyes, R.W., A.T. Hertig, and J. Rock, *Dating the endometrial biopsy*. Am J Obstet Gynecol, 1975. **122**(2): p. 262-3.
115. Ogasawara, M., et al., *Are serum progesterone levels predictive of recurrent miscarriage in future pregnancies?* Fertil Steril, 1997. **68**(5): p. 806-9.
116. Practice Committee of the American Society for Reproductive, M., *Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion*. Fertil Steril, 2015. **103**(4): p. e27-32.
117. Hillier, S.G., P.F. Whitelaw, and C.D. Smyth, *Follicular oestrogen synthesis: the 'two-cell, two-gonadotrophin' model revisited*. Mol Cell Endocrinol, 1994. **100**(1-2): p. 51-4.
118. Casper, R.F. and E.H. Yanushpolsky, *Optimal endometrial preparation for frozen embryo transfer cycles: window of implantation and progesterone support*. Fertil Steril, 2016. **105**(4): p. 867-72.
119. Snijders, M.P., et al., *Oestrogen and progesterone receptor immunocytochemistry in human hyperplastic and neoplastic endometrium*. J Pathol, 1992. **166**(2): p. 171-7.
120. Edwards, R.G., *Clinical approaches to increasing uterine receptivity during human implantation*. Hum Reprod, 1995. **10 Suppl 2**: p. 60-6.
121. Giudice, L.C., *Application of functional genomics to primate endometrium: insights into biological processes*. Reprod Biol Endocrinol, 2006. **4 Suppl 1**: p. S4.
122. Giudice, L.C., *Potential biochemical markers of uterine receptivity*. Hum Reprod, 1999. **14 Suppl 2**: p. 3-16.
123. Wang, H. and S.K. Dey, *Roadmap to embryo implantation: clues from mouse models*. Nat Rev Genet, 2006. **7**(3): p. 185-99.
124. Martel, D., et al., *Hormonal dependence of pinopode formation at the uterine luminal surface*. Hum Reprod, 1991. **6**(4): p. 597-603.
125. Stavreus-Evers, A., et al., *Formation of pinopodes in human endometrium is associated with the concentrations of progesterone and progesterone receptors*. Fertil Steril, 2001. **76**(4): p. 782-91.
126. Ruiz-Alonso, M., D. Blesa, and C. Simon, *The genomics of the human endometrium*. Biochim Biophys Acta, 2012. **1822**(12): p. 1931-42.
127. Cavagna, M. and J.C. Mantese, *Biomarkers of endometrial receptivity--a review*. Placenta, 2003. **24 Suppl B**: p. S39-47.
128. Bonilla-Musoles, F., et al., *Endometrial receptivity: evaluation with ultrasound*. Ultrasound Q, 2013. **29**(1): p. 3-20.
129. Garrido-Gomez, T., et al., *Profiling the gene signature of endometrial receptivity: clinical results*. Fertil Steril, 2013. **99**(4): p. 1078-85.
130. Vinatier, D. and J.C. Monnier, *[The fetal-maternal interface. Description of its elements from an immunologic perspective]*. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 1990. **19**(6): p. 691-700.

131. Aghajanova, L., A.E. Hamilton, and L.C. Giudice, *Uterine receptivity to human embryonic implantation: histology, biomarkers, and transcriptomics*. Semin Cell Dev Biol, 2008. **19**(2): p. 204-11.
132. Lee, J., et al., *Differentially expressed genes implicated in unexplained recurrent spontaneous abortion*. Int J Biochem Cell Biol, 2007. **39**(12): p. 2265-77.
133. Kao, L.C., et al., *Global gene profiling in human endometrium during the window of implantation*. Endocrinology, 2002. **143**(6): p. 2119-38.
134. Pollard, J.W., et al., *Effect of the colony-stimulating factor-1 null mutation, osteopetrotic (csfm(op)), on the distribution of macrophages in the male mouse reproductive tract*. Biol Reprod, 1997. **56**(5): p. 1290-300.
135. Shinetugs, B., et al., *Colony stimulating factor-1 concentrations in blood and follicular fluid during the human menstrual cycle and ovarian stimulation: possible role in the ovulatory process*. Hum Reprod, 1999. **14**(5): p. 1302-6.
136. Sherwin, J.R., et al., *Soluble gp130 is up-regulated in the implantation window and shows altered secretion in patients with primary unexplained infertility*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(8): p. 3953-60.
137. Leach, R.E., et al., *Multiple roles for heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor are suggested by its cell-specific expression during the human endometrial cycle and early placentation*. J Clin Endocrinol Metab, 1999. **84**(9): p. 3355-63.
138. Michalsky, M.P., et al., *Heparin-binding EGF-like growth factor decreases apoptosis in intestinal epithelial cells in vitro*. J Pediatr Surg, 2001. **36**(8): p. 1130-5.
139. Tei, C., et al., *Reduced expression of alphavbeta3 integrin in the endometrium of unexplained infertility patients with recurrent IVF-ET failures: improvement by danazol treatment*. J Assist Reprod Genet, 2003. **20**(1): p. 13-20.
140. Meyer, W.R., et al., *Hydrosalpinges adversely affect markers of endometrial receptivity*. Hum Reprod, 1997. **12**(7): p. 1393-8.
141. Wetendorf, M. and F.J. DeMayo, *The progesterone receptor regulates implantation, decidualization, and glandular development via a complex paracrine signaling network*. Mol Cell Endocrinol, 2012. **357**(1-2): p. 108-18.
142. Simon, C., et al., *Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: results from in-vitro fertilization and oocyte donation*. Hum Reprod, 1994. **9**(4): p. 725-9.
143. Prapas, Y., et al., *History of endometriosis may adversely affect the outcome in menopausal recipients of sibling oocytes*. Reprod Biomed Online, 2012. **25**(5): p. 543-8.

144. Cai, H., et al., *MicroRNA Dysregulation and Steroid Hormone Receptor Expression in Uterine Tissues of Rats with Endometriosis during the Implantation Window*. Chin Med J (Engl), 2018. **131**(18): p. 2193-2204.
145. Kara, M., et al., *Evaluation of Endometrial Receptivity by Measuring HOXA-10, HOXA-11, and Leukemia Inhibitory Factor Expression in Patients with Polycystic Ovary Syndrome*. Gynecol Minim Invasive Ther, 2019. **8**(3): p. 118-122.
146. Shen, T.L., et al., *Conditional knockout of focal adhesion kinase in endothelial cells reveals its role in angiogenesis and vascular development in late embryogenesis*. J Cell Biol, 2005. **169**(6): p. 941-52.
147. Kumar, V., et al., *Integrin beta8 (ITGB8) activates VAV-RAC1 signaling via FAK in the acquisition of endometrial epithelial cell receptivity for blastocyst implantation*. Sci Rep, 2017. **7**(1): p. 1885.
148. Ponta, H., L. Sherman, and P.A. Herrlich, *CD44: from adhesion molecules to signalling regulators*. Nat Rev Mol Cell Biol, 2003. **4**(1): p. 33-45.
149. Yan, Y., X. Zuo, and D. Wei, *Concise Review: Emerging Role of CD44 in Cancer Stem Cells: A Promising Biomarker and Therapeutic Target*. Stem Cells Transl Med, 2015. **4**(9): p. 1033-43.
150. Balasch, J., et al., *The usefulness of endometrial biopsy for luteal phase evaluation in infertility*. Hum Reprod, 1992. **7**(7): p. 973-7.
151. Edwards, R.G., *Physiological and molecular aspects of human implantation*. Hum Reprod, 1995. **10 Suppl 2**: p. 1-13.
152. Creus, M., et al., *Integrin expression in normal and out-of-phase endometria*. Hum Reprod, 1998. **13**(12): p. 3460-8.
153. Murray, M.J., et al., *A critical analysis of the accuracy, reproducibility, and clinical utility of histologic endometrial dating in fertile women*. Fertil Steril, 2004. **81**(5): p. 1333-43.
154. Coutifaris, C., et al., *Histological dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status*. Fertil Steril, 2004. **82**(5): p. 1264-72.
155. Garcia-Velasco, J.A., et al., *Is endometrial receptivity transcriptomics affected in women with endometriosis? A pilot study*. Reprod Biomed Online, 2015. **31**(5): p. 647-54.
156. Mathyk, B., N. Adams, and S.L. Young, *Endometrial receptivity: lessons from systems biology and candidate gene studies of endometriosis*. Minerva Ginecol, 2017. **69**(1): p. 41-56.
157. Wang, X. and Q. Yu, *Endometriosis-related ceRNA network to identify predictive biomarkers of endometrial receptivity*. Epigenomics, 2019. **11**(2): p. 147-167.
158. Taniguchi, Y., *Hox transcription factors: modulators of cell-cell and cell-extracellular matrix adhesion*. Biomed Res Int, 2014. **2014**: p. 591374.
159. Szczepanska, M., et al., *Expression of HOXA-10 and HOXA-11 in the endometria of women with idiopathic infertility*. Folia Histochem Cytobiol, 2011. **49**(1): p. 111-8.

160. Afify, A.M., S. Craig, and A.F. Paulino, *Temporal variation in the distribution of hyaluronic acid, CD44s, and CD44v6 in the human endometrium across the menstrual cycle*. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2006. **14**(3): p. 328-33.
161. Okada, Y., et al., *Studies on the mechanism of edematous changes at the endometrial stroma for implantation*. Semin Thromb Hemost, 2001. **27**(2): p. 67-77.
162. Raheem, K.A., *Cytokines, growth factors and macromolecules as mediators of implantation in mammalian species*. Int J Vet Sci Med, 2018. **6**(Suppl): p. S6-S14.
163. Kaneko, Y., et al., *Focal adhesion kinase localizes to sites of cell-to-cell contact in vivo and increases apically in rat uterine luminal epithelium and the blastocyst at the time of implantation*. J Morphol, 2012. **273**(6): p. 639-50.
164. Lindsay, L.A., S.N. Dowland, and C.R. Murphy, *Uterine focal adhesions are retained at implantation after rat ovarian hyperstimulation*. Reproduction, 2016. **152**(6): p. 753-763.

8. ÖZET

Başarılı bir implantasyon gerçekleşebilmesi için canlı bir blastokistin reseptif bir endometriumu uygun zamanda ulaşması gerekir. Endometriozisin reseptif endometriumda değişiklik oluşturduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Değişen endometrial reseptivite de tekrarlayan implantasyon başarısızlığı gelişimine neden olur.

Bu çalışmada endometriozis nedenli infertilitesi olan hastalardan endometriumun reseptif döneminde alınan biyopsi materyallerinde immünohistokimyasal olarak HOXA-10, HOXA11, β 1 İntegrin, FAK, CD44 ve ECM1 boyanması değerlendirilmiştir.

ECM-1 glandüler boyanmanın çalışma grubunda kontrol grubuna oranla daha az oranda eksprese edildiği tespit edilmiştir. Embriyonun endometriumu adezyonunda rol oynayan ECM-1'in azalmasına bağlı implantasyonda defekt oluşabilir.

CD44 glandüler ekspresyonunda kontrol grubuna göre reseptif çalışma grubunda artış olduğu izlenmiştir. Endometrial hücrelerde de embriyo ile endometrium arasında bağ kurulmasına yarayan, vasküler invazyonda rol alan transmembran bir glikoproteindir olan CD44'ün endometriozisli hastalarda artmış ekspresyonunun klinik önemi henüz anlaşılamamıştır.

FAK'ın stromal boyanması çalışma gruplarında kontrol grubuna oranla daha fazla şiddetli boyandığı tespit edilmiştir. İmplantasyonda FAK embriyonun endometriuma invaze edebilmesini kolaylaştırırken; artmış FAK düzeyi endometrial hücreleri daha kompakt hale getirir. Çalışma gruplarında izlenen şiddetli boyanma derecesi endometriumun bariyer fonksiyonunda artışı gösterebilir şeklinde yorumlanabilir.

Hücre-hücre ve hücre-ekstraselüler matriks adezyonuna aracılık eden $\beta 1$ integrin ve implantasyonun apozisyon aşamasında trofoblastların endometriuma tutunabilmesinde rol oynayan pinopod oluşumundan sorumlu HOXA-10 ve HOXA-11 ekspresyonunda da gruplar arasında bir değişiklik saptanmamıştır.

Çalışma da değerlendirilen markerların birçoğu infertil endometriozisli hastalarda az sayıda çalışılmış olup, çalışmamız endometriozisin implantasyonun çeşitli aşamalarında oluşturduğu defektin değerlendirilebilmesi açısından, bu hastaların endometrial reseptivitesi ve fizyopatolojisine değerlendirilebilmesine ışık tutar niteliktedir.

9. SUMMARY

Blastocyst must reach a receptive endometrium at the appropriate time for successful implantation. It has been shown in many studies that endometriosis causes changes in the receptive endometrium. Altered endometrial receptivity could also result with the development of recurrent implantation failure.

In this study, HOXA-10, HOXA11, 1 Integrin, FAK, CD44 and ECM1 staining were evaluated immunohistochemically in endometrial biopsy specimens during the receptive period of the endometrium that were sampled from patients with infertility due to endometriosis and presenting with recurrent implantation failure.

ECM-1 glandular expression was lower in the study group compared to the control group. Defects may occur in implantation due to the decrease in ECM-1 expression, which plays a role in the adhesion of the embryo to the endometrium.

An increase in CD44 glandular expression was observed in the receptive study group compared to the control group. The clinical significance of the increased expression of CD44, which is a transmembrane glycoprotein that helps to establish a connection between the embryo and the endometrium in endometrial cells which plays a role in vascular invasion, in patients with endometriosis is not truly understood yet.

Stromal staining of FAK was found to be stained more strongly in the study groups compared to the control group. While FAK makes it easier for the embryo to invade the endometrium in implantation; The increased FAK level makes the endometrial cells more compact. The degree of severe staining observed in the study groups can be interpreted as an increase in the barrier function of the endometrium.

In $\beta 1$ integrin, which mediates cell-cell and cell-extracellular matrix adhesion, no difference was observed between groups in glandular and stromal staining. There was no difference between the groups in HOXA-10 and HOXA-11 expressions, which enabled the development of the pinopod responsible for the trophoblasts to attach to the endometrium during the apposition phase of implantation.

Most of the markers evaluated in the study were evaluated in a small number of studies in patients with infertile endometriosis, and our study sheds light on the evaluation of endometrial receptivity and physiopathology of these patients in order to evaluate the defect created by endometriosis at various stages of implantation.

EK-1

Evrak Tarih ve Sayısı: 23.07.2020-E.78167



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Ölçme Değerlendirme Etik Alt Çalışma Grubu**



Sayı : 91610558-604.01.02-
Konu : Değerlendirme ve Onay

**Sayın Prof. Dr. Mehmet ERDEM
İnfertilite Üreme Endokrinolojisi Bilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi**

Tez danışmanı olduğunuz, araştırmacı grubu Mehmet ERDEM, Ahmet ERDEM, Özlem ERDEM ve Esin ŞAHİN'den oluşan, Üniversitemiz Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Arş.Gör.Dr.Esin ŞAHİN'in uzmanlık tez çalışması olan "*Endometriozisin İnfertil Hastalarda Endometrial Receptiviteye Etkisi*" başlıklı tez çalışması ile ilgili araştırma önerisi Kurulumuzun **06.06.2020** tarih ve **06** sayılı toplantısında görüşülmüş olup,

Çalışmanın, yapılması planlanan yerlerden izin alınması koşuluyla yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmadığına oybirliği ile karar verilmiş ve karara ilişkin imza listesi ekte gönderilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

**e-imzalıdır
Prof. Dr. İsmail KARAKAYA
Kurul Başkanı**

Araştırma Kod No: 2020-364

Ek: 1 Liste

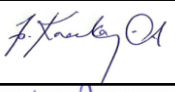
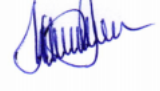
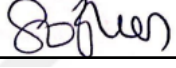
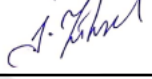
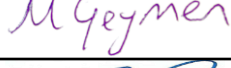
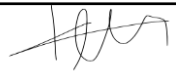
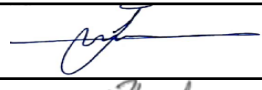
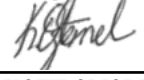


Emniyet Mahallesi Bandırma Caddesi No :6/1 06560 Yenimahalle/ANKARA
Tel:0 (312) 202 20 57 - 0 (312) 2... Faks:0 (312) 202 38 76
İnternet Adresi :http://etikkomisyon.gazi.edu.tr/

Bilgi için :Burak Cıtrak
Birim Evrak Sorumlusu

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
ÖLÇME VE DEĞERLENDİRME ETİK ALT ÇALIŞMA GRUBU
KATILIM LİSTESİ

TOPLANTI TARİHİ : 06.06.2020		TOPLANTI SAYISI : 06	
ADI – SOYADI		İMZA	
Prof. Dr. İsmail KARAKAYA Başkan			
Prof.Dr.C.Haluk BODUR			
Prof.Dr.Seçil ÖZKAN			
Prof.Dr.Cevriye TEMEL GENCER			
Prof.Dr.İsmet YÜKSEL			
Prof.Dr.Aymelek GÖNENÇ			
Prof.Dr.Gülşay BAYRAMOĞLU			
Prof.Dr.Makbule GEZMEN KARADAĞ			
Doç.Dr.Zehra GÖÇMEN BAYKARA			
Doç.Dr.Nihan KAFA			
Doç.Dr.İlyas OKUR			
Doç.Dr.Kemal ÖZTEMEL			
Doç.Dr.Necdet KARASU		KATILAMADI	

ÖZGEÇMİŞ

 T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu	ÖZGEÇMİŞ FORMU	Doküman Adı: KADB-F.22-R.00
		Yayın Tarihi: 18.04.2013
		Sayfa No: 1/1
		Onaylayan: Daire Başkanı

A. KİŞİSEL BİLGİLER

A.1.	Adı soyadı: Esin Şahin
A.2.	Doğum tarihi ve yeri: 19/08/1991, Ankara
A.3.	Yabancı dil bilgisi: İngilizce
A.4.	Görev yeri: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD
A.5.	İletişim bilgileri (e-posta adresi / telefon): essinsahin@hotmail.com / 05437476122

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

B.1.	Mezun olduğu üniversite / fakülteyi lütfen belirtiniz: Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
B.2.	Mezuniyet tarihini lütfen belirtiniz (yıl olarak): 2015
B.3.	Varsa, akademik ünvanları lütfen belirtiniz: Araştırma Görevlisi Doktor

C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

C.1.	Bugüne kadar çalıştığı kurum / kuruluşları lütfen belirtiniz: Nallıhan Toplum Sağlığı Merkezi
-------------	--

D. KLİNİK ARAŞTIRMALARLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER

D.1.	İyi Klinik Uygulamalar (İKU) konusunda eğitim alınmışsa lütfen tarihi ve alınan kurum / kuruluşun adı ile belirtiniz: Yok
D.2.	Varsa, araştırmacı olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:
D.3.	Varsa, izleyici (monitör) olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:
D.4.	Varsa, saha görevlisi olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:
D.5.	Varsa, araştırma eczacısı olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:

E. ÖZGEÇMİŞ SAHİBİNİN İMZASI

E.2.	Özgeçmiş Sahibi
E.2.1.	El yazısıyla adı soyadı: Esin Şahin
E.2.2.	Tarih (gün/ay/yıl olarak):
E.2.3.	İmza:

*Bilgiler, tarih sıralamasına göre, en eski tarihten yeni tarihlere doğru sıralanmalıdır.