

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**KRONİK ENDOMETRİT TANILI İNFERTİL
KADINLARDA ENDOMETRİAL İNTEGRİN ALFA-V-
BETA3, PROKİNETİCİN-1, ÖSTROJEN RESEPTÖRÜ,
PROGESTERON RESEPTÖRÜ EKSPRESYONU VE
KRONİK ENDOMETRİTİN REPRODUKTİF PROGNOZA
ETKİSİ**

DR. FULYA EYÜPOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
DOÇ.DR. ADİLE YEŞİM AKDEMİR

ZONGULDAK

2023

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**KRONİK ENDOMETRİT TANILI İNFERTİL
KADINLARDA ENDOMETRİYAL İNTEGRİN ALFA-V-
BETA3, PROKİNETİCİN-1, ÖSTROJEN RESEPTÖRÜ,
PROGESTERON RESEPTÖRÜ EKSPRESYONU VE
KRONİK ENDOMETRİTİN REPRODUKTİF PROGNOZA
ETKİSİ**

DR. FULYA EYÜPOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
DOÇ.DR. ADİLE YEŞİM AKDEMİR

ZONGULDAK

2023

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve cerrahisiyle örnek aldığım kıymetli hocam Prof. Dr. Mehmet İbrahim HARMA' ya

Eğitim süresinde bilgi ve deneyimlerini şefkat, sevgi ve sabırla benimle paylaşan değerli hocam Prof. Dr. Müge HARMA' ya

İnsan ilişkileri ve iletişim konusunda hem etik açıdan hem de mesleki açıdan hayat boyu kendime örnek alacağım değerli hocam Prof. Dr. Ülkü ÖZMEN' e

Hasta ilişkileri ve medikolegal konularda her daim desteğini hissettiğim, sorularımıza sabırla cevap veren kıymetli hocam Prof. Dr. Aykut BARUT' a

Tez süresince histopatolojik inceleme ve değerlendirmelerde çok kıymetli vaktini ayıran kısa süreli tanışma fırsatı bulduğum, desteğini esirgemeyen çok değerli hocam Prof. Dr. Banu DOĞAN GÜN' e

Hayat enerjisi, hasta-hekim ilişkisi, mesleğine olan bağlılığını örnek aldığım, tez hazırlama süresince desteğini hissettiğim, bana hep sabır ve hoşgörü ile yaklaşan değerli danışman hocam Doç. Dr. Adile Yeşim AKDEMİR' e

Eğitimim boyunca desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Görker SEL' e

Başta jinekolojik onkoloji konusunda olmak üzere hem cerrahi hem klinik olarak tecrübesini ve zamanını sabırla benimle paylaşan değerli hocam Doç. Dr. Anıl TURHAN ÇAKIR' a

Klinik, cerrahi ve sosyal ilişkiler açısından; tanıma fırsatı bulduğum kısa zamanda , çalışkanlığını, özverisini ve insan ilişkilerindeki ustalığını örnek aldığım çok kıymetli hocam Dr. Öğr. Üyesi Muhammet Atay ÖZMEN' e

Tezimin istatistik aşamasında çalışmama yaptığı katkılarından dolayı Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Çağatay BÜYÜKUYSAL' a

Birlikte geçirdiğimiz zorlu eğitim süresince beni dinlemekten ve zor zamanlarımda yanımda olmaktan geri durmayan değerli araştırma görevlisi çalışma arkadaşlarıma

Birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım, sosyal ve psikolojik açıdan desteklerini esirgemeyen, çok sevdiğim çalışma arkadaşlarım Berrin DEMİROĞLU' ya ve Gülay KEMENT' e

Tez süresince tarafıma, psikolojik ve teknik desteklerini asla esirgemeyen, benimle birlikte yorulan ve uykusundan feragat eden çok sevgili kardeşim Müh. Eylül EYÜPOĞLU' ya ve desteklerini esirgemeyen aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fulya EYÜPOĞLU

Zonguldak 2023

ÖZET

Fulya EYÜPOĞLU, Kronik Endometrit Tanılı İnfertil Kadınlarda Endometrial İntegrin Alfa-V-Beta3, Prokineticin-1, Östrojen Reseptörü, Progesteron Reseptörü Ekspresyonu Ve Kronik Endometritin Reprodüktif Prognoza Etkisi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2023

Giriş: Kronik endometrit reprodüktif dönemdeki kadınlarda fekundite ve fekundabilite azalmaya neden olan, tedavi edildiğinde ise reprodüktif prognozda iyileşmelerin gözlemlendiği, endometriumun kronik ödematöz inflamatuvar hastalığıdır. Prokineticin-1 (PK1), diğer adı ile Endokrin Gland Kaynaklı Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (EG -VEGF) endokrin glandlardan salınan üreme dokularına spesifik bir anjiyogenez faktörüdür. Endotel hücrelerinin büyümesini, yapısını ve işlevini düzenlemek ve modüle etmekte görevlidir, in vitro çalışmalarda reprodüktif hormonlar ile uyarıldığı bulunmuştur. İntegrin proteinlerinin ise implantasyonda rolü olduğu bilinmektedir, integrin $\alpha V/\beta 3$, embriyonik bağlanma için potansiyel bir reseptör olabilir. Endometrial östrojen ve progesteron reseptörlerinin ekspresyonunun da endometrial reseptivite ile ilişkili olduğu ve kronik endometritte düzeylerinin değiştiği bilinmektedir.

Amaç: Çalışmamızın amacı kronik endometrit tanılı infertil kadınlarda endometrial İntegrin alfaV/beta3, Prokineticin-1, Östrojen reseptörü (ER), Progesteron reseptörü (PR) ekspresyonun seviyesini araştırmak ve kronik endometritin reprodüktif prognoza etkisini öğrenmektir.

Gereç ve Yöntem: Kronik endometrit tanılı 20 infertil hasta ile 20 fertil kadından oluşan kontrol grubunun proliferatif fazda alınmış olan endometrial biyopsi örneklerinde immünohistokimyasal yöntemlerle ER, PR, EG-VEGF, İntegrin $\alpha V/\beta 3$ ekspresyonu seviyeleri skorlama sistemi kullanılarak değerlendirilmiştir. Ayrıca hastalar ile iletişime geçilerek reprodüktif hikayeleri öğrenilmiştir.

Bulgular: ER ve PR ekspresyonu açısından kronik endometrit tanılı infertil hastalar ve fertil kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Glandüler ve stromal EG-VEGF ekspresyonları ise kronik endometrit grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla p:0,035, p:0,002). Glandüler EG-VEGF H-skoru için yapılan ROC analizinde cut off skor 205 olarak saptanmış, EG-VEGF'nin kronik endometrit için diagnostik önemi olduğu, tanıda yardımcı potansiyel bir parametre olabileceği gösterilmiştir (AUC: 0.78, %90 spesifisite ve %60 sensitivite; %95 güvenlik aralığı (CI) (0.621-0.895); P <0.001). İntegrin $\alpha V/\beta 3$ ekspresyonu hem stromal hem de glandüler H-skoru, kronik endometrit grubunda ve kontrol grubuna istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha düşük bulunmuştur.

Sonuçlar: Kronik endometrit tanılı infertil hastalarda östrojen ve progesteron reseptörlerinin yanı sıra daha önce hiç üzerinde çalışma yapılmamış olan integrin $\alpha V/\beta 3$ ve EG-VEGF ekspresyonlarını inceledik. Sonuçlarımızın kronik endometrit tanısında ve patofizyolojisinin anlaşılmasında etkili olacağını düşünmekteyiz. Daha geniş örneklem kümesi ile yapılacak çalışmaların reproduktif fonksiyonların geliştirilmesinde daha etkili olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Kronik endometrit, endometrial reseptivite, infertilite, histeroskopi, östrojen reseptörü, progesteron reseptörü, İntegrin $\alpha V/\beta 3$, EG-VEGF, Prokineticin-1

ABSTRACT

Fulya EYÜPOĞLU, The Effect of Chronic Endometritis and the Level of Endometrial Integrin AlphaV/Beta3, Prokineticin-1, Estrogen Receptor, Progesterone Receptor Expressions on Reproductive Prognosis in Infertile Women with Chronic Endometritis, Zonguldak Bülent Ecevit University School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Speciality Thesis, Zonguldak 2023

Background: Chronic endometritis is a chronic edematous inflammatory disease of the endometrium, which causes a decrease in fecundity and fecundability in the reproductive period, and improves reproductive prognosis when treated. Prokineticin-1 (PK1) with the other name Endocrine Gland-Derived Vascular Endothelial Growth Factor (EG -VEGF) is a reproductive tissue-specific angiogenesis factor released from endocrine glands. It is in charge of regulating and modulating endothelial structure, structure and functioning, where it is established that it is stimulated by reproductive hormone in in-vitro studies. Integrin proteins are known to be involved in implantation and Integrin $\alpha V/\beta 3$ may be a potential receptor for embryonic adhesion in implantation. It is known that the expression of endometrial estrogen and progesterone receptors is also associated with endometrial receptivity and their levels change in chronic endometritis.

Aim: The aim of this study is to investigate the level of endometrial Integrin alphaV/beta3, Prokineticin-1, Estrogen receptor (ER), Progesterone receptor (PR) expression in infertile women diagnosed with chronic endometritis and to investigate the effect of chronic endometritis on reproductive prognosis.

Material-Method: ER, PR, EG-VEGF, Integrin alphaV/beta3 expression levels were evaluated and compared using immunohistochemical methods in the endometrial biopsy samples taken in the proliferative phase of 20 infertile patients diagnosed with chronic endometritis and 20 fertile women. In addition, reproductive outcomes were obtained by contacting the patients.

Findings: No significant difference was found between infertile patients diagnosed with chronic endometritis and the fertile control group in terms of ER and PR. However, Glandular and stromal EG-VEGF expressions were found to be significantly higher in the chronic endometritis group compared to the control group (p:0.035, p:0.002, respectively). It was shown that EG-VEGF has a diagnostic importance for chronic endometritis. In the ROC analysis performed for the glandular EG-VEGF H-score, the cut off score was determined as 205. (AUC: 0.78, 90% of specificity and 60% of sensitivity; 95% CI (0.621-0.895); P <0.001). Although not statistically significant, expression of both the stromal and glandular Integrin α V/ β 3 H-Score were lower in the chronic endometritis group than in the control group.

Results: We examined the expression of estrogen and progesterone receptors, as well as integrin α V/ β 3 and EG-VEGF, which have never been studied before, in infertile patients with chronic endometritis. We think that our results will be effective in the diagnosis of chronic endometritis and understanding its pathophysiology. Studies with a larger sample set will be more effective in improving reproductive functions.

Keywords: Chronic endometritis, endometrial receptivity, infertility, hysteroscopy, estrogen receptor, progesterone receptor, Integrin α V/ β 3, EG-VEGF, Prokineticin-1

ÖNSÖZ	iii
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xiii
TABLolar DİZİNİ	xv
ŞEKİLLER DİZİNİ	xvi
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İnfertilitenin Tanımı	3
2.1.1. Fertilitiyi Etkileyen Faktörler	3
2.1.1.1. Maternal Yaş	3
2.1.1.2. Paternal Yaş	6
2.1.1.3. Çevresel faktörler ve yaşam tarzı	7
2.1.1.3.1. Sigara	7
2.1.1.3.2. Beden Kitle İndeksi (BKİ)	7
2.1.1.3.3. Egzersiz	8
2.2.1.3.4. Kafein	8
2.2.1.3.5. Alkol	8
2.2. İnfertilitenin Değerlendirilmesi	9
2.2.1 OVULATUAR FONKSİYON	15
2.2.1.1. OVULASYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ	15
2.2.1.1.1. Bifazik vücut sıcaklığı Ölçümü	16
2.2.1.1.2. Luteal Faz Progesteron Ölçümü	16
2.2.1.1.3. İdrarda LH Kiti	16
2.2.1.1.4. Transvajinal Ultrason	16
2.2.1.1.5. Endometrial Biyopsi	17

2.2.1.1.6. Hormonal Testler	17
2.2.1.2 OVER REZERV TESTLERİ	19
2.2.1.2.1.STATİK TESTLER	20
2.2.1.2.1.1.Bazal FSH	20
2.2.1.2.1.2.Bazal Serum Estradiol.....	21
2.2.1.2.1.4. Antimüllerien Hormon	21
2.2.1.2.2. DİNAMİK TESTLER.....	21
2.2.1.2.2.1. Klomen Sitrat Challenge Testi (CCCT).....	21
2.2.1.2.2.2. Ekzojen FSH Ovaryan Rezerv Testi (EFORT).....	22
2.2.1.2.2.3. GnRH Agonist Stimülasyon Testi (GAST).....	22
2.2.1.2.3. ULTRASONOGRAFİK TESTLER	22
2.2.1.2.3.1. Ovaryan kanlanma	22
2.2.1.2.3.3. Antral Folikül Sayısı.....	22
2.2.2.SERVİKAL FAKTÖRLER	23
2.2.3TUBAL FAKTÖR.....	23
2.2.4.UTERİN FAKTÖRLER	24
2.2.4.1. MÜLLERİYAN ANOMALİ	24
2.2.4.2. LEİOMYOM	25
2.2.4.3. ENDOMETRİAL POLİP	25
2.2.4.4. ADENOMYOZİS	26
2.2.4.5. İNTRAUTERİN ADHEZYONLAR.....	26
2.2.5 PERİTONEAL FAKTÖRLER.....	27
2.3. KRONİK ENDOMETRİT.....	27
2.3.1. KRONİK ENDOMETRİT TANIMI.....	27
2.3.2. Kronik Endometrit ve Azalmış Reprodüksiyon	28
2.3.3.KRONİK ENDOMETRİTİN PATOFİZYOLOJİSİ.....	28

2.3.3.1. KRONİK ENDOMETRİT VE ENFEKSİYÖZ ETKENLER	29
2.3.3.2. Kronik Endometrit ve Otoimmünite	30
2.3.4. KRONİK ENDOMETRİT VE FERTİLİTEYE ETKİSİ	31
2.3.4.1. KRONİK ENDOMETRİT VE İMPLANTASYONA ETKİSİ	31
2.3.4.1.1. APOZİSYON	32
2.3.4.1.2. ADEZYON	32
2.3.4.1.3. İNVAZYON	32
2.3.4.2. Kronik Endometritte Endometrial Reseptivite ve İmplantasyon	34
2.3.4.3. Kronik Endometritte Endometrial Reseptivite ve Endokrin Kontrolü	34
2.3.4.4. Kronik Endometritte Uterin Kontraktilitenin Değişimi	37
2.3.4.5. KRONİK ENDOMETRİTTE DEĞİŞMİŞ VASKÜLARİZASYON	38
2.3.5. KE Tanısı	39
2.3.6. KE Tedavisi	43
3.MATERYAL- METOD	44
3.1. Çalışma Popülasyonu	44
3.2. Klinik Veri Toplanması	45
3.3. Histopatolojik ve İmmunohistokimyasal İnceleme	45
3.4. İstatistiksel Analiz	47
4. BULGULAR	48
5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇ	71
7. KAYNAKÇA	72
8. EKLER	88
EK 1: Etik Kurul Kararı	88

.....	88
EK 2: Etik Kurul Kararı	89
.....	89



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AFC: Antral Folikül Sayısı

AMH: Antimüllerien hormon

BKİ: Beden Kitle Endeksi

C: Santigrat derece

CAT: Klamidya Antikor Testi

CCCT: Klomen Sitrat Challenge Testi

Cm: Santimetre

EFORT: Ekzojen FSH Ovaryan Rezerv Testi

EG -VEGF: Endokrin Gland Kaynaklı Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

E2: Estradiol

ER: Östrojen Reseptörü

FSH: Follikül Uyarıcı Hormon

GAST: GnRH Agonist Stimülasyon Testi

GnRH: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon

Hcg: İnsan Koryonik Gonadotropini

HLA: İnsan lökosit antijeni

HSG: Histerosalfingografi

IGF: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü

IGFBP: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein

IU: Uluslararası birim

IL: İnterlökin

KE: Kronik Endometrit

LH: Lüteinizan Hormon

LIF: Lösemi İnhibe Edici Faktör

mg: Miligram

mL: Mililitre

NHANES: Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Taraması

OHSS: Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu

OMI: Oosit Matürasyonunu İnhibe Edici Faktör

PCOS: Polikistik Over Sendromu

PID: pelvik inflamatuvar hastalık

POF: Prematür Ovaryan Yetmezlik

PK: Prokinetisin

PRL: Prolaktin

RIF: Tekrarlayan İmplantasyon Başarısı

TSH: Tiroid Stimüle Edici Hormon

TGF: Tümör Büyüme Faktörü

TLR: Toll Benzeri Reseptör

TÜİK: Türkiye İstatistik Kurumu

u-NK: Uterin Natural Killer hücreleri

USG: Ultrasonografi

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1 : WHO'ya göre Normal Spermiyogram Değerleri	10
Tablo 2 : İnfertil Hastalarda Anamnez,.....	11
Tablo 3: İnfertil Hastalarda Fizik Muayene	14
Tablo 4: WHO' ya göre Anovulasyonun Sınıflandırılması	18
Tablo 5: Over Rezerv Testi Yapılması Gereken Hasta Grupları	19
Tablo 6: Kronik Endometrit ve Kontrol Grubu Arasındaki Demografik ve Obstetrik Parametrelerin Karşılaştırılması.....	48
Tablo 7: Kronik Endometrit Grubundaki Hastaların Demografik, Klinik Özellikleri ve Reprodüktif Sonuçları	49
Tablo 9: Kronik endometrit ve kontrol grubu arasındaki İmmunohistokimyasal parametrelerin karşılaştırılması.....	53
Tablo 10: ER, PR, EG – VEGF /PK1 ve İntegrin α V/ β 3 Gland ve Stroma ekspresyonları ve EL, FSH, LH, PRL, E2 Arasındaki Korelasyonlar.	58

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1- Ovaryumun Genel Görüntüsü (Eroschenko ve Di Fiore 2016).....	5
Şekil 2: Over Rezerv Testleri.....	20
Şekil 3- Makroskopik KE Belirtilerinin Histeroskopik Görüntüsü (Cicinelli E. 2019) (93). <i>Mikropolipler okla gösterilmiştir, belirgin fokal hiperemi görülmektedir.</i>	40
Şekil 4- Kronik endometritin histeroskopik görüntüleri -Cicinelli ve ark. 2005 (101)	41
Şekil 5- Plazma Hücrelerinin Syndecan-1 İmmünoreaktivitesinin 1x20 Büyütmedeki Görünümü	42
Şekil 6- Kronik Endometrit Olgusunda Hematoksilen&Eozin ile Boyanma Görüntüleri	52
Şekil 7-Kronik endometritte CD138 ile Endometrial Stromada Dağınık Plazma Hücreleri Plazma Hücrelerinin görünümü (x200).....	52
Şekil 8-Kronik Endometrit ve Kontrol Grubunda Östrojen Reseptörlerinin Ekspresyonu	53
Şekil 9-Kronik Endometrit ve Kontrol Grubunda Progesteron Reseptörlerinin Ekspresyonu	53
Şekil 10-Kronik Endometrit ve Kontrol Grubunda integrin $\alpha V/\beta 3$ Ekspresyonu	54
Şekil 11-Kronik Endometrit Olgusunda Endometrial Gland ve Stromada Yüksek EG-VEGF Ekspresyonu (x200)	54
Şekil 12-Kontrol Grubunda Endometrial Gland ve Stromada Zayıf EG-VEGF Ekspresyonu (x200)	55
Şekil 13 : Stromal EG-VEGF ekspresyon seviyesinin Kontrol ve KE grupları arasında karşılaştırmasının Box plot olarak gösterimi (p= 0,035)	56
Şekil 14 : Glandüler EG-VEGF Ekspresyon Seviyesinin Kontrol ve KE Grupları Arasında Karşılaştırmasının Box Plot Olarak Gösterimi (p= 0,002)	56
Şekil 15 : Glandüler EG-VEGF Ekspresyon Düzeyi ROC (Receiver Operating Characteristic) Eğrisi.....	57



1.GİRİŞ

Üreme çağındaki kadınlarda, endometriumda dinamik olarak proliferasyon, farklılaşma ve dökülme değişimleri görülür. Endometriumun morfolojisi ve işlevi implantasyon penceresi sırasında, embriyo implantasyonuna adapte olmak için değişir ve ardından endometriyal reseptivite sayesinde implantasyon gerçekleşir. Düşük embriyo kalitesinin yanı sıra, bozulmuş endometrial reseptivite, implantasyon başarısızlığının ana nedenidir. Kronik endometrit tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan infertil kadınlarda yüksek bir insidansa sahiptir. Kronik endometritin tanı ve tedavisi gebelik ve canlı doğum oranlarını artırmaktadır. Kronik endometrit tanılı hastalarda kronik inflamasyonun endometriyal fibrozis oluşumunu ve endometriyal reseptiviteyi etkileyebileceği; tedavi durumunda üreme prognozunu değiştirebileceği düşünülmüştür. Ayrıca intrauterin adhezyonların nüks etme sıklığını artırdığı görülmüştür .

Yapılan çalışmalarda, kontrollü ovaryan hiperstimülasyon sonrası üretilen yüksek seviyedeki östradiol ve progesteronun, endometriyal reseptiviteyi bozabileceği ve embriyo implantasyonunu etkileyebilen bazı ilişkili moleküllerin ekspresyonunu değiştirebileceğini düşünülmüştür.

Fizyolojik anjiyogenez, endometriyal yeniden modelleme için önemli bir süreçtir ve bu süreçte bazı vazotropik faktörler vasküler gelişim, fonksiyon ve dejenerasyon üzerinde anahtar rol oynarlar. Prokinetisin-1 (PK-1) olarak da adlandırılan endokrin glandlardan salınan vasküler endotelyal büyüme faktörü (EG-VEGF) üreme dokularına spesifik bir anjiyogenez faktörüdür. Endokrin glandların endotel hücrelerinden salınan EG-VEGF, endotel hücrelerinin büyümesini, yapısını ve işlevini düzenlemek ve modüle etmek ve yeni anjiyogenezi indüklemek için işlev görür. EG-VEGF geninin mid-sekretuar fazda önemli ölçüde up regüle edildiğini bulan çalışmalar mevcuttur. Ayrıca in vitro çalışmalarda, endometrial EG-VEGF ekspresyonunun hem hCG hem de steroid hormonları tarafından uyarıldığını doğrulanmıştır.

İntegrin proteinlerinin ise implantasyon penceresinde potansiyel kolaylaştırıcı olarak görev aldığı düşünülmektedir. İntegrin alfa-V-beta3, embriyonik bağlanma için potansiyel bir reseptör olarak rol oynayabilir. Bu sebeple infertil kadınlarda kronik

endometritli olan ve olmayan gruplar arasında İntegrin alfa-V-beta3 miktarının karşılaştırılması planlanmıştır.

Kronik endometrit tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan infertil kadınlarda yüksek bir insidansa sahiptir. Kronik endometritin tanı ve tedavisi gebelik ve canlı doğum oranlarını arttırmaktadır. Kronik endometrit tanılı hastalarda kronik inflamasyonun endometriyal fibrozis oluşumunu ve endometriyal reseptiviteyi etkileyebileceği; tedavi durumunda üreme prognozunu değiştirebileceği düşünülmüştür. Ayrıca intrauterin adhezyonların nüks etme sıklığını arttırdığı görülmüştür. Literatürde, endometrial reseptivite kontrolünde önemli olan EG-VEGF ve İntegrin alfa-V-beta3 moleküllerinin kronik endometrit ilişkisini araştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. İnfertil hastalarda kronik endometrit tanısının objektif ve spesifik kriterler ile konulması canlı doğum oranını arttıracaktır. Çalışmamızda kronik endometrit tanılı infertil kadınlarda, özellikle endometrial EG-VEGF ve İntegrin alfaV/beta3 ekspresyonu seviyelerinin ve bu moleküllerin kronik endometrit tanısındaki potansiyel değerlerinin araştırılması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnfertilitenin Tanımı

İnfertilite Dünya sağlık örgütü (WHO) tarafından kontrasepsiyonsuz düzenli ve normal cinsel ilişkiye rağmen bir yıl boyunca gebelik oluşmaması olarak tanımlanmıştır. Primer infertilite daha önce hiç canlı doğum elde edilememesi durumu olarak tanımlanırken, sekonder infertilite daha önce çiftin en az bir canlı doğum sağladığı halde kontrasepsiyonsuz koitusa rağmen yeni bir gebelik olamaması durumu olarak tanımlanır.

Bir menstrüel döngünün canlı doğumla sonuçlanabilme ihtimali fekundite olarak tanımlanırken, bir menstrüel döngüde gebelik oluşma ihtimali ise fekundabilite olarak tanımlanır (1). Sağlıklı bir çift için fekundabilite oranı ilk 3 ayda %25 iken sonraki 9 ayda %11'e düşmektedir (2). Fekundabilite hızı genel popülasyonda %25-30 iken infertil çiftler arasında %1-3 arasındadır. Fertil popülasyonda her siklusta fekundite oranı %15-20 arasında değişmektedir. İnfertilite nüfusun popülasyonun %10 - %15'ini etkileyen bir durumdur (3).

2.1.1. Fertilitiyi Etkileyen Faktörler

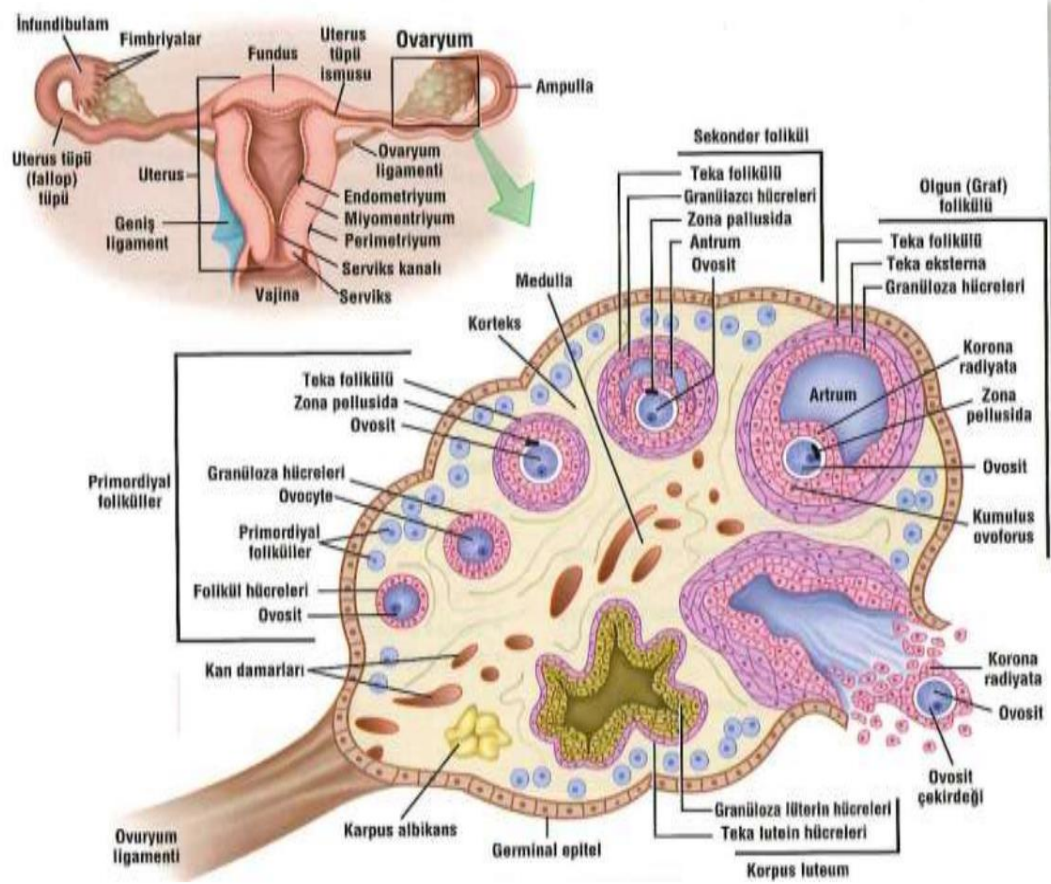
2.1.1.1. Maternal Yaş

Fetal hayatın 5. ayında overlerde yaklaşık 7 milyon oogonya mevcuttur. Overler primordiyal germ hücrelerinden oluşur ve bu hücreler intrauterin 21. günün sonunda yolk kesesi duvarında allantois ise yakın kısımda görülmektedir. 21-28. günler arasında primordiyal germ hücreleri, barsak dorsal mezenterinden geçerek primitif gonadlara migrasyon göstermektedir. Eğer bu hücreler gonadlara ulaşamaz ise dejenerasyona uğrayarak yok olmaktadır; eğer gonadlara ulaşır ise de oogonyumlara diferansiye olmaktadır. Bu esnada mitoz bölünme ile sayı olarak artış gösteren oogonyumlar bölünerek kümeleşmektedir ve bu kümeler arasında kurulan köprülerle de birbirleriyle iletişim kurarlar. Bu durum kolonizasyon olarak isimlendirilmektedir. Oogenez doğum öncesi ve doğum sonrası olgunlaşma olarak iki aşamada incelenmektedir. İntrauterin 24. haftadan sonra oogonyumlardan primer oositler meydana gelmektedir bu esnada yüzeyel germinal epitelin çoğalması sonucu

oluşan foliküler hücreler oogonyum ve primer oosit kümelerinin etrafını çevreler (4; 5; 6; 7). Yapıya bu haliyle primordiyal follikül ismi verilir. Primordiyal folliküllerin oluşmasıyla mitoz ile bölünme evresi biter. Bundan sonra primer oositler puberteye kadar oosit matürasyonu inhibe edici faktör (OMI) tarafından engellenir ve mayozun 1. Fazında diploten evresinde bekler. Doğuma kadar primordiyal folliküllerin sayısı atreziye uğrayarak doğuma kadar azalır.

Neonatal dönemde over korteksinde 7×10^5 ile 2×10^6 arasında sayıda primordiyal follikül bulunurken atreziye uğrayarak adölesan dönemine dek sayı 4×10^5 'e dek düşer. Primer follikül oluştuktan sonra hipotalamustan GnRH ve hipofizden gonadotropinlerin puberte dönemiyle yükselmesinin etkisiyle her adet döneminde 5 - 15 follikül gelişmeye başlar. Bir veya birkaç follikül dominant follikül olarak ovulasyona uğrarken diğer foliküller atreziye uğrar. Over korteksinde hiç follikül kalmadığında menopoza gerçekleşir. Reprodüktif dönem boyunca ortalama 400 follikül bu şekilde ovule olur.





Şekil 1- Ovaryumun Genel Görüntüsü (Eroschenko ve Di Fiore 2016).

Ovulasyondan sonra korpus luteum oluşur. Antral boşluk kan ile dolduktan sonra granüloza hücrelerinden granüloza lutein hücrelerini, teka interna hücreleri ise teka lutein hücrelerini oluşturur. Gelişmeyen folliküller ise korpus atretikumu oluşturur. Gebelik oluşmaz ise korpus luteum gonadotropinlerin azalması ile gerileyerek korpus albicansı oluşturur.

Pubertede artan gonadotropinlerin etkisiyle oositlerde mayoz-1 tamamlanır. Ovulasyona kadar metafaz-II evresine kadar oosit matürasyonu devam eder. Fertilizasyon gerçekleşmezse folliküller atreziye uğrarken fertilizasyon olursa spermatozoonun penetrasyonu ile mayoz 2 tamamlanır.

Reproduktif dönem boyunca over rezervi azaldığı sürece folikül azalma hızı artmaktadır. 20-24 yaşları arasında doğurganlık en yüksek seviyededir. 30'lu

yaşların başında ise doğurganlık anlamı olarak azalma eğilimindedir. 40-45 yaşları arasında ise doğurganlık, 20-24 yaşlarına kıyasla %95 daha düşüktür. Yaşın yanı sıra sigara, çevresel gonadotoksinler ile de oosit sayısı azalmaktadır. Yaş ile birlikte oositlerin sayıca azalması dışında oosit kalitesi de azalmaktadır. Granüloza hücrelerinde yaşa bağlı oluşan birikimsel bir hasar ve serbest oksijen radikalleri, antioksidan mekanizmaların yaş ile zayıflaması, edinsel veya kalıtsal mutasyonlarla oluşan mt-DNA hasarları ile mitokondriyal fonksiyon ve biyoenerji mekanizması bozulur. Bu da mayotik ayrılmada bozulmaya, anöplödiye, anormal kromozom sayısı ve düzeninde oosit ve embriyo oluşumuna neden olur (8) .

Oosit sayı ve kalitesinde azalma sebebiyle yardımcı üreme teknikleri ile gebelik elde etme ihtimali de azalmaktadır (9). Yaş ile birlikte toplanan oosit sayısı elde edilen sağlıklı embriyo sayısı daha az iken implantasyon oranları da görece daha düşük bulunmaktadır (10; 11).

Genç kadınlardan oosit donasyonu ile alınmış olan embriyoların transfer edilmesiyle oluşan gebelik oranları hem genç hem yaşlı hastalarda benzer bulunmuştur (12) .

2.1.1.2. Paternal Yaş

Erkeklerde sperm yoğunluğu hariç yaşa bağlı semen hacmi, sperm hareketliliği ve normal yapıdaki sperm sayısında orta düzeyde azalma izlenmiştir (2).

Ford ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kadın yaşı faktörü düzeltildiğinde, 12 aylık periyotta konsepsiyon oranı 40 yaşından büyük erkeklerde, 30 yaşından genç olan erkeklere göre %30 daha az saptanmıştır (13). Erkek yaşının ilerlemesiyle cinsel fonksiyon ve koitus sıklığında da düşüş olması fekunditeyi etkilemektedir. Ancak 45-50 yaş öncesi erkek fertilitesinde ölçülebilir düzeyde çok az azalma olur veya hiç azalma olmaz (2).

2.1.1.3. Çevresel faktörler ve yaşam tarzı

2.1.1.3.1. Sigara

World Health Organization (WHO- Dünya Sağlık Örgütü) verilerine göre ülkemizde 15 yaş ve üzerindeki popülasyonda sigara içme prevalansı %19 dur.(WHO 2020) (14). Sigara, fekundabilite ve fekunditeyi ve yardımcı üreme teknikleri tedavilerinin başarısını en fazla etkileyen yaşam tarzı faktörüdür. (15). Sigaranın içeriğindeki poliaromatik hidrokarbonlar ve ağır metaller gonadlar üzerinde toksik etkilere sebep olur. Günlük 16 adet üzeri sigara içiminde fertilite ve fekundabilite direkt olarak zarar görmektedir. Fertilizasyonu zona pellucidanın kalınlaşmasına sebep olarak ve spermin penetrasyonunu bozarak olumsuz etkiler. Sigara kullanımı, fekundabiliteyi yarıya kadar düşürebilmekte, overleri etkileyerek foliküler çevreyi ve oositin kalitesini bozabilmektedir (8; 16; 17).

Sigara ayrıca tubal /servikal patolojiler ve menstrüel döngü bozuklukları oluşturarak da infertiliteye yol açmaktadır. Sigara kullanan kişilerde spontan abort ve ektopik gebelik riski artar (18; 19). Ayrıca sigara kullanımı folikül tüketim hızını artırır bu sebeple oosit rezervini azaltır, ovaryan yaşlanmayı 1-4 yıl kadar hızlandırır (20; 21) . Oosit kalitesindeki düşüş, oosit sayısına bakılmaksızın fertilite üzerinde negatif etkiye sahiptir. Sigara kullanımının erkeklerde ise semen kalitesini, sperm üretimini, sperm motilitesi ve morfolojisini olumsuz etkilediği bildirilmektedir (16; 17).

2.1.1.3.2. Beden Kitle İndeksi (BKİ)

Beden kitle endeksinin 30 kilogram/metrekaare (kg/m^2) den fazla olması obezite, 25 kg/m^2 ile 30 kg/m^2 arasında olması fazla kilolu olarak tanımlanmaktadır. Obezite, kadınlarda menstrüel işlev bozuklukları, doğurganlıkta azalma, obstetrik ve neonatal komplikasyonlarda artmış risk ile ilişkilidir (2) .

Türkiye İstatistik Kurumu(TÜİK) 2019 verilerine göre cinsiyet ayrı tutularak bakıldığında; 2019 yılında kadınların %24,8' inin obez ve %30,4'ünün pre-obez, erkeklerin ise %17,3'ünün obez ve %39,7'sinin pre-obez olduğu görülmüştür.

2020 verilerine göre ise Organisation for Economic Co-Operation and Development (Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü, OECD) ülkeleri arasında pre-obez ve obez

nüfus oranı ABD’de %67 ile en yüksek, Güney Kore’de %31 olmak üzere en düşük olup 2016 verilerine göre artış göstermiştir (22; 23). Vücut kitle endeksinin 27 kg/m^2 ’den fazla veya 17 kg/m^2 ’den az olduğu durumların artmış ovulatuvar disfonksiyon ve infertilite sonucu ile ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (24; 25).

Obezitenin fertilite üzerine etkisinin geri dönüşümlü olduğu görülmektedir. Obez subfertil kadınlarda kilo verilmesi ile ovulasyon sıklığında artış ve fertilitede iyileşme gözlenmiştir (26; 27; 28; 29). BKİ değeri $18,5 \text{ kg/m}^2$ ve daha düşük olan kadınlarda hipotalamus kaynaklı amenore ve ovulasyon fonksiyonlarında bozulma görülmektedir. BKİ değeri normal değerlere ulaştığında ise amenore sıklığında azalma ve ovulasyon fonksiyonlarında iyileşme gözlemlenmiştir (30).

2.1.1.3.3. Egzersiz

Yüksek yoğunluklu antrenmanlar kadın fertilitasını negatif etkiye sebep olabilmektedir. Yapılan bir çalışmada beden kitle indeksi 25 kg/m^2 altında olan kadınlarda yüksek yoğunluklu antrenmanlarla gebelik ihtimalinde azalma izlenmektedir (31). Ancak erkek infertilitesine egzersizin bir etkisi olmadığı görülmektedir.

2.2.1.3.4. Kafein

Günlük 250 mg altındaki bir kahve alımının doğurganlık üzerine bir etkisi olmadığı görülmektedir. Ancak 250 miligramın üstünde yapılan kahve tüketimi konsepsiyonu geciktirebilir (32; 33). Erkeklerde kahve alımının azaltılmasının fertilitayı olumlu etkileyeceğine dair veri bulunmamaktadır.

2.2.1.3.5. Alkol

Erkeklerde alkol tüketimi sağlıklı sperm sayısını düşürmekte ve erektil disfonksiyona sebep olabilmektedir. Ağır alkol tüketimi ise kadınlarda fekundite ve fekundabilite oranını düşürmektedir. Hamilelikte alkol alımı sınırlandırılmalıdır. Antenatal dönemde ve konsepsiyon döneminde alkolün miktarı ve yan etkileri konusunda

yeterli çalışma olmadığından güvenli bir alkol kullanım sınırı net bir şekilde ortaya konulamamaktadır.

2.2. İnfertilitenin Değerlendirilmesi

1 yıl süreyle kontrasepsiyon olmaksızın düzenli cinsel birlikteliğe rağmen gebelik olmayan çiftlerde, hem kadın hem de erkek bireylerde araştırma yapılması gereklidir. Kadın yaşı 35 ve üstünde olduğunda ise bu süre 6 aya inmektedir.

İlk başvuruda hem kadın hem erkek bireyler ayrı ayrı anamnezi alınarak değerlendirilmelidir. Her iki bireyin de meslekleri öğrenilmelidir.

Erkek birey için de daha önce çocuğu olup olmadığı; erektil disfonksiyon, ejakülasyon problemi, libidoda azalma öyküsü; spermiyogram yaptırıp yaptırmadığı; jinekomasti varlığı; anabolik steroid kullanım öyküsü; kriptorşidizm öyküsü; geçirilmiş kabakulak enfeksiyonu, cinsel yolla bulaşan enfeksiyon öyküsü; varikosel, hidrosel, inguinal herni cerrahisi geçirip geçirmediği , cinsel perhiz yapıp yapmadığı; diyabetes mellitus, hipertansiyon öyküsü, ilaç kullanımı olup olmadığı sorgulanmalıdır.

Normal spermiogram değerleri WHO 2010 parametrelerine göre aşağıdaki gibidir(Tablo-1). Normal dışı değerler görülmesi durumunda multidisipliner bir yaklaşım benimsenerek üroloji kliniklerinde araştırılması açısından değerlendirme yapılması uygun görülmektedir (34).

Tablo 1 : WHO'ya göre Normal Spermiyogram Değerleri

PARAMETRE	WHO 2010 Cut-Off Değerleri
Semen Hacmi(Ml)	>1,5
Toplam Sperm (10^6 /Ejakulat)	>39
Sperm Konsantrasyonu(10^6 /mL)	>15
Toplam Motilite (A+B) %	>40
Hızlı İleri Hareketli %	>32
Vitalite (Canlı Spermatozoa/%)	>58
Sperm Morfoloji(Normal Form/%)	>4
pH	>7,2
Peroksidaz Pozitif Lökosit (106/Ml)	<1,0

Kadının daha önce herhangi bir şikayetle jinekolojik muayene için başvurup başvurmadığı; pelvik inflamatuvar hastalık veya endometriozis öyküsü olup olmadığı; menstrüel sikluslarının düzenli olup olmadığı; tiroid disfonksiyonu, hirsutizm, insülin direnci öyküsü; akne varlığı, sigara kullanımı, galaktore mevcudiyeti, geçirilmiş cerrahi öyküsü, kemoterapi veya radyoterapi öyküsü, daha önce smear alınıp alınmadığı; alındıysa anormal smear öyküsü olup olmadığı sorgulanmalıdır. Daha önce gebelik öyküsü olup olmadığı, varsa gebeliğin sonucu, tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü varlığı, postpartum veya abort sonrası kanama veya enfeksiyon öyküsü olup olmadığı araştırılmalıdır (Tablo 2).

Tablo 2 : İnfertil Hastalarda Anamnez,

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine fertil Steril 2021

Mevcut konsepsiyon durumu	Kontrasepsiyonsuz ilişki süresi Koitus sıklığı Ovülasyon takibi Partnerin katkısı; oosit veya sperm yeterliliği Cinsel işlev bozukluğu: Erektile disfonksiyon Ejakülasyon bozukluğu Libido kaybı Disparoni Vajinismus Önceki fertilite öyküsü Eski gebeliklerin ve gebelik girişimlerinin öyküsü Kontrasepsiyonsuz ilişki süresi Daha önce fertilite tedavisi alıp almaması	Hastanın gebe kalmaya yönelik bilinçli çabasının olup olmaması Koitus sıklığının zamanla değişken olabilmesi İdrarda LH ölçüm kitinin kullanılıp kullanılmaması Fertilite izlem uygulaması kullanıp kullanmaması Fertil dönemin takibini yapıp yapmaması sorgulanmalıdır
Jinekolojik öykü	Menstrüel öykü Menarş yaşı Adet düzeni, sıklığı, uzunluğu, kanama miktarı Dismenore Moliminal belirtiler Adetler arası kanama Genel jinekolojik öykü Servikal muayene ve tedavi alıp almadığı Kontraseptif kullanımı ve cinsi	

Jinekolojik öykü (devamı)	Cinsel yolla bulaşıcı hastalık veya PID öyküsü Kronik pelvik ağrı veya disparoni Anormal smear sonucu (HPV, PAP-smear)	
Obstetrik Öykü	Toplam gebelik sayısı Biyokimyasal düşük Klinik düşük Odağı bilinmeyen gebelik Ektopik gebelik Terminasyon Ölü doğum Canlı doğum Önceki partnerden gebe kalma öyküsü Fertilite tedavisinin süresi Obstetrik komplikasyonlar Gestasyonel diyabet Hipertansif bozukluklar Preterm doğum Plasental hastalıklar IUGR Konjenital hastalık veya doğum defekti	Endokrin bir hastalık varsa medikal olarak kontrol altında mı? Son hormonal testler normal mi?
Medikal hastalık	Tıbbi ve cerrahi geçmiş öykü Tıbbi hastalıklar: endokrin psikiyatrik, malign, genetik ve otoimmün Tiroid, galaktore ve hirsutizmi de içeren tıbbi geçmiş Hastaneye yatış öyküsü	Kalıtsal hastalık mevcutsa soyağacı çıkarın, genetik taşıyıcılık testi yaptırıp yaptırmadığını öğrenmek gereklidir. Gelişme geriliği

Medikal hastalık (devamı)	Geçmiş cerrahi işlemler İlaçlar ve allerjiler Gonadotoksik ilaç kullanımı öyküsü Radyoterapi kemoterapi öyküsü Şu an kullanılan ilaçlar ve supplementler Bilinen ilaç alerjileri ve reaksiyon şekli	mevcutsa fragil-x açısından değerlendirip değerlendirilmediği sorgulanmalıdır Ailede infertilite veya erken menapoz öyküsü varsa otoimmün veya genetik nedenlerinin araştırılıp araştırılmadığı, nedeni sorgulanmalıdır.
Aile öyküsü	Ailesinde şu durumlardan birinin olup- olmaması Genetik hastalıklar Doğumsal defektler Gelişim geriliği öyküsü Endokrinopatiler İnfertilite öyküsü Erken menapoz öyküsü Tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü Ailesel kanser sendromu	
Sosyal öykü	Meslek ve toksinlere maruziyet Alkol, tütün ve uyuşturucu kullanımı Psikolojik fiziksel ve cinsel travma öyküsü, Cinsel kimlik İrk, etnik köken Diyet ve egzersiz alışkanlıkları	
Erkeğin öyküsü	Fertilite öyküsü Ürolojik öykü	

	Tıbbi ve cerrahi öykü Ekzojen steroid ve takviye ilaç kullanımı Sosyal ve aile öyküsü Cinsel işlev bozukluğu varlığı	
--	---	--

Kadın infertilitesi mevcut ise ayrıntılı anamnez alındıktan sonra fizik muayene ve akabinde overlerin değerlendirilmesi, servikal faktörler, tubal faktörler ve uterusu ait faktörlerin değerlendirilmesi yapılarak infertilite etiyolojisi araştırılır(Tablo-3).

Tablo 3: İnfertil Hastalarda Fizik Muayene

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine fertil Steril 2021

Cilt muayenesi	Polimenore Oligomenore Amenore Hiperandrojenizm belirtileri (örn. hirsutizm, akne, alopesi)	Hirsutizm Akne Akantozis nigrikans Androjenik alopesi	Hiperandrojenizm Tiroid disfonksiyonu Hiperprolaktinemi 21 hidroksilaz eksikliği olan non klasik adrenal hiperplazi
Meme muayenesi	Mastodini Hassasiyet Meme başında akıntı	Meme başında akıntı Memede sebebi bilinen veya bilinmeyen kitleler Meme cildinde değişiklik bulguları	30 yaş üstü hastalarda tanısal mammografi, 30 yaş altı kadınlarda meme usg yapılmalıdır.
Tiroid muayenesi	Anormal tiroid fonksiyonları	Tiroid dokusu nodülerite hassasiyet Servikal lenfadenopati	Hasta tiroidde hızlı büyüme tarif ederse usg'ye başvurulmalıdır Eğer gerekli

			görülürse ince iğne aspirasyon biyopsisine başvurulabilir
Spekulum muayenesi	Disparoni Postkoital kanama	Vajinal ve servikal anormaliler Servikal polipler hassasiyet	
Bimanuel pelvik muayene	Rutin değerlendirilmez	Rektovajinal kitle, nodül, uterin veya ovaryan kitle varlığı	Pelvik ultrason yapılamadığı durumlarda ilk tercih olabilir. Ultrason yapıldığında ise ek bulgu açısından değerlendirilebilir.

2.2.1 OVULATUAR FONKSİYON

Ovulatuvar disfonksiyonu tüm infertil çiftlerin yaklaşık %15'inde saptanır ve kadınlarda infertilitenin %40'ından sorumludur. Genellikle adet düzeni bozuklukları ile kendini gösterir, oligomenore veya amenoreye neden olur (35).

2.2.1.1. OVULASYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ovulasyonun değerlendirilmesi için menstrüel siklus düzeni, moliminal semptomların (ödem, mizaç değişiklikleri, vücut sıcaklığında 0,5°C artış olması, akne artışı, memelerde ağrı ve şişlik) varlığı, mittelschmerz varlığı sorgulanmalıdır.

Menstrüel siklus süresi 3 ile 5 hafta arasında olan, kanama miktarı mensten mense çok değişiklik göstermeyen anormal uterin kanama öyküsü olmayan hastalarda ovulasyon fonksiyonunun genelde normal olduğu düşünülmektedir.

Anovulasyon düşünüldüğünde ayırıcı tanı için siklusun 3. günü kanda FSH, E2, TSH, PRL seviyelerine bakılarak ayrıntılı değerlendirme yapılabilir (36).

Ovulasyonun değerlendirilmesinde midluteal faz progesteron ölçümü, üriner LH takibi, transvajinal USG ve endometrial biyopsiye başvurulması da mümkündür.

Ovulasyonun tespiti için şu yöntemler kullanılmaktadır:

2.2.1.1.1. Bifazik vücut sıcaklığı Ölçümü

Anovulatuvar kadınlarda monofazik vücut sıcaklığı izlenirken, ovulatuvar kadınlarda ovulasyon sonrası progesteronun artış etkisiyle LH pikini takip eden ilk 7-10 günlük süre içerisinde vücut sıcaklığında 0,5°C artış olur.

2.2.1.1.2. Luteal Faz Progesteron Ölçümü

Midluteal fazda serum progesteron değerinin 3 ng/ml'den fazla olması ovulasyon için diagnostiktir. Midluteal ve geç luteal fazda progesteron seviyeleri, LH sekresyonuna göre pulsasyon gösterir. Buna rağmen klinik pratikte tek değer serum progesteron ölçümü yeterlidir.

2.2.1.1.3. İdrarda LH Kiti

Fertiliteye oldukça faydası olan bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Serum LH ve idrar LH seviyelerinin sabah ilk idrarda korele sonuç vermesi prensibine dayanır. Kişi sabah ilk idrarında veya gün ortası LH kiti testi yaparak LH piki ve takip eden 1 gün koit gerçekleştirerek fertilite ihtimalini artırabilmektedir. Olası yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçların önüne geçmek için midluteal progesteron ölçümü ile desteklenebilir.

2.2.1.1.4. Transvajinal Ultrason

Transvajinal ultrasonla adet dönemi sonrası follikül büyümesini takiben 4-6 mm olan folliküllerin çapının, 20 mm çapına dek izlenmesi ve ardından ani kollapsı ve

kollapsı ile eş zamanlı douglasta sıvı izlenmesi, sonrasında korpus luteuma benzer eko içeren görüntünün izlenmesi ovulasyonun işaretleridir.

2.2.1.1.5. Endometrial Biyopsi

Girişimsel bir işlem olması nedeniyle klinik pratikte ovulasyon tespiti için kullanımı geride bırakılmıştır. Biyopsi alınarak endometrium yüzeyinde luteal faz ile değişen protein ekspresyonu ve reseptivitenin değişiminin saptanması, progesteron etkisindeki endometriumun sekretuvar özellik kazanması ilkesine dayanır.

2.2.1.1.6. Hormonal Testler

Oligomenore veya amenore düşünülen hastalarda hormonal testlerden yardım alınmalıdır. Serum TSH, altta yatan tiroid disfonksiyonuna bağlı infertiliteyi araştırmak için ölçülmelidir. Bir neden aramak zorunludur. Galaktore, amenore ve oligomenore görüldüğü durumlarda ise prolaktin ölçümü endikedir. Amenoresi olan kadınlarda, serum FSH ve estradiol ölçümleri, over rezervinde azalma (yüksek FSH, düşük estradiol) ile hipotalamik amenoreyi (düşük veya normal FSH, düşük estradiol) ayırt etmek için bakılabilmektedir. Serum antimüllerian hormonu (AMH), FSH ve estradiol ile karşılaştırıldığında klinik olarak anlamlı ek bilgi sağlamasa da, amenoreyi değerlendirmek için de kullanılabilir (37). Oligomenore veya anovulasyon düşünüldüğünde hasta polikistik over sendromu (PCOS) açısından değerlendirilip, hiperandrojenizm mevcutsa adrenal hiperplazi açısından da ayrıntılı inceleme yapılmalıdır (38).

Tablo 4: WHO' ya göre Anovulasyonun Sınıflandırılması

WHO'ya göre anovulasyon sınıflaması şu şekildedir:

Sınıf 1: Hipogonadotropik Hipogonadal Anovülasyon	FSH düşük veya normalken, estradiol seviyeleri düşüktür Hipotalamustan GnRH salgılanmasında bozukluk veya hipofizin GnRH salgısına cevapsızlığı söz konusudur
Sınıf 2: Normogonadotropik Normoestrojenik Anovülasyon	Normal miktarda gonadotropin ve östrojen salgılanır. Bununla birlikte, döngünün foliküler fazı sırasında FSH salgılanması normalin altındadır. Bu grup polikistik over sendromu (PCOS)tanılı kadınları içerir. Oligomenoreik olanlarda zaman zaman ovülasyon görülebilir
Sınıf 3: Hipergonadotropik Hipoestrojenik Anovülasyon	Prematür Ovaryan Yetmezlik (POF) Ve Rezistan Over Sendromu (Savage Sendromu)
Hiperprolaktinematik Anovulasyon	Hiperprolaktinemi gonadotropini ve dolayısıyla östrojen salgılanmasını inhibe eder; düzenli anovulatuvar siklusları olabilir, ancak çoğunda oligomenore veya amenore vardır. Serum gonadotropin konsantrasyonları genellikle normaldir.

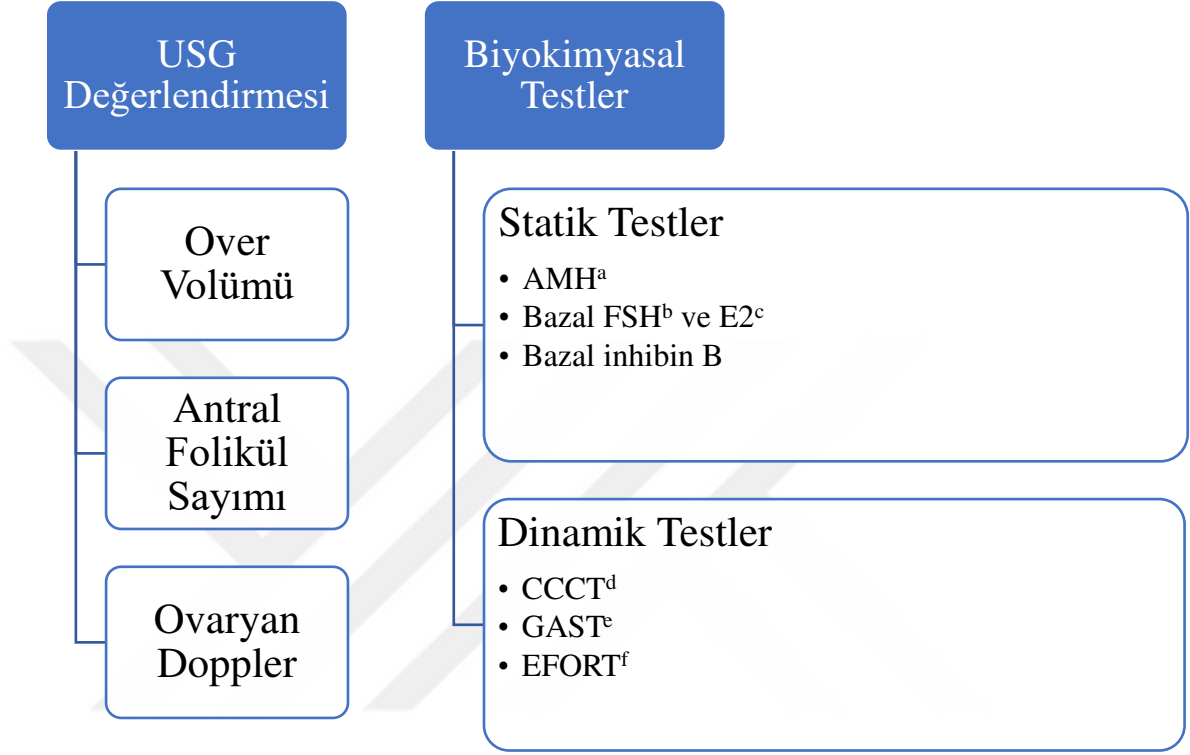
Azalmış over rezervi olan kadınlarda, aynı yaştaki kadınlara göre spontan gebe kalma ve ovülasyon indüksiyonuna cevap verme olasılığı azalmıştır (39). Bu durumda oosit sayısı ve kalitesinde azalma olup, fekundite azalmaktadır.

2.2.1.2 OVER REZERV TESTLERİ

Over rezerv testleri aşağıda belirtilen hasta gruplarına yapılmalıdır (40) (Tablo-5).

Tablo 5: Over Rezerv Testi Yapılması Gereken Hasta Grupları

1- Kemoterapi ve radyoterapi öyküsü olan kadınlarda
2- Ailesinde erken menapoz öyküsü olan kadınlarda
3- Geçirilmiş ovaryan cerrahi öyküsü olan kadınlarda
4- 35 yaş üstü kadınlarda
5- Açıklanamayan infertilitesi olan kadınlarda
6- Daha önce ovülasyon indüksiyonuna yanıtı yetersiz olan kadınlarda
7- Sigara kullanan kadınlarda



Şekil 2: Over Rezerv Testleri

AMH^a: Antimüllerian Hormon, FSH^b: Follikül Stimulan Hormon , E2^c: östradiol, CCCT^d: Klomen Sitrat Challenge Testi, GAST^e: GnRH Agonist Stimülasyon Testi, EFORT^f: Ekzojen FSH Ovaryan Rezerv Testi

2.2.1.2.1.STATİK TESTLER

2.2.1.2.1.1.Bazal FSH

Menstrüel siklusun 2, 3 ve 4 günleri arasında bakılan FSH seviyeleri ovaryan rezervi tespit etmek için kullanılan en yaygın testtir. Ancak siklusun 2 ve 4 günü arasında bakılmadığında farklılıklar gösterebilir. İstenilen günler arasında bakılan FSH'nin 10 uluslararası ünitenin (IU) üzerinde olduğu hastalarda yardımcı üreme tekniklerine yetersiz over yanıtı açısından spesifitesi %83'ün üzerindedir (41) .

2.2.1.2.1.2. Bazal Serum Estradiol

Bazal FSH değeri ile birlikte değerlendirilir. Yüksek estradiol seviyeleri premenopozal dönemde FSH'yi salgılayarak baskılayarak düşük over rezervini gizleyebilir

2.2.1.2.1.3. Bazal Serum İnhibin B

Granüloza ve teka hücrelerinden salgılanır FSH' yi baskılar, düşük over rezervi düşünüldüğünde bile rutin kullanılmaz.

2.2.1.2.1.4. Antimüllerien Hormon

Serum AMH 'nin siklusun gününden bağımsız olarak değerlendirilmesi en büyük avantajıdır. Gonadotropin salgısına bağımlı olmaksızın küçük preantral ve erken antral foliküllerin granüloza hücrelerinden salınır. Yaş ile birlikte folikül havuzunda azalma olması ile seviyeleri düşer, klimakteryumda ölçülemeyecek seviyelere iner.

Yardımcı üreme teknikleri kullanıldığında tedaviye yanıt ile AMH seviyesi orantılıdır. AMH'nin yüksek olduğu durumlarda ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) riski artarken, düşük olduğu durumlar yardımcı üreme tekniklerine yetersiz over cevabı ile beraberdir.

2.2.1.2.2. DİNAMİK TESTLER

2.2.1.2.2.1. Klomen Sitrat Challenge Testi (CCCT)

Menstrüel döngünün 3 günü, FSH ve E2 ölçülür; takiben 5 ile 9 günler arası 100 mg klomen sitrat 5 gün boyunca kullanılır. 10. gün FSH testi tekrarlanır, düşük over

rezervi olan hastalarda FSH değerleri daha yüksek tespit edilir. Rutinde kullanımı AMH ve Antral follikül sayımı kullanımına göre çok daha azdır.

2.2.1.2.2.2. Ekzojen FSH Ovaryan Rezerv Testi (EFORT)

Menstrüel döngünün 3 günü, 300 ünite subkutan FSH uygulamasından bir gün sonra E2 ve İnhinin B bakılır. Düşük over rezervi varsa stradiolde artış görece az olur.

2.2.1.2.2.3. GnRH Agonist Stimülasyon Testi (GAST)

Menstrüel döngünün 2 veya 3 gününde lprolit asetat 1 miligram subkutan uygulanır. Bir gün sonra E2, FSH, LH ve inhibin B bakılır. Azalmış over rezervi durumunda stradiolde artış görece az olur.

2.2.1.2.3. ULTRASONOGRAFİK TESTLER

2.2.1.2.3.1. Ovaryan kanlanma

Erken foliküler fazla düşük pulsatilite indeksi over rezervinin yeterli olduğu anlamına gelir, ancak kullanımı sınırlı olup rutin değerlendirmede kullanılmaz.

2.2.1.2.3.2. Over Hacmi

Over hacminin 3 mililitreden daha az, çapının da 2 cm'den daha az olması yardımcı üreme tekniklerine cevabın az olacağının göstergesidir.

2.2.1.2.3.3. Antral Folikül Sayısı

Menstrüel döngünün 2. , 3. ve 4. günleri arasında transvajinal ultrason ile tespit edilen antral folikül sayısı toplamıdır. Oosit kalitesi ve fekundabilite hakkında bir

bilgi vermez. Antral folikül sayısının 7'nin altında olduğu durumlarda yardımcı üreme tekniklerine cevap azdır.

2.2.2.SERVİKAL FAKTÖRLER

İnfertil kadın muayenesinde serviks muayenesi önemlidir. Servisit saptanması veya stenoz benzeri servikal anomali olması durumunda gereken tedaviler yapılmalıdır. Önceki cerrahi işlem geçirip geçirmediği de dikkate alınmalıdır. Servikal mukustaki veya sperm ve servikal mukus üretimindeki patolojiler nadiren tek başına infertiliteye sebep olur. Postkoital test servikal faktöre bağlı infertilite araştırmasında kullanılan, subjektif olduğu için de kullanımı sınırlı olan geleneksel bir testtir. Bu test ovulasyondan hemen önce alınan servikal sürüntü ile koitus sonrası alınan servikal sürüntüde hareketli sperm sayısının mevcudiyetinin karşılaştırılması ilkesine dayanır. Prediktif değeri ve klinik kullanımı sınırlıdır.

2.2.3TUBAL FAKTÖR

İnfertil çiftlerde infertilitenin kadına ait sebeplerinin %20'sini oluşturur. İnfertilite araştırması yapılırken tubal faktör dışlanmalı ve tubal açıklık konusunda emin olunmalıdır.

Tubal açıklığın araştırılmasında ilk etapta histerosalpingografi (HSG) ve histerokontrast sonografi ve sonrasında laparoskopi kullanılabilir.

HSG uterin kalite şekli hakkında da bilgi verir, tubal oklüzyonlar hakkında fikir verirken ayrıca tubalardan geçişin gecikmesi ile de tubal fimozis, salfenjit veya peritubal adezyon olabileceği konusunda bizi yönlendirebilir. Bunların yanı sıra ,spazma bağlı yanlış pozitiflik ile yanlış proksimal oklüzyon tanısı konulabilir. HSG peritoneal çevreyi değiştirerek fekundabiliteye arttırırken, ağırlı bir işlem olması ve floroskopi ihtiyacı olması da HSG'nin dezavantajıdır.

Ayrıca tubal açıklık tayininde kullanılabilen histerokontrast sonografi denen bir yöntem de mevcuttur. Endometrial kaviteye sıvı verilerek, bu sıvının geçişi ultrason eşliğinde izlenir ve sonrasında douglasta sıvı olup olmadığı izlenir. HSG'ye göre daha kolay uygulanması, daha az ağrılı olması, ofis şartlarında yapılabilmesi ve aynı zamanda skopiye ihtiyaç duymaması yönünden avantajlıdır.

Laparoskopi gibi ek tanısal işlemleri laparoskopi diğer bir tanısal işlem olup HSG'ye göre peritoneal adezyonları, endometriozis varlığını, varsa pelvik patolojileri daha yüksek doğrulukla göstermesi ve işlem esnasında tedaviyi de içeren işlemler yapılabilmesi sebebiyle avantajları mevcuttur. Ayrıca laparoskopi esnasında kromopertubasyon yapılarak tubal açıklığın görülerek test edilebilmesi de mümkündür.

ABD'de klamidyia antikör testi (chlamidia antibody test, CAT) nadiren kullanılan bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Chlamidia trachomatis enfeksiyonu ile tubal oklüzyon olabilmektedir. Bu testin pozitif prediktif değeri %60 olup negatif prediktif değeri %80-90'dır. Dolayısıyla CAT testi pozitif olan hastalarda ek değerlendirmeler gerekirken, CAT testi negatif olması distal tubal oklüzyon olmadığını destekler (42) .

2.2.4.UTERİN FAKTÖRLER

Uterin anomaliler infertilite amacıyla başvuran kadınların %16.2' sinde saptanır. En yaygın olarak polipler %13, submuköz myomlar %2.8, intrauterin adhezyonlar %0.3 oranında görülmektedir (43).

2.2.4.1. MÜLLERİYAN ANOMALİ

Müllerian anomaliler fekundite ve fekundabiliteye etkilemektedir. Tekrarlayan gebelik kaybı, preterm eylem, prezentasyon anomalileri ve intrauterin gelişme geriliği prevalansı normal çiftlere göre daha yüksektir. Müllerian anomaliler ultrasonografi, HSG, histerokontrast grafi ile saptanabilirken, ileri inceleme olarak 3 boyutlu ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve kombine

laparoskopi histeroskopi ile de tespiti mümkündür. Arkuat uterus en sık görülen müllerian anomalidir, cerrahi önerilmemektedir.

Uterin septum ise ikinci en rastlanan müllerian anomali olup HSG ile tespit edilirse didelfis uterus ile ayrımını yapmak için ileri tetkikler gerekir; çünkü didelfis uterus cerrahi olarak tedaviye gerek duyulmayan bir anomali olmakla birlikte, septat uterus mevcutsa infertilite ve tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olan hastalarda cerrahi septum rezeksiyonu yapılmalıdır.

Unikorn, didelfis ve bikornuat uterusu cerrahinin bilinen hiçbir faydası yoktur. Ancak rudimenter horn saptanan hastaların uteruslarında, horn kısmına yerleşmiş gebelik mevcut olduğunda, gebelik sürecinde oluşabilecek hayatı tehdit eden bir rüptür ihtimaline karşı, gestasyonel kesenin ekstripsasyonu ve ipsilateral salfenjektomi yapılmalıdır.

2.2.4.2. LEİOMYOM

Reproduktif dönemde her beş kadından ikisinde leiomyom görülmekte ve yaşla prevalans artmaktadır. Myomun fertilitate etkisinde boyutu ve lokalizasyonu önemli faktörlerdir.

Subseröz myomların fertilitate olumsuz bir etkisi olduğuna dair kanıt yoktur, ancak submuköz myomlarda ise fertilitate olumsuz etkilenir, bu sebeple histeroskopik myomektomi yapılması uygun görülmektedir. Özellikle 4 cm'den büyük olan intramural myom mevcutsa fertilitenin kavite distorsiyonu nedeniyle etkilendiği bilinmektedir. Gelişmekte olan mevcut bir gebelik durumu söz konusuysa myomun plasenta yerleşim anomalisine sebep olabileceği, bası etkisi yapılabileceği ve kan akımını bozabileceği unutulmamalıdır. İleri haftalarda ise intrauterin gelişme geriliği, artmış uterin kontraktilite, preterm eylem, plasenta dekolmanı, malprezentasyonu sebep olabileceği bilinmektedir.

2.2.4.3. ENDOMETRİAL POLİP

Endometrial polip en sık görülen yapısal uterin patolojidir. Yaş ile birlikte ve obezite durumunda sıklıkları artmaktadır. Ultrasonografi ve HSG ile teşhis edilebilir. Histeroskopi eş zamanlı teşhis ve tedavide altın standarttır. Endometrial polipler endometriumun reseptivitesini değiştirerek infertiliteye sebep olabilmektedir. Ayrıca abort riskinin de 3 kata kadar arttığı bilinmektedir (44). İnfertil hastalarda polip varlığında, polipektominin abort ihtimalini, biyokimyasal gebelik ihtimalini azaltması ve infertilite tedavisinde gereksiz maliyetin önüne geçmesi açısından düşünüldüğünde cerrahi rezeksiyonun planlanması uygun görülmektedir (45). Kronik endometritte ise anti-apoptotik sitokinlerin üretilmesi ile anormal endometrial proliferasyonu, endometriyal mikropolip ve muhtemelen makropoliplerin oluşumu ile indüklenmektedir (46).

2.2.4.4. ADENOMYOZİS

Adenomyozis myometrium içinde endometrial gland ve stromanın heterotopik olarak yerleşmiş olma durumu ve bu heterotopik alanın etrafında myometrial kaslarda hiperplazi gelişmesi durumudur. Yaş ilerledikçe görülme sıklığı da artmaktadır.

Adenomyozisin implantasyonu olumsuz etkileyerek infertiliteye sebep olabileceği düşünülmektedir. Tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olan hastalarda yardımcı üreme tekniklerinin başarısız olduğu hastalarda adenomyozisin tedavi edilmesine uygun görülmektedir cerrahi veya konservatif yöntemler kullanılabilir. Konservatif yöntem olarak GnRH analoglarının kullanılabilmesi mümkündür. Cerrahi olarak da lokalize adenomyotik odakların eksizyonu tavsiye edilmektedir (47).

2.2.4.5. İNTRAUTERİN ADHEZYONLAR

Endometrial küretaj, sezaryen ve myomektomi operasyonları sonrası intrauterin adezyonlar görülebilmektedir. Fekundite ve fekundabiliteyi bozduğu için adhezyolizis yapılmalıdır. Adhezyolizis yapılırken koterizasyon yerine keskin

diseksiyon kullanımı ve sonrasında östrojen preparatları, intrauterin balon, stent ve anti-adheziv jel kullanımı önerilmektedir (48; 49) .

2.2.5 PERİTONEAL FAKTÖRLER

Endometriozis ve pelvik adezyonlar infertiliteye sebep olan peritoneal faktörlerdir. Açıklanamayan infertilitesi olan hastalarda peritoneal faktörler de değerlendirilmelidir. Transvajinal ultrasonografi, endometrioma gibi üreme sağlığını bozabilecek başka türlü pelvik patolojileri gösterebilir (50). Laparoskopi pelvik anatomiye değerlendirerek peritoneal faktörleri saptayabileceğini spesifik tek testtir. Bununla birlikte minimal endometriozis durumunun infertiliteye etkisi düşüktür. (51; 52). Ciddi peritoneal adneksiyel adhezyonları olan, pelvik cerrahi ve PID öyküsü olan, anormal HSG sonucu olan hastalarda laparoskopi önerilirken, şiddetli pelvik ağrı gibi özgün semptomları olmayan diğer grup hastalarda rutinde kullanımı önerilmemektedir.

2.3. KRONİK ENDOMETRİT

2.3.1. KRONİK ENDOMETRİT TANIMI

Endometrit endometriumun inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalığı olup histopatolojik olarak 2 'ye ayrılmaktadır:

1: Akut endometrit, endometriyal yüzeyel epitelde, gland lümeninde ve uterus kavitesinde mikro abse oluşumu ve nötrofil invazyonu ile karakterizedir. Randomize kontrollü çalışmaların sonuçları, akut endometritin azalmış gebelik veya yüksek infertilite ile ilişkili olmadığını göstermiştir (53).

2-Kronik endometrit (KE), yüzeysel endometriyumda ödematöz değişiklikler, yüksek stromal hücre dansitesi, epitel ve stroma arasında matürasyon uyumsuzluğu ve endometriyal stromal plazma hücreleri ile infiltre edilmesi ile karakterize, endometriyal tabakanın kronik inflamatuvar hastalığıdır.

Kronik endometrit ultrasonografik bir bulgu vermediğinden ultrason muayenesi ile teşhis edilmesi mümkün değildir. Çoğu durumda kronik endometrit asemptomatik seyrederken; akıntı, pelvik ağrı, cinsel ilişkide ağrı, metroraji gibi semptomlar da gösterebilir. Bu sebeplerle genelde diğer jinekolojik yakınmalar ile gidildiğinde insidental olarak tespit edilir (54).

2.3.2. Kronik Endometrit ve Azalmış Reprodüksiyon

Premenopozal kadınlarda KE prevalansı %8 ile %72 arasında değişmektedir. Sonuçların bu kadar geniş bir aralığa yayılmış olmasının sebebi kohorta dahil olan bazı çalışmalarda konvansiyonel hematoksilin&eosin (H&E) boyasının kullanılmasıdır. CD138 immünohistokimyasal inceleme ile yapılan 1551 kadın endometrial biyopsisi üzerinde yapılan çalışmada KE prevalansı %24,4 olarak bildirilmiştir (55).

Son birkaç dekat boyunca KE, üreme sorunlarıyla potansiyel ilişkisi nedeniyle bilim adamları ve fertilité merkezleri arasında büyük ilgi görmüştür. Özellikle, birçok çalışma, açıklanamayan infertilite (% 40,7-55,7), tekrarlayan IVF başarısızlıkları (% 13,95-7,55) ve tekrarlayan erken gebelik kaybı (% 42,9-56) yaşayan kadınlarda KE'nin oldukça yaygın olduğunu bulmuştur. Önemli olarak, KE'nin yeterli tedavisi, KE'li kadınlarda endometrial histolojinin tamamen normalleşmesine ve fertilité fonksiyonunun restorasyonuna yol açabilir (56).

KE ile infertilite arasında bir bağlantı olduğu düşündürmektedir. Sebebi bilinmeyen infertilite tanılı hastaların %28'inde, tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan hastaların %14-41'inde ve tekrarlayan gebelik kaybı hastaların %8-28'inde KE tanısı konulmaktadır (53).

2.3.3.KRONİK ENDOMETRİTİN PATOFİZYOLOJİSİ

Kronik endometritin patogenezi, endometrial mikrobiyomun kalitatif ve kantitatif değişimi ile, başta gram-negatif ve hücre içi bakteriler olmak üzere farklı mikroorganizma türlerinin anormal proliferasyonu ile ilişkili görünmektedir (57).

Kronik endometrit inflamasyonla karakterize bir hastalık olarak histolojik bulguları tanımlanmış olsa da patofizyolojik yollar net olarak belirlenmemiştir.

Kronik endometritin olası patofizyolojisinde, endometriumun mikrobiyal bir enfeksiyonu ve sonrasında endometriumda oluşan immün yanıt ve akabinde pro-inflamatuvar mediatörlerin anormal ekspresyonu ile indüklenmesi söz konusudur. Bu pro-inflamatuvar moleküller ise kan sirkülasyonundaki B lenfositlerin endometrial stromaya göç etmesine neden olan bir mikro çevreye sebep olur. Bu göç eden B lenfositleri stromada endometrial stromal plazma hücrelerine diferansiye olur ve sonucunda mukozal antikorların artışına, implantasyonu olumsuz etkileyen sitokinlerin salınımına, adezyon moleküllerinin düzeyinde bozulmalara sebep olarak, embriyo implantasyonuna olumsuz etkilenmesiyle sonuçlanır (58).

2.3.3.1. KRONİK ENDOMETRİT VE ENFEKSİYÖZ ETKENLER

Normal koşullarda intrauterin kavite steril değildir. Başka laktobasiller olmak üzere birçok konakçı mikroorganizma mevcuttur. Ancak bu mikroorganizmaların bulunması kronik endometrit oluşumunda patojenik rol oynamazlar.

Cicinelli ve arkadaşları yaptığı çalışmada (57) endometrial vajinal örnekler ve histeroskopik bulgular göz önünde bulundurularak ve histolojik değerlendirmeler yapılmış; KE'nin mikrobiyolojik temelini değerlendirmişlerdir. KE'de endometriumda yaygın bakteri prevalansı görülmüştür. Özellikle vakaların %27,9'unda streptokoklar ve %25,5'inde bağırsak flora etkenleri (*Enterococcus faecalis* ve *Escherichia coli*) saptanmıştır. Vakaların %10,0'unda *Ureaplasma urealyticum* ve sadece %2,7'sinde *Chlamydia* tespit edilmiştir. Aynı çalışmada KE'li kadınların endometriyal, vajinal ve endoservikal kültürler, etiyolojik patojen ile uyum yüzdesini araştırmak için karşılaştırılmıştır. *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *E. faecalis* ve *U. urealyticum* için istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Vajinal örneklerde endometriyal örneklere göre daha yaygın bakteri prevalansı görülmüştür.

Endometrial kültürlerle endoservikal kültürlerin uyumu da çok düşük bulunmuştur. Ancak endometrial kültürlerinde *Staphylococcus* üremesi olan hastalarda vajinal kültürlerde bir üreme bulunmamıştır. *Chlamydia*'da ise endometriyal kültür ile endoservikal kültür arasında %100 uyum vardır. *Ureaplasma* ve maya varlığı teyit edilmiş olan hastalarda vajinal kültürlerde de benzer üreme görülmüştür. Histolojik olarak KE tanılı hastaların %10'unda endometrial kültürlerde üreme olmamıştır. Bu durum kültürde üremeyen mikroorganizmaların, virüslerin ve otoimmün sebeplerin varlığıyla açıklanabilir (57).

Moreno'nun 2018'deki çalışmasında özellikle, streptokoklar (%47) en çok tespit edilen bakteriydi, bunu enterokoklar (%15), *E. coli* (%12), *K. pneumoniae* (%5), *staphylococcus* (%3) ve *Mycoplasma hominis* (%2) izlenmiştir (59). Bu sonuçlar, önceki sonuçlar benzer olarak streptokok yaygınlığını göstermiştir. Numunelerin %7'sinde *G. vaginalis* tespit edilmiş ve *C. trachomatis* ve *N. Gonorrhoeae* saptanamamıştır, bu da kronik endometritte cinsel yola bulaşan hastalıkların sınırlı rol oynadığı fikrini desteklemektedir (59).

Liu, PCR ile olası implantasyon için en uygun dönem olan LH pikinden (midluteal faz) sonraki 7. günde KE mikrobiyomunu incelemiştir (60). Ana bulgu olarak, KE'de endometriyal kaviteden yapılan PCR testlerinde *Lactobacillus* türlerinin ise varlığının normale kıyasla oran olarak azalmış olduğu bulunmuştur. Ayrıca *Gardnerella*, *Anaerococcus*, *Finegoldia* ve *Staphylococcus* türlerinin görüldüğü gösterilmiştir. Bu mikroorganizmaların erken doğum ve bakteriyel vajinozis ile ilişkili olduğu da bildirilmektedir. *Lactobacillus* türlerinin de hidrojen peroksit ve laktik asit üreterek diğer bakterilerin çoğalmasını inhibe ettiği bilinmektedir. Bu nedenle *Lactobacillus*, tehlikeli mikroorganizmalara karşı koruyucu etkisinin azalması mikrobiyomun bozulmasına ve kronik endometrite sebep olan patojenlerin artıp potansiyel uterin hasara yol açmasına sebep olur (61).

2.3.3.2. Kronik Endometrit ve Otoimmünite

Kronik endometrit tanısı alan hastaların çoğunda endometrial kültürler ve PCR testleri pozitif sonuç vermekle birlikte, negatif sonuçlandığı durumlar da mevcuttur. Otoimmün hastalıklarda da hedef organlarda plazma hücrelerinin tespit edildiği bilinmektedir. Herhangi bir mikroorganizma tespit edilemeyen, kültürlerde üreme olmadığı durumlarda, kronik endometritin otoimmün bir süreç olabileceği hipotezine dayanılarak yapılan bir çalışmada, kronik endometrit tanılı infertil kadınlar ve kronik endometrit tanısı olmayan infertil kadınlar karşılaştırılmış; immünglobulinler, anti nükleer antikorlar, antifosfolipid antikorlar ve antitiroid antikorların seviyelerinde her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (62).

HAV, HBV ve HCV, hem siroza hem de karaciğer hepatosellüler karsinoma yol açabildiği bilinen kronik hepatit sebeplerindendir. *Human herpesvirus 1 (HHV-1)*, *Cytomegalovirus (CMV)* ve *Human herpesvirus 2 (HHV 2)* gibi viral enfeksiyonlar Alzheimer hastalığı ile bağlantılıdır. Bu nedenle, ekstra corporeal bir yolla bulaşan bir hastalığın herhangi bir organda inflamatuvar bir durum yaratabilmesi mümkündür. İnflamasyon oluşumunda, enfeksiyon ilk basamak olup, mikroorganizmaların ürünleri interlökin-1 β (IL-1 β), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktör- α (TNF - α) , toll benzeri reseptörler (TLR'ler), IL-1 reseptörü (IL-1R), IL-6 reseptörü (IL-6R) ve TNF reseptörü (TNFR) gibi inflamasyon uyaranları arasındaki etkileşim aracılık eder. Lipopolisakkaritler, gram negatif bakterilerin dış membranlarının ana bileşenidir ve bunların konakçı hücrelerinde eksprese edilen TLR-4' e bağlanır. Bu nedenle gram negatif bakterilerden elde edilen lipopolisakkaritler, kronik endometritin tetikleyicisi ve aracısı olabilir.

2.3.4. KRONİK ENDOMETRİT VE FERTİLİTEYE ETKİSİ

2.3.4.1. KRONİK ENDOMETRİT VE İMPLANTASYONA ETKİSİ

İmplantasyon 3 adımda gerçekleşir: Apozisyon, Adezyon ve İnvazyon. Normal menstrüasyon sikluslarında zigot, fallopi tüpünden geçer, morula'ya dönüşür, zigot oluşumundan yaklaşık 3 gün sonra morula uterin kaviteye gider; daha sonra bir blastokist haline dönüşür. Blastokist plasenta dahil olmak üzere ekstraembriyonik yapıları oluşturan hücre kitlesini içerir. İntrauterin 3 gün içerisinde embriyo zona

pellucidadan çıkar ve implantasyonu hazırlanmak için trofoblastları oluşturur . Yardımcı üreme teknikleri veya in-vitro fertilizasyon kullanılan hastalarda blastokist yardımcı ya da yarımsız bir şekilde intrauterin kaliteye yerleştirilebilir (63; 64).

2.3.4.1.1. APOZİSYON

Apozisyon, blastokistin uygun kutbuna göre endometriuma yönelmesine ve yüzeydeki epitele zayıf bir şekilde pinopodlar sayesinde yapışmasını içerir, bu yönelime kemokinlerin sebep olduğu düşünülmektedir (64).

2.3.4.1.2. ADEZYON

Pinopodların gelişimi progesteron, İntegrin $\alpha V/\beta 3$, ve lösemi inhibitör faktör ile up regule edilip, midluteal fazda gerçekleşir. Blastik trofoektodermi ile endometrium arasında ilk etkileşim iletişim yollarını tetikler. İntegrin $\alpha V/\beta 3$ ve L-selectin sayesinde blastokistin endometrium arasındaki ilişki güçlü bir bağlantıya dönüşmesiyle adezyon gerçekleşir (65; 66). İntegrinler ekstrasellüler matrix ve intraselüler etkileşimlerde etkili olan hücre zarı glikoproteinlerinin bir ailesidir ve birleşerek adezyon bölgelerini oluştururlar.

Embriyonik İL-1, İntegrin $\alpha V/\beta 3$ 'ün endometriumda up regülasyonunu sağlarken trofoblastlar tarafından üretilen L-selectin anne endometriumu üzerindeki bezler ile etkileşime geçerek adezyonu indükler (67; 68).

2.3.4.1.3. İNVAZYON

İnvazyon sırasında ise blastokist endometrium epitelinin iç tabakalarına nüfuz eder ve desidüal stromayı invaze eder, bu esnada paternal kaynaklı antijenler de embriyoda eksprese edildiği için maternal immüntolerans gereklidir (63). Luteal dönemde endometrial desiduada makrofajlar, dendritik hücreler ve uterin natural killer (uNK) hücreler dahil olmak üzere doğuştan gelen immün hücreler bulunmaktadır. Bu hücreler immüniteyi regüle eder trofoblast invazyonunu kolaylaştırır. Edinilmiş immünite hücreleri ise T hücreleri aracılığı ile etki ederler.

CD-4 pozitif T hücreleri maternal vasküler değişimleri destekler, aşırı immün cevabı inhibe eder. Ayrıca embriyodan invazyona yardımcı trofoblastlar tarafından *HLA-G* eksprese edilerek invazyon desteklenir. *HLA-G* lokal immünsupresan olarak görev alır ve trofoblastik kemokinlerin salgılanmasını düzenler.

Apoptoz, menstrüel siklus esnasında ve gebeliğin erken evrelerinde homeostazın korunmasında önemli bir fizyolojik mekanizmadır. KE, hem *BCL-2* hem de *BAX* genlerini upregüle eder. KE'li kadınlarda değişen anti-pro-apoptotik faktör oranı, blastokist implantasyonu ve plasental gelişim sırasında gebelik aracılı doku remodellingini etkileyebilir. Ayrıca anti-apoptotik etki, KE'li kadınlarda gözlenen anormal endometrial proliferasyonu, endometriyal mikropoliplerin ve muhtemelen makropoliplerin oluşumuna sebep olur .

IL-11, desidüalizasyonda anahtar rol oynayan sitokindir, progesteronun indüklediği endometrial stromal hücrelerinin desidüalizasyonuna etki eder, endometriyal vaskülarizasyonu anjiyogenezi tetikleyerek veya maternal damar yapısının remodellingini uyararak katkıda bulunur (69). Kronik endometritte IL-11'in down regüle edilmesiyle implantasyon olumsuz etkilenmektedir.

Kronik endometritte desidüalizasyon sırasında ekspresyonu normalde trofoblast invazyonunu düzenleyen sitokinler down regüle olur (70). Normalde invazyon esnasında upregüle olması gereken IGFBP-1'in down regüle olmasıyla embriyo ile desidua arasındaki regülasyon bozulmaktadır (71).

Selektin-E normalde patolojik olmayan endometriyumun mikrovasküler yatağında bulunmayan bir yüzey adezyon molekülüdür. Özellikle selektin E ekspresyonu, IL1 β , TNF- α ve lipopolisakkaritler tarafından uyarılır (72). KE'de endometriyal mikro vasküler endotelde selektin-E ekspresyonu artar. Bununla birlikte, selektin-E'nin, desidüal spiral arterioller içindeki trofoblast göçünde rolü vardır. Bu nedenle, başarılı implantasyon için selektin-E ve diğer selektinler (L veya P) arasında bir dengenin gereklidir. Bu sebeple KE'de selektin-E'nin aşırı ekspresyonunun trofoblast invazyonunu bozmaktadır (73).

2.3.4.2. Kronik Endometritte Endometrial Reseptivite ve İmplantasyon

Embriyo implantasyonu karmaşık bir endometrial konstrüksiyon sürecidir. Blastokist ile reseptif endometrium bir etkileşim başlatır. Bu etkileşim sayesinde trofoblastik hücreler endometrial epitele bağlanır ve blastokist endometrial stromal ekstraselüler matriks ve endometrial bazal laminaya tutunur. Bu esnada progesterona bağımlı olarak gerçekleşen endometrial desidüalizasyon, endometrial stromal hücrelerin farklılaşma sürecidir ve implantasyon için gereklidir. Endometrial desidüalizasyon sadece implantasyon durumunda gerçekleşir ve implantasyon dengesini bozan herhangi bir durumda fertilité bozulabilir. Mikrobiyal enfeksiyonlar endometriumda inflamatuvar yolları, değişmiş lökosit popülasyonu ve kemokin yanıtları değiştirerek tekrarlayan düşüklere ve tekrarlayan implantasyon başarısızlıklarına sebep olabilir.

Endometrial reseptivite endometriumun embriyoyu implantasyonu hazırlamak için girdiği karmaşık süreci ifade eder. Endometrial hazırlık ve embriyo gelişimi birbirinden bağımsız süreçlerdir, ancak endometriumla embriyo gelişiminin senkronize olması başarılı bir gebelik için şarttır. Blastokistteki trofoblastların endometriumun epiteline tutunduğu ve daha sonra stroma ve vasküler sistemi invaze edebildiği endometrial matürasyon dönemi, endometrial reseptivite olarak isimlendirilir. Optimum endometrial reseptivite endometriumun embriyoyu almaya hazır olduğu embriyonun implantasyona hazır olduğu bu kısıtlı süre, implantasyon penceresi olarak isimlendirilir. Genelde 28 günlük bir menstrüel siklusun 20 ile 24 günleri arasında olduğu belirtilmiştir (63; 64). Senkronize bir implantasyon penceresi için hormonların, yüzey moleküllerinin, kemokinlerin, büyüme faktörlerinin uyum içinde hareket etmesi gereklidir.

2.3.4.3. Kronik Endometritte Endometrial Reseptivite ve Endokrin Kontrolü

Reseptif bir endometrium için progesteron ve östrojenin uygun sırayla endometriuma etki etmesi gereklidir. Proliferatif fazda endometrium üzerine östrojen proliferasyonu indükleyici rol oynar, progesteron ise reseptörlerin ekspresyonunda indükleyici rol oynar. Başarılı bir implantasyon için sekretuar dönemde östrojen reseptörü- α 'nın (ER- α) progesteron tarafından down regüle edilmesi gereklidir. Ovulasyondan sonra progesteron endometrium üzerinde endometrial reseptiviteyi artırmak ve gebeliği

devam ettirmek için birtakım değişikliklere sebep olur (63; 64). Ayrıca progesteron gebeliğin ilk günlerinde materno-fetal immüntoleransa yardımcı olmaktadır. Doğal adet döngülerinde implantasyon ovulasyondan birkaç gün sonra gerçekleşebilir. İmplantasyon penceresi ayrıca egzogen östrojen ve progesteronun sırası ile kullanımı ile artifisyonel olarak da oluşturulabilir. Endometrial yaş ise yumurtlamadan sonraki geçen gün sayısı veya progesterona maruz kalanından gün sayısı olarak isimlendirilir.

Embriyo ve reseptif endometrium arasındaki senkronize ilişki östrojen ve progesteron tarafından desteklenir ve implantasyon dönemine uygun koşullar sağlanır. İmplantasyon embriyonun uterusu tutunarak önce yüzey epiteline, daha sonra annenin vasküler sistemine girerek plasentayı oluşturması işlemi olarak isimlendirilir. Endometrial reseptivite, östrojenin dominansı yoluyla ve progesteron direnci olması durumunda veya steroid hormonların dengesizliği ile de bozulabilir. Hem doğal hem artifisyonel sikluslarda pro-inflamatuar bir sebeple progesteron direnci oluşabilir. Endometrit, endometriozis, hidrosalpenks ve adenomyozis mevcudiyeti endometrial inflamasyona sebep olabilir. Etiyolojiye bağlı olmaksızın östrojen progesteron arasındaki dengesizlik, östrojen dominasyonuna veya progesteron direncine sebep olarak desidüalizasyonu bozar (74) .

Uygun desidüalizasyon implantasyon için önemli bir faktör olup, desidüanın embriyoya besin sağlaması ve materno fetal toleransı sağlaması açısından önemlidir. Östrojen dominasyonunda reseptif olmayan bir endometrium söz konusu olur ve hücre proliferasyonu, inflamasyon ve anjiogeneizde aşırılık endometrial reseptivitenin bozulmasına sebep olur. İmplantasyon penceresindeki bu asenkronizasyon, sonucta implantasyonu bozarak tekrarlayan gebelik kaybına ve infertiliteye sebep olur.

Normalde endometriyal döngünün proliferatif fazı sırasında endometriyal proliferasyon üzerinde östrojenin etkilerine aracılık eden IGF-1 artmaktadır. Normalde miR-27a-3b *IGF-1*'in negatif modülatörüdür. KE'de ise miR-27a-3b upregüle edildiğinden *IGF-1* azalmaktadır. Bu da endometrial reseptivitenin zarar görmesine neden olur (70; 75) .

Östrojen ve progesteron, embriyo implantasyonunu kolaylaştırmak için desidüayı modüle eder ve *IGF-1* ve *IGF 2*, hormonal regülasyon için önemli araçlardır (70) .

Özellikle östrojen, endometriyumda *IGF-I* gen ekspresyonunu uyarır (76) ve levonorgestrel ile tedavi edilen kadınlarda desidualize endometriyumda *IGF-II* upregüle edilir (77) .

Bu kaskadın başlangıcında, östrojen reseptörü (ER) ekspresyonu endometriyumun hem stromasında hem de glandüler kısmında erken proliferatif fazda zirveye ulaşır, geç proliferatif ve erken sekretuar fazlarda fazlarında hafif bir azalma gösterir. Daha sonra geç sekretuar fazda belirgin bir azalma gösterir. Öte yandan, progesteron reseptörü (PR) ekspresyonu ise özellikle glandüler hücrelerde, proliferatif ve sekretuar fazlarda kademeli olarak artar ve geç sekretuar fazda azalır (78). Bu hormonal model, desidualizasyonun başlıca destekleyicisidir. Spesifik olarak, desidüa, plasenta ile birlikte içinde fetüs ve anne arasında beslenme, gaz ve atık alışverişini sağlar ve ayrıca prolaktin (PRL), kortikotropin releasing faktör (CRF), insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein(IGFBP-1) hormonlar, büyüme faktörleri ve IL -15 gibi sitokinler üretir. Ayrıca desidüa materno-fetal immunotoleransı ve trofoblast invazyonunu düzenler (79; 80; 81).

KE, östrojen ve progesteron etkisini azaltarak desidüa matürasyonunu yavaşlatır. Bu veriler ışığında reseptörlerin up-regülasyonu ve seks steroid direncinden enflamasyonun sorumlu olabileceğini düşünülebilmektedir. Erken gebelik döneminde PR aktivitesinin azalmasının, implantasyon bölgelerinin rezorpsiyonu ile sonuçlandığı bulunmuştur (82). Ayrıca, progesteronun endometrial stromal hücrelerin farklılaşmasını desteklediği kanıtlanmıştır (83). ER- α ve PR-A embriyo implantasyonu ve gebeliğin sürdürülmesi için uterusun kritik işlevleri üzerinde etkili baskın izoformlardır (84; 85). Kronik endometritte endometriyumda östrojen ve progesteronun etkisindeki azalma embriyo implantasyonu etkilenmektedir. Sonuç olarak kronik endometritte, endometriyumda östrojen ve progesteronun etkisinin normal endometriuma göre azalması ile implantasyona yönelik hücrelerin diferansiyasyonu için gerekli hormonal uyarı azalır.

Kronik endometritte desidualize endometrial stromal hücre sayısı normal endometriuma oranla daha fazladır (86). Desidualize endometrial stromal hücre sayısının artması ile oluşan daha yüksek proliferasyon potansiyeli, endometrial stromal hücreler arasındaki bağlantıların azalmasıyla sonuçlanır. Sonuç olarak, östrojen ve progesteron reseptörlerinin anormal artışı ve endometrial stromal

hücrelerdeki anormal proliferasyon endometriumun implantasyona olumsuz etki eder (56).

2.3.4.4. Kronik Endometritte Uterin Kontraktilitenin Değişimi

Endometrial dalgalar, myometrium ve endometrium arasındaki geçiş zonunda bulunan olan bağlantı bölgelerinden kaynaklanır (87). Adenomyozis ve fibroidler gibi farklı endometriyal ve myometrial patolojiler potansiyel olarak bağlantı zonunun kalınlığında ve aktivitesinde gibi değişikliklere neden olabilir (87). Bu sebeplerle kronik endometrit, bağlantı zonunun işlevselliğini etkileyebilir. Aslında, değişen lökosit popülasyonu ve değişen parakrin faktör paterni, bağlantı zonunun yakındaki endometriumunu etkileyerek infertiliteye yol açabilen değişmiş bir kontraktiliteye neden olabilir.

Normal koşullar altında, menstrüel siklus boyunca endometriumda değişken bir dalga kontraktilite paterni mevcuttur. Endometrial dalga (EW) paternlerinin özelliklerinde de siklusa bağlı değişiklikler gözlenebilir. Erken folliküler fazda menstrüel içeriğin uterin kaviteden atılmasına yarayacak şekilde fundustan servikse doğru, anterograd; periovulatuvar fazda ile spermin fallopi tüplerine ulaşmasına yardımcı olacak şekilde serviksten fundus yönüne, retrograd yönde ilerlerler (88; 89; 90; 91).

Pinto ve arkadaşları 2015'te yaptıkları çalışmada KE'li ve KE'siz gebe olmayan kadınlarda uterus kontraktilitesi incelenmiştir. Periovulatuvar faz sırasında KE tanılı hastalarda KE tanısı olmayanlara göre 3,3 kat daha az retrograd kontraksiyon olduğu; midluteal fazda KE'li hastalarda retrograd dalgalar olması gerekirken %20'sinde anterograd dalgaların olduğu görülmüş, buna karşılık, KE'li olmayan hastaların uteruslarında kontraktilite dalgalarının lokal olup ve yayılım göstermediği görülmüştür (92). Dolayısıyla uterin kavitenin boşalmasının KE'de azalması ve midluteal fazda ters yönde kontraksiyonlar yüzünden spermin ulaşmasının negatif etkilenmesi sebebiyle fertilite olumsuz etkilenmektedirler.

2.3.4.5. KRONİK ENDOMETRİTTE DEĞİŞMİŞ VASKÜLARİZASYON

Kan damarlarının, inflamasyon sürecindeki rolü bilinmekte olup, temel morfolojik bileşen olarak da büyük kalibreli damarlar olarak endometrial poliplerin yapısına katılırlar.

Endometriyal polipler ve KE arasındaki ilişki araştırılmıştır ve başlıca sonuçlardan biri, endometrial poliplerin sıklıkla CD-138 immünoreaktivitesi göstermesi olmuştur (%76,7). KE tanılı hastaların endometrial poliplerinde CD-138 immünoreaktivitesi KE tanısı olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (%61,7) (93). Ayrıca kronik endometrit tanılı hastalarda endometrial poliplerin daha sık nüks edebileceği düşünülmektedir (94).

Kronik endometritte, endometrial poliplerin vasküler aksı boyunca; lümen oklüzyonu, küçük damarların trombozu, hyalin vasküler duvar kalınlaşması ile ilişkili endotel proliferasyonu, segmentli fibrinoid dejenerasyon, ödematöz yüksek dansiteli vasküler değişiklikler saptanmıştır (95).

Kronik endometritli hastalarda vasküler değişikliklerin patofizyolojisine yönelik yapılan vakaların %85,7'sinde vasküler değişiklikler KE ile ilişkilendirilirken, KE vakaların sadece %7,3'ünde vasküler değişikliklerin olmadığı gözlenmiştir. Bu vasküler değişikliklerin vakalarda hemen hemen aynı olduğu özellikle belirtilmiştir. Bu polipin vasküler aksı boyunca oluşan damarlardaki duvar kalınlaşmasının hastaların çoğunda benzer olduğu görülmüştür (96).

Fizyolojik anjiogeneizde endometrial yenilenmeyi sağlayan, endometriumun hem glandüler hem stromal kısmından eksprese edilen endokrin bez kaynaklı vasküler endotelyal büyüme faktörü olan EG-VEGF reproduktif dokulara özel bir anjiogeneiz faktörüdür; prokinetisin-1(PK-1) olarak da bilinir. Reproduktif dönemdeki kadınların endometriumunda seks steroidlerinin de etkisiyle vasküler remodellingi ve neo-vaskülarizasyonu regüle eder. Erken folliküler fazda düşük seviyedeysen geç folliküler fazda artar ve midluteal fazda (glandüler epitelde daha baskın olmak üzere) pik yapar (97). İmplantasyon penceresinde ve erken gebelikte yüksek seyretmeye devam eden EG-VEGF preimplantasyon dönemi endometriumunda vasküler gelişimi sağlayarak bir endometrial reseptivite markerı olarak davranır. EG-VEGF'nin

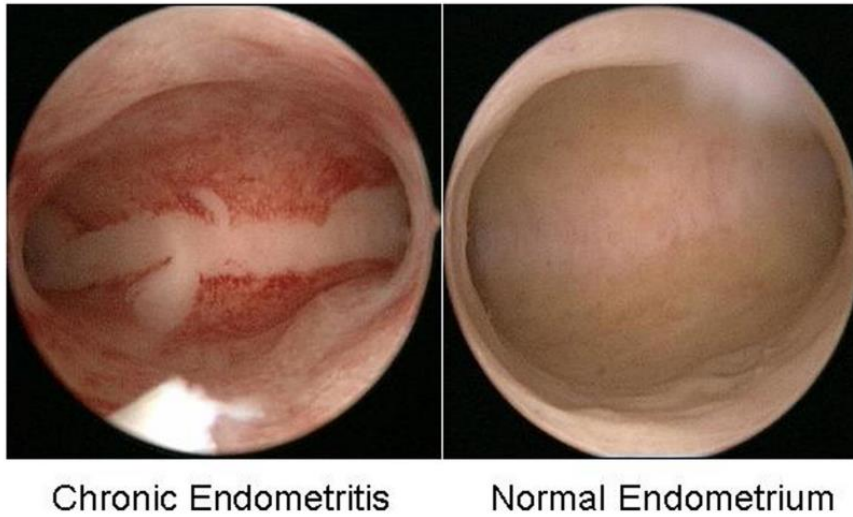
ekspresyonundaki deęişimler, vaskülarizasyonu bozar ve endometrial reseptiviteyi olumsuz etkiler.

Yüksek ovaryan yanıtı, orta dereceli ovaryan yanıtı stimüle sikluslar ve doğal siklusların EG-VEGF düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmada, yüksek serum E2 seviyelerinin EG-VEGF ekspresyonunu olumsuz etkilediğı sonucuna varılmıştır. Yüksek estradiol EG-VEGF’i down regüle ederek, suboptimal endometrial kanlanmaya, glandülostromal asenkroniye sebep olarak implantasyon sürecini bozar (98).

Ayrıca ektopik endometrium dokuları ve uterin endometrium dokuları arasındaki EG-VEGF ve VEGF ekspresyonları karşılaştırılmış ve EG-VEGF ekspresyonunun ektopik endometriumda da eksprese olduğu, ancak VEGF’nin ötopik endometriumda eksprese olduğu halde; ektopik endometrium dokusunda ekspresyonunun düşük olduğu bulunmuştur (98).

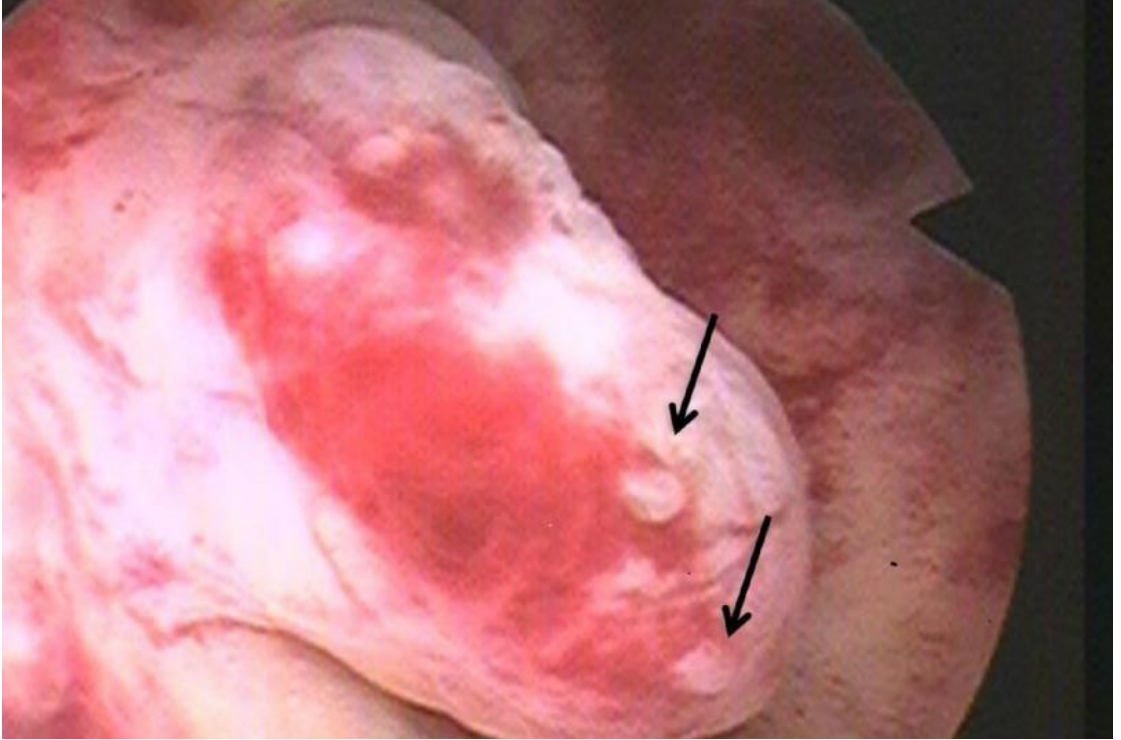
2.3.5. KE Tanısı

Kronik endometritin tanısında altın standart, histeroskopi eşliğinde biyopsi ile endometrial örnekleme yapılarak plazma hücrelerinin çalışılmasıdır. Histeroskopide stromal ödem, fokal hiperemi, çilek görünümü ve endometriyal hemorajik noktalar, fokal veya yaygın mikropolipoid görünümeler mevcuttur (53).



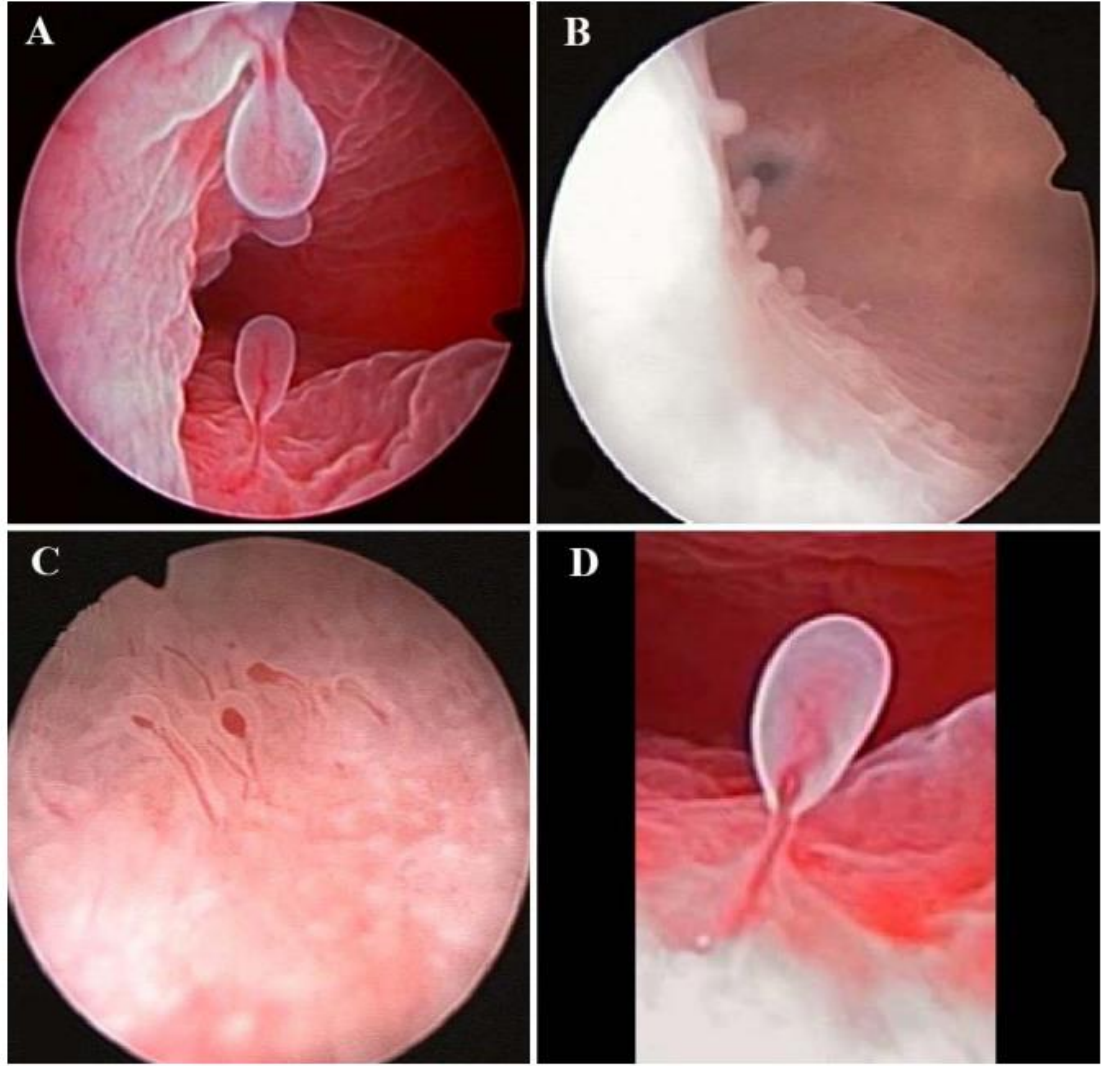
Şekil 3: Kronik Endometrit ve Normal Endometriumun Histeroskopik Görünümleri, Wang W. 2019 (99)

Tekrarlanan implantasyon başarısızlığı olan 202 hastada, histeroskopiye dayalı olarak yapılan bir çalışmada mukozal ödem, hiperemi, mikropolip görünümü olması kronik endometritin histeroskopik tanı parametreleri olarak değerlendirilmiştir. Histeroskopi ile tanı koyulan kronik endometrit oranı %66,3 , histolojik olarak kronik endometrit tanısı alanların oranı da %43,6 olup histeroskopinin sensivitesi %35,2 , spesifitesi %43,6' dir (100).



Şekil 3- Makroskopik KE Belirtilerinin Histeroskopik Görüntüsü (Cicinelli E. 2019) (93). *Mikropolipler okla gösterilmiştir, belirgin fokal hiperemi görülmektedir.*

2190 kişiye histeroskopi yapılmış olan başka bir çalışmada histolojik incelemede doğrulanan tüm kronik endometrit vakaları dikkate alındığında, histeroskopide endometriyal mikropoliplerin varlığı vakaların %53,6' sında gösterilmiştir (57).



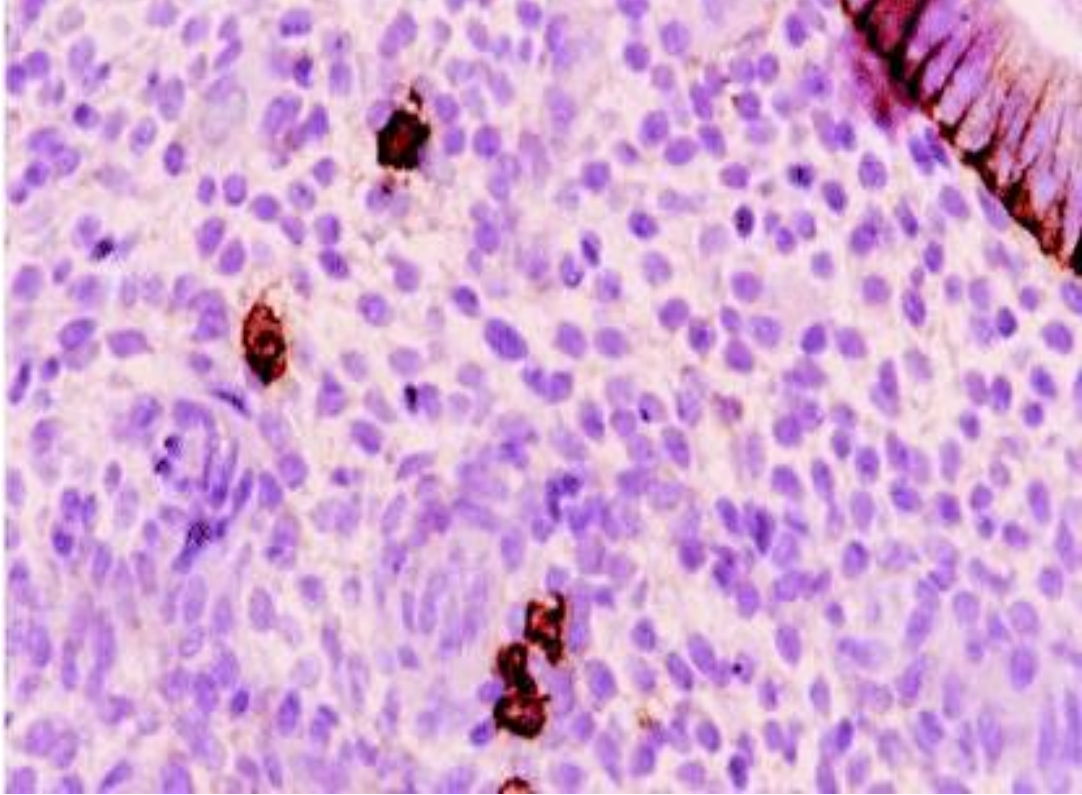
Şekil 4- Kronik endometritin histeroskopik görüntüleri -Cicinelli ve ark. 2005 (101)

A: Mikropoliplerle kaplanmış endometrium, B: Mikropoliplerin uteri kavitedeki görünümü, C: Hiperemik,ödematöz ve kalınlaşmış ,mikropoliplerle kaplı endometrial mukoza , D: mikropolipin detaylı görünümü

Kronik endometritte endometrial mikrobiyal enfeksiyonun akabinde serum B hücrelerinin endometrial stroma göç ederek, endometrial stromal plazma hücrelerine (ESPC) diferansiye olur (58). Plazma hücrelerini ayırt etmede histolojik olarak inceleme , temel kriter olarak kabul edilir. Plazmositlerin tipik olarak büyük bir

hücre gövdesi, yüksek çekirdek/sitoplazma oranı, bazofilik sitoplazması ve "spoke wheel" veya "clock face" belirtisi gösteren heterokromatin çekirdeklere sahip olsalar bile, tüm vakalarda aynı şekilde patognomonik bulgular görülemeyebilir. Konvansiyonel hematoksilin&eoizin boyaması kullanılarak fibroblast ve mononükleer hücreleri plazmositlerden ayırmak oldukça zordur. Çünkü plazmositler endometriyumda bulunan stromal fibroblastlara ve mononükleer lökositlere benzer bir görünüm sergiler. Yüzeysel ödematöz değişiklikler ve artmış stromal hücre yoğunluğu gibi sekretuar faz endometriyumda sık görülen bazı histolojik bulgular da plazmositlerin konvansiyonel H&E ile tanımlanmasını engelleyebilir (53).

Bu yüzden histolojik incelemede tanımlama oranı daha yüksek olan syndecan-1 (CD-138 olarak bilinmektedir) immunohistokimyası daha çok önerilmektedir. Syndecan-1 kanser, enflamatuvar hastalıklar ve enfeksiyon durumunda hücre yüzeyinde saptanan heparan sülfat proteoglikan olup bu hastalıkların patogenezinde yer alan pek çok mediatörü bağlar ve regüle eder. Özellikle endometrial siklusun regülasyonunda yer alır ve plazmosit antijeni olarak spesifiktir (102; 103) .



Şekil 5- Plazma Hücrelerinin Syndecan-1 İmmünoaktivitesinin 1x20 Büyütmedeki Görünümü

2.3.6. KE Tedavisi

Kronik endometritin enfeksiyon etiyolojisine kanıt olarak sistemik uygun antibiyotik tedavisinin çoğu hastada histolojik olarak kronik endometritin bulgularını değiştirdiği ve kronik endometrite bağlı üreme disfonksiyonunu iyileştirebildiği görülmüştür.

Kronik endometrit tedavisinde doksisisiklin sıklıkla kullanılmaktadır. Doksisisiklin mikoplazmalardan, en yaygın görülen bakterilere dek çoğu mikroorganizmaya etkili geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. 14 günlük tedavide günde 2 kere 100 mg oral doksisisiklinin ile KE vakalarının yaklaşık %66,7 (n=6/9) sinde kür sağladığı bulunmuştur. Doksisisikline dirençli olduğu düşünülen diğer 3 (%33,3) hasta da ofloksasin ve metronidazol rejimi ile immunohistokimyasal çalışma yapılarak küre ulaştığı teyit edilmiştir (104) . Ayrıca *Kitaya* ve arkadaşlarının 117 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada da kronik endometritli hastaların %92,3 ünün(108 kişi) oral doksisisiklin ile; kalan diğer 9 hastanın 8 inin ise 2. Seçenek olarak ofloksasin ve metronidazol ile klerense ulaştığı gözlemlenmiştir. Tedaviye cevap %99,1 seviyesindedir. Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan hastalardan alınan tedavi sonrası alınan endometrial örneklerde CD 138 + plazma hücrelerinin histolojik olarak klerensinin %96' ya kadar yükseldiği gözlemlenmiştir (105). Buna karşılık başka bir çalışmada 14 gün boyunca, oral, günde 2 doz ofloksasin 400mg ve metronidazol 500 mg alan hastalarda kür oranı %73 olarak belirtilmiştir (106).

Kronik granülomatöz endometritte ise izoniazid (300 mg/gün), rifampisin (450-600 mg/gün), ethambutol (800-1,200 mg/gün) ve pirazinamid (1,200-1,500 mg) dahil olmak üzere antitüberküloz tedavinin etkili olduğu gösterilmiştir (107).

3.MATERYAL- METOD

3.1. Çalışma Popülasyonu

Bu çalışma 2012-2020 yılları arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda infertilite tanısı almış olan 20 kişilik kronik endometrit tanısı almış hasta grubuna karşılık, kronik endometrit tanısı olmayan, yaş ve vücut kitle indeksi hasta grubuna benzer kişiler içinde random belirlenmiş olan 20 kişilik kontrol grubu seçilerek yapılmıştır.

18-40 yaş arası, 18'i primer infertil, 2'si sekonder infertil olmak üzere toplam 20 infertilite tanılı, kronik endometrit tanısı almış kişiler hasta grubu olarak seçilmiştir.

Hasta seçimi sırasında adet 2. günü bakılan transvajinal ultrasonlarında endometrioma, adenomyozis, myoma uteri görünümü olmayanlar, endometriumu düzenli görünümde , antral folikül sayısı ve hormonal testleri normal olan , rahim içi araç kullanımı olmayan, son 2 ayda antibiyotik veya hormon içerikli preparat kullanmayan hastalar seçilmiştir. HSG'de tubal faktör ve/veya peritoneal faktör saptanan , müllerian anomali kuşkusu olan ve histeroskopide intrauterin adezyon intrakaviter yer kaplayıcı oluşum gözlenen, ciddi sistemik hastalığı olan hastalar dışlanmıştır.

18-40 yaş arası anormal uterin kanama nedeniyle endometrial örnekleme yapılmış olan fertil, en az bir doğum öyküsü olan, yaş ve vücut kitle indeksi hasta grubuna benzer olan, kronik endometrit tanısı almamış olan kişiler de kontrol grubuna dahil edilmiştir.

Hem hasta grubu hem de kontrol grubu hastalarının seçimi esnasında komorbid hastalık varlığı olan, endometriumda ek patoloji (endometrial malignensi, endometrial polip, endometrial hiperplazi, disordered endometrium) saptanan, ultrasonda uterus veya overlerde patolojik görünüm varlığı olan, hormon içerikli preparat kullanım öyküsü olan hastalar dışlanmıştır.

3.2. Klinik Veri Toplanması

Hastaların dosya üzerindeki bilgilerinden telefon numaraları edinilerek, telefon ile ulaşılp; obstetrik ve jinekolojik hikayeleri, kilo, boy, beden kitle endeksi ,sigara kullanımı ,adetlerinin düzeni ,eşlerinin üroloji polikliniğine başvurup başvurmadiğı; başvurduysa sonucunun ne olduğu , hem hastanın hem de eşinin daha önce üremeye yardımcı tedavi alıp almadıkları, eğer aldılarsa da tedavi sonuçları; gebelik oluşup oluşmadığı sorgulanmıştır.

Hastaların sistem üzerinden dosyalarından siklusun 2. Gününde bakılmış olan follikül stimulan hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH), östradiol (E2), prolaktin (PRL), tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyleri ve adet 2. Günü bakılmış olan ultrason sonuçlarına ulaşılmış, histerosalpingografi (HSG) ve histeroskopi sonuçları değerlendirilmiştir.

3.3. Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal İnceleme

İnfertilite nedenlerinin araştırılması için proliferatif fazda yapılmış olan endometrial biyopsi sonucuna göre kronik endometrit tanısı alan infertil hastalar ve kronik endometrit tanısı almayan fertil hastaların proliferatif fazda yapılmış olan endometrial biyopsi örneklerinde, immünohistokimyasal yöntemler kullanılarak İntegrin $\alpha V/\beta 3$, EG-VEGF (Prokineticin-1), Progesteron reseptörü ve Östrojen reseptörü ekspresyonları karşılaştırılmıştır. İmmünohistokimyasal çalışmalar Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında yapılmıştır.

Hasta grubu için kronik endometrit tanılı olgulara ait tüm H&E boyalı lamalar mikroskopik olarak tekrar gözden geçirilmiştir. Histopatolojik olarak stromada plazma hücrelerinin gözlendiğı olgular kronik endometrit olarak değerlendirilmiş; bu olgularda stromada eşlik eden fibroblast veya wheeling varlığı gözlenmiştir.

Kontrol grubu olarak proliferatif endometrium paterni gösteren olgular değerlendirmeye alınmıştır.

İmmunohistokimyasal çalışma için %10'luk tamponlanmış, formalin solüsyonunda fikse edilmiş örneklerle ait parafin bloklardan 3- 4 mikrometre kalınlığında kesitler alınmıştır. Adhesivli lamlara alınan kesitler, 70 santigrat dereceye kadar ısıtılmış etüvde 1 saat bekletilip deparafinize edildikten sonra, boyama protokollerine uygun olarak immünohistokimyasal çalışma Ventana Benchmark Ultra Otomatik boyama cihazı (Ventana Medical Sys. Inc, Tuscon, AZ, USA) ile gerçekleştirilmiştir.

Çalışma grupları için seçilen bloklardan alınan kesitlere CD 138 (Mouse monokloral, Klon MI15, Dako, Denmark), Estrojen Reseptör alfa (Rabbit monokloral, Klon EP1, Dako, Denmark), Progesteron Reseptör (Klon P-gR636, Dako, Denmark), EG-VEGF/pk1 (Rabbit Poliklonal, KlonNB100-2901, 1/100, Novus Biologicals, USA) ve integrin alfaV/beta 3 (Mouse monoklonal klon SC-7312,1/50, Santa Cruz Biotechno, USA) primer antikorları uygulanmıştır.

CD 138 ile endometrial stromada plazma hücreleri varlığı değerlendirilmiştir. ER, PR, EG-VEGF /PK1 ve İntegrin $\alpha V/\beta 3$ antikorlarının immunoreaksiyonlarını değerlendirmek için histolojik skorlama (H-Skor) kullanılmıştır. H-Skor, her kesitte hem endometrial glandlarda ve hem de endometrial stromada boyanan hücrelerin yüzdesinin boyanma yoğunluğu (0 = boyama yok, +1 = zayıf şiddetle boyama, +2 = orta şiddetle boyama, +3 = kuvvetli şiddetle boyama) ile çarpımlarının toplamı sonucu elde edildi. [H skor: 1 x (+1 hücre yüzdesi) + 2x (+2 hücre yüzdesi) + 3x (+3 hücre yüzdesi)]. Toplam skor 0 – 300 arasında değerlendirilmiştir. Ortalama skor değerleri istatistiksel analiz için kullanılmıştır.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri R ve JASP paket programlarında yapılmıştır. Çalışmada yer alan nitel değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler frekans ve yüzde ile; nicel değişkenler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle verilmiştir. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin bağımsız 2 grup karşılaştırmalarında için Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Nicel değişkenler arası ilişkiler Spearman korelasyon katsayıları ile yorumlanmıştır. EG-VEGF değişkeninin kronik endometrik tanısı için ayırt ediciliğe sahip olup olmadığı ROC analizi ile değerlendirilmiştir. Youden indexi ile söz konusu ayırt edicilik için kesim noktası (cut-off) değeri hesaplanmıştır. Belirlenen kesim noktasının ayırt edicilik düzeyi AUC (Area Under Curve) ile değerlendirilmiştir. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde p değerinin 0,05'in altında olduğu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilme kriterlerine uygun şartları taşıyan 20 kişilik kronik endometrit tanılı hasta grubu ve 20 kişilik kontrol grubu olmak üzerine 40 kişi üzerinde yapılmıştır.

Tablo 6: Kronik Endometrit ve Kontrol Grubu Arasındaki Demografik ve Obstetrik Parametrelerin Karşılaştırılması

	Kronik Endometrit (n=20)	Kontrol (n=20)	p
Yaş (yıl)	33 (22-39)	32,5 (23-39)	0,813
Gravida	0 (0-2)	2 (1-4)	<0,001
Parite	0 (0-1)	2 (1-4)	<0,001
Canlı doğum	0 (0-1)	2 (1-3)	<0,001
Abortus	0 (0-2)	0 (0-2)	0,897

Veriler Medyan (Minimum-Maksimum) olarak sunulmuştur.

Çalışmaya dahil edilmiş olan 20 kişilik kronik endometritli infertil hasta grubunun yaş ortalaması 32,64 , yaş aralığı 22-39 olarak, kontrol grubu hastalarının yaş ortalaması 32,15± 4,64, yaş aralığı 23-39 olarak bulunmuştur. Hasta ve kontrol gruplarının yaşları incelendiğinde anlamlı fark bulunmamış olup, benzerdir. Hasta grubunda gravida parite ve canlı doğum ortanca değerleri 0 olup kontrol grubunun gravida parite ve canlı doğum sayısı 2 olmak üzere aralarında anlamlı fark mevcuttur ($p<0,001$). Abortus sayıları karşılaştırıldığında ise hem hasta hem de kontrol grubunda medyan değeri 0 olup anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 7: Kronik Endometrit Grubundaki Hastaların Demografik, Klinik Özellikleri ve Reprodüktif Sonuçları

	$\bar{x} \pm s$
Beden Kitle İndeksi (kg/m²)*	24,19± 4,32
Yaş (yıl)*	32,26± 4,96
İnfertilite süresi (yıl)*	5,13± 3,97
TV USG – EL ^{a*}	6,80± 2,92 mm
FSH ^{b*}	11,12± 15,24 IU
LH ^{c*}	8,61± 8,44 IU
E2 ^{d*}	45,99± 29,71 IU
TSH ^{e*}	2,10± 1,09 IU
PRL ^{f*}	12,22± 6,38 IU
Primer İnfertilite Oranı	%90 (n=18/20)
Sekonder İnfertilite Oranı	%10(n=2/20)
Tedavi sonrası Canlı Doğum Oranı	%45 (n=9/20)
Tedavi sonrası Canlı Doğumu Olan Primer İnfertil Oranı	%44,4(n=8/18)
Tedavi Sonrası Canlı Doğumu olan Sekonder İnfertil Oranı	%50(n=1/2)
Histeroskopide Polipoid Oluşum Görülme oranı	%10(n=2/20)
Histopatolojik İncelemede Polip Görülme Oranı	%35(n=7/20)

*Veriler Ortalama Değer ± Standart Sapma olarak sunulmuştur.

^aTV USG – EL adet 2.günü bakılan Transvajinal ultrasondaki endometrial çift kat kalınlık ölçümü, ^bFSH – adet 2.günü ölçülen follikül stimulan hormon seviyesi, ^cLH- adet 2.günü ölçülen Lüteinizan hormon seviyesi, ^dE2- adet 2.günü ölçülen östradiol seviyesi, ^eTSH- adet 2.günü ölçülen tiroid stimulan hormon seviyesi, ^fPRL- adet 2.günü ölçülen prolaktin seviyesi

Kronik endometrit tanılı infertil hastalarda hastaların ortalama beden kitle indeksi 24,19± 4,32 kg/m² olarak bulunmuştur, Yaş ortalaması 32,26± 4,96 bulunmuş olup infertilite süresi 5,13± 3,97 yıl olarak hesaplanmıştır. Adetin 2.günü bakılan Transvajinal ultrasondaki endometriyal çift kat kalınlığı ölçümü 6,80± 2,92 milimetredir. Ayrıca bu grupta adet 2. günü bakılan hormon panelinde follikül stimulan hormon seviyesi ortalama 11,12± 15,24 IU, Lüteinizan hormon seviyesi ortalama 8,61± 8,44 IU, östradiol seviyesi ortalama 45,99± 29,71 IU, tiroid stimulan hormon seviyesi ortalama 2,10± 1,09 IU, prolaktin seviyesi ortalama 12,22± 6,38 IU olarak bulunmuştur.

Kronik endometrit tanılı hastalar arasında primer infertilite yüzdesi %90 (n=18/20), sekonder infertilite yüzdesi %10(n=2/20) olarak bulunmuştur. Kronik endometrit tanılı hastalara 14 gün süreyle günde 2 doz,100 mg oral doksisisiklin ve günde 2 doz, 500 mg oral metronidazol tedavisi verilmiştir. Tedavi sonrası oosit indüksiyonu, intrauterin inseminasyon veya in vitro fertilizasyon ile canlı doğum elde etme oranı % 45 (n=9/20) olarak bulunmuş olup primer infertil hastalarda ise oran%44,4(n=8/18), sekonder infertil hastalarda %50 (n=1/2) olarak bulunmuştur. Histeroskopide polipoid oluşum görülme oranı %14,2 (n=2/20) olarak bildirilmiştir. Histopatolojik incelemelerde ise hastaların %35'inde (n=7/20) kronik endometrit tanısının ile birlikte endometrial polip tanısı da konulmuştur. Ayrıca histeroskopide polipoid oluşum görülmüş olan hastaların histopatolojik incelemede polip tanısı alma oranı %100 olarak bulunmuştur(n=2/2).

Tablo 8: Kronik Endometrit ve Kontrol Grubu Arasındaki İmmunohistokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması

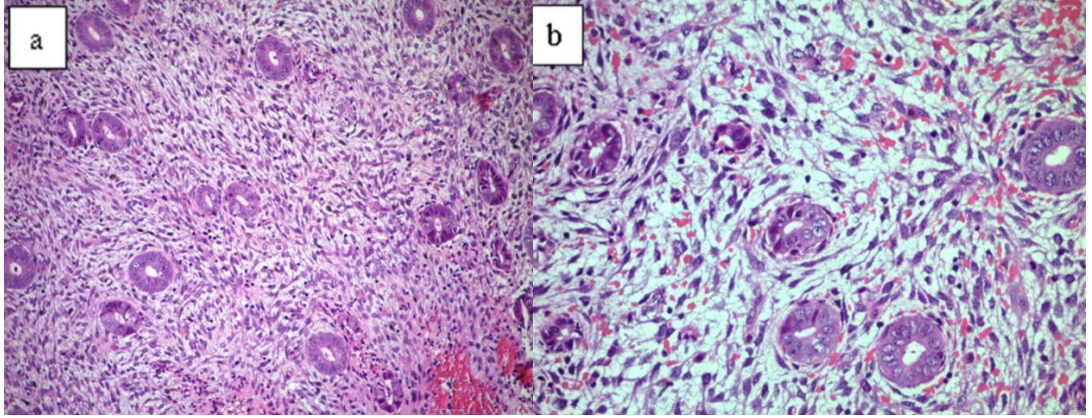
	Kronik Endometrit (n=20)	Kontrol (n=20)	P
ER^a GLAND	260 (28-298)	270 (40-290)	0,738
ER^a STROMA	216,5 (75-280)	217,5 (35-288)	0,659
PR^b GLAND	212,5 (15-295)	207,5 (25-285)	0,718
PR^b STROMA	135,5 (40-225)	160 (20-260)	0,211
EG-VEGF^c GLAND	215 (116-295)	155 (105-240)	0,002
EG-VEGF^c STROMA	192,5 (90-290)	155 (95-235)	0,035
İntegrin αV/ β3^d GLAND	2 (0-120)	4 (0-90)	0,142
İntegrin αV/ β3^d STROMA	0 (0-20)	0 (0-10)	0,779

Veriler Medyan (Minimum-Maksimum) olarak sunulmuştur.

^a Östrojen Reseptörü H-Skoru, ^b Progesteron reseptörü H-Skoru, ^c EG-VEGF H-Skoru, ^d İntegrin α V/ β 3 H-Skoru

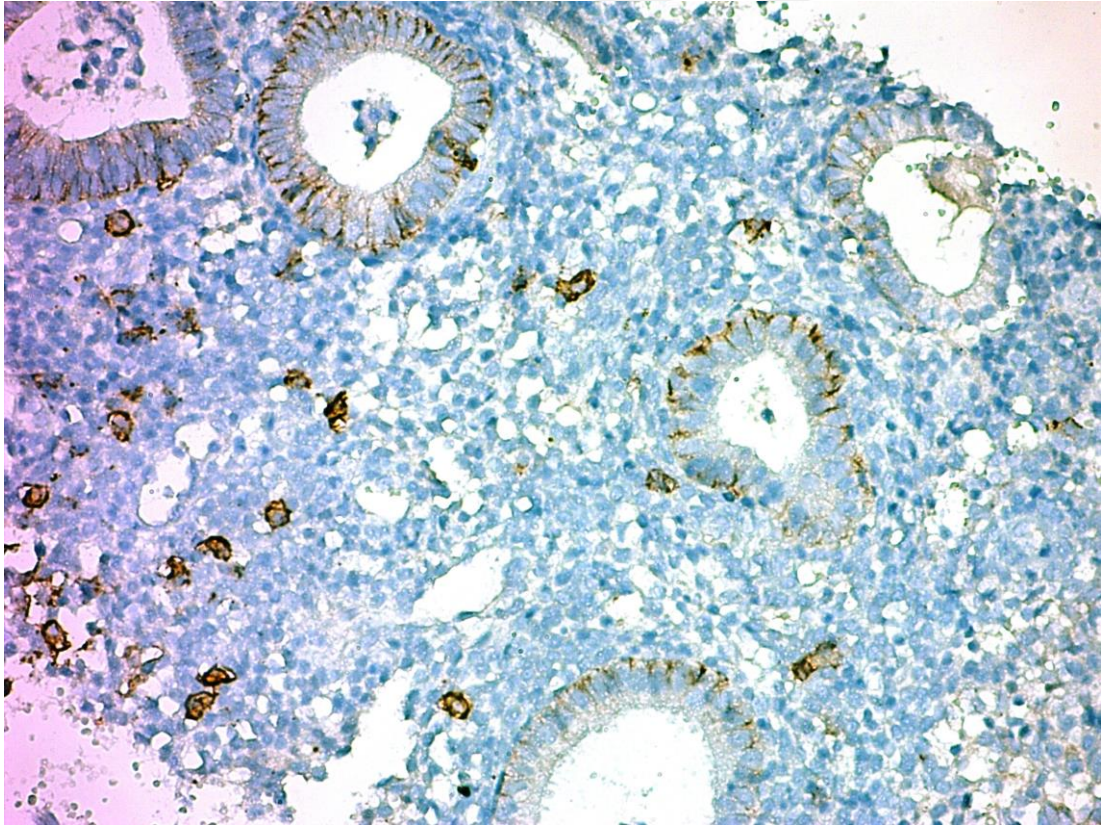
Çalışmamıza dahil ettiğimiz endometrial biyopsilerde yapılan immünohistokimyasal çalışmalar sonucunda kronik endometrit grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılmış olup, glandüler östrojen, stromal östrojen, glandüler progesteron, stromal progesteron reseptörlerinin H-skorları arasında anlamlı fark bulunamamıştır (sırasıyla p=0,738, p=0,659, p=0,718, p=0,211). İntegrin α V/ β 3 incelendiğinde hem stromal hem de glandüler H-skoru, kronik endometrit grubunda ve kontrol grubuna istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha düşük bulunmuştur (p=0,142, p=0,779). (Şekil 8, Şekil 9, Şekil 10)

Kronik endometrit grubunda hem glandüler hem de stromal EG-VEGF H-skorları, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla p=0,002 ve p=0,035)(Şekil 11 ve Şekil 12).

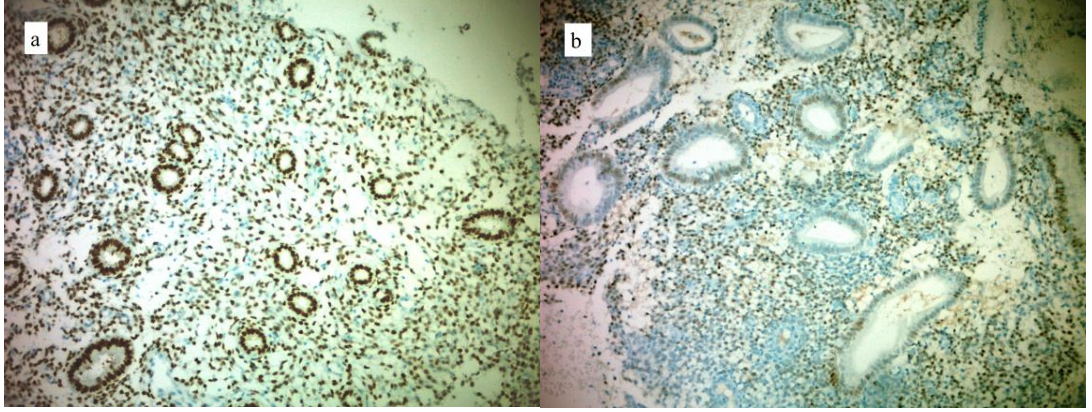


Şekil 6- Kronik Endometrit Olgusunda Hematoksilen&Eozin ile Boyanma Görüntüleri

a: Kronik endometrit olgusunda stromada spindle şekilli hücreler (Hematoksilen&eozin, x100) b: Kronik endometrit varlığında glandları çevreleyen stromal spindle şekilli hücreler (Hematoksilen&eozin, x200)

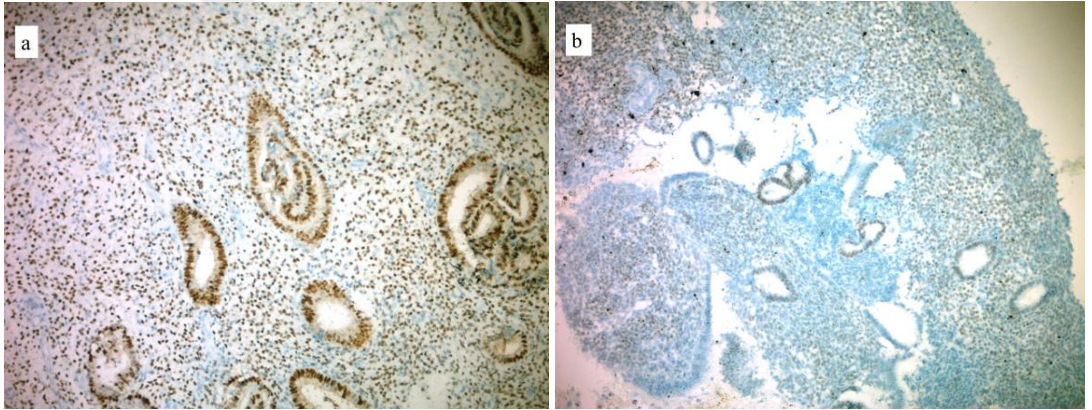


Şekil 7-Kronik endometritte CD138 ile Endometrial Stromada Dağınık Plazma Hücreleri Plazma Hücrelerinin görünümü (x200)



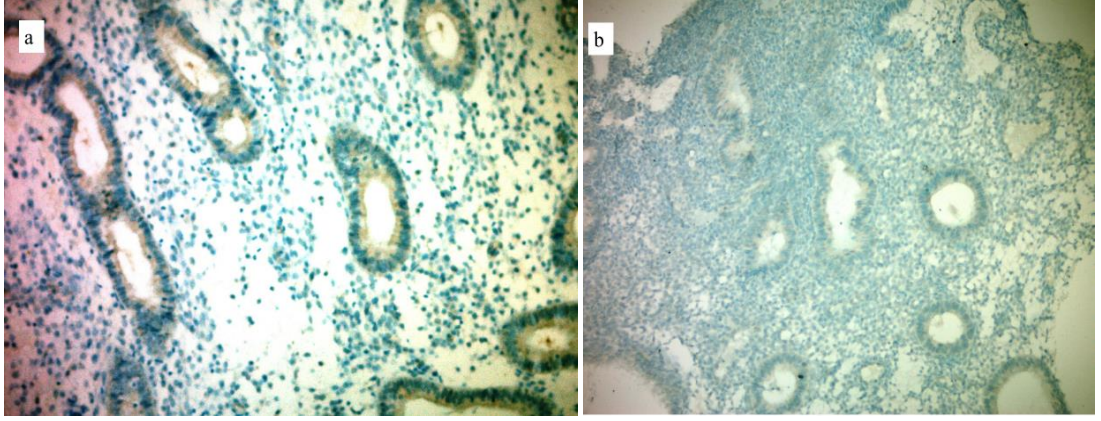
Şekil 8-Kronik Endometrit ve Kontrol Grubunda Östrojen Reseptörlerinin Ekspresyonu

a: Kronik Endometrit Olgusu Östrojen Reseptörü İle Gland ve Stromada Yüksek Ekspresyonu (X100), b: Kontrol Grubunda Östrojen Reseptörü ile Glandlarda Zayıf, Stromada Orta Kuvvette Ekspresyon (X100)



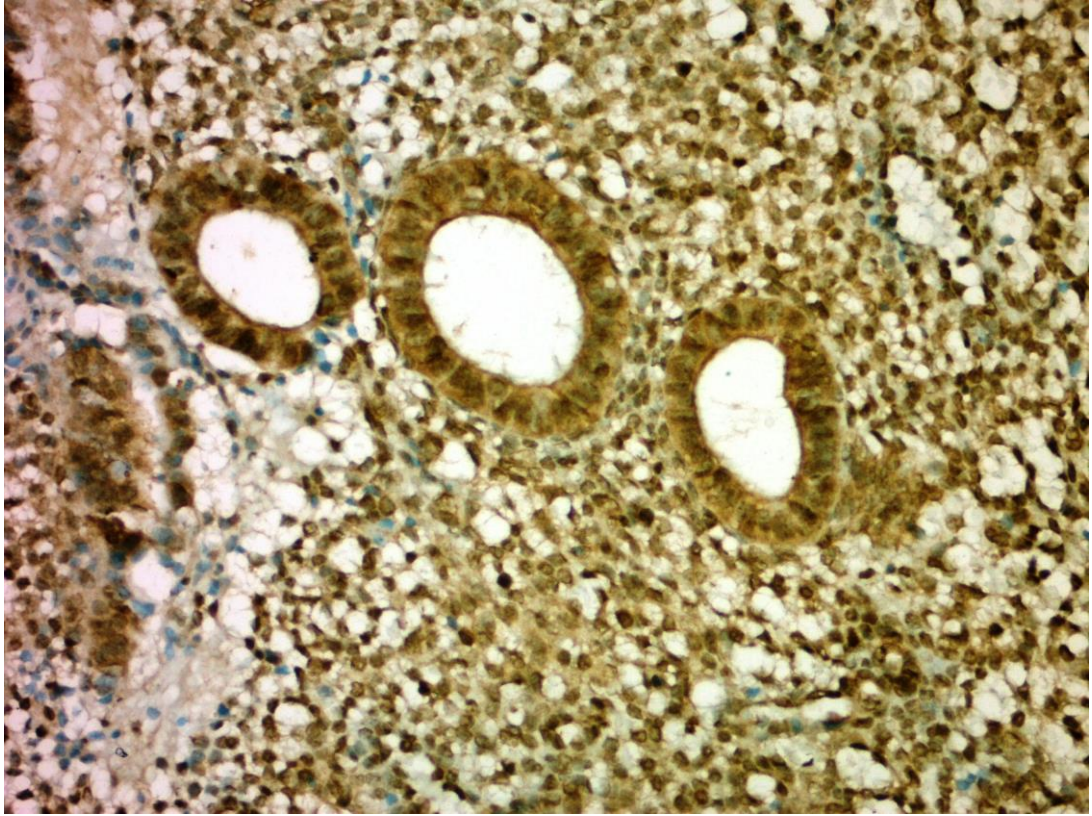
Şekil 9-Kronik Endometrit ve Kontrol Grubunda Progesteron Reseptörlerinin Ekspresyonu

a: Kronik Endometrit Olgusunda Progesteron Reseptörü İle Gland ve Stromada Orta Kuvvette Progesteron Ekspresyonu (X100), B: Kontrol Grubunda Gland ve Stromada Zayıf Progesteron Reseptör Ekspresyonu (X100)

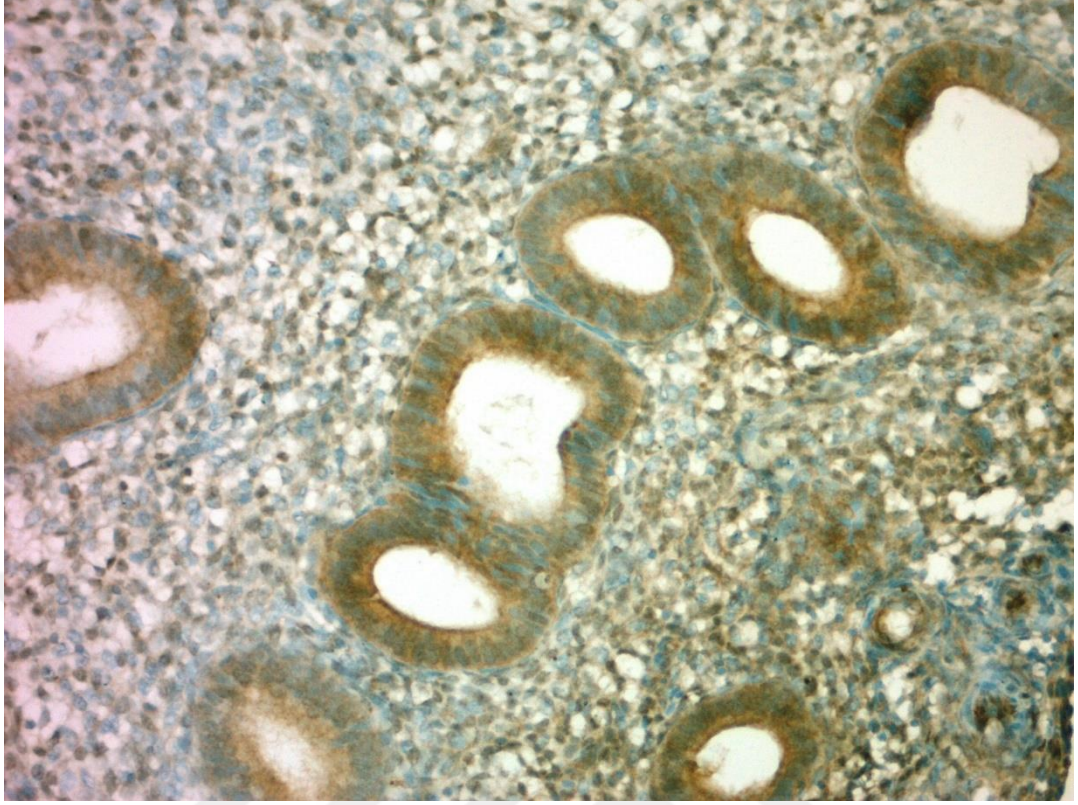


Şekil 10-Kronik Endometrit ve Kontrol Grubunda integrin $\alpha V/\beta 3$ Ekspresyonu

a: Kronik Endometrit Olgusunda Endometrial Glandlarda İntegrin $\alpha V/\beta 3$ Ekspresyonu (x200), b: Kontrol Grubunda İntegrin $\alpha V/\beta 3$ ile Gland ve Stromada Negatif Ekspresyon (x200)

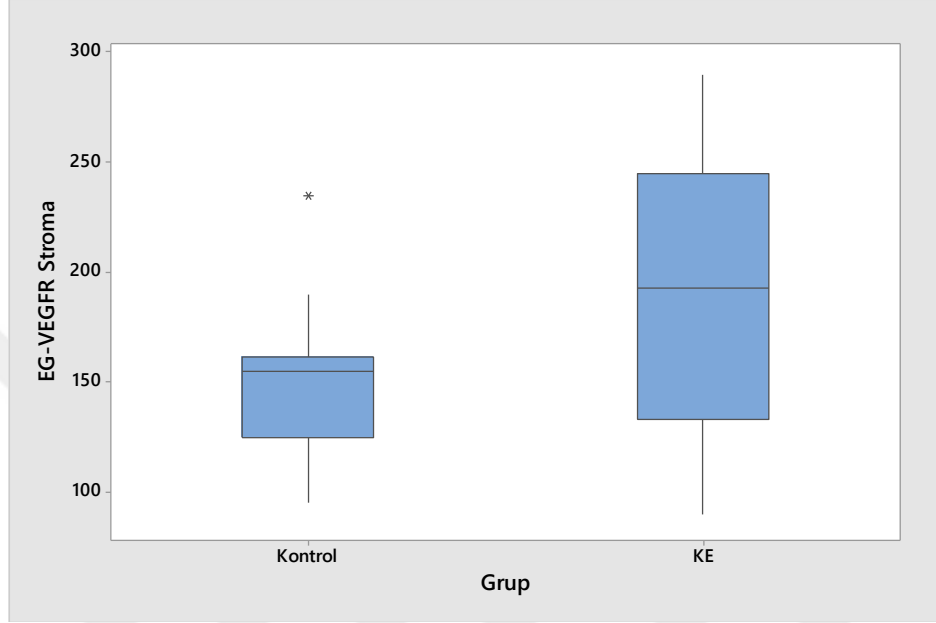


Şekil 11-Kronik Endometrit Olgusunda Endometrial Gland ve Stromada Yüksek EG-VEGF Ekspresyonu (x200)

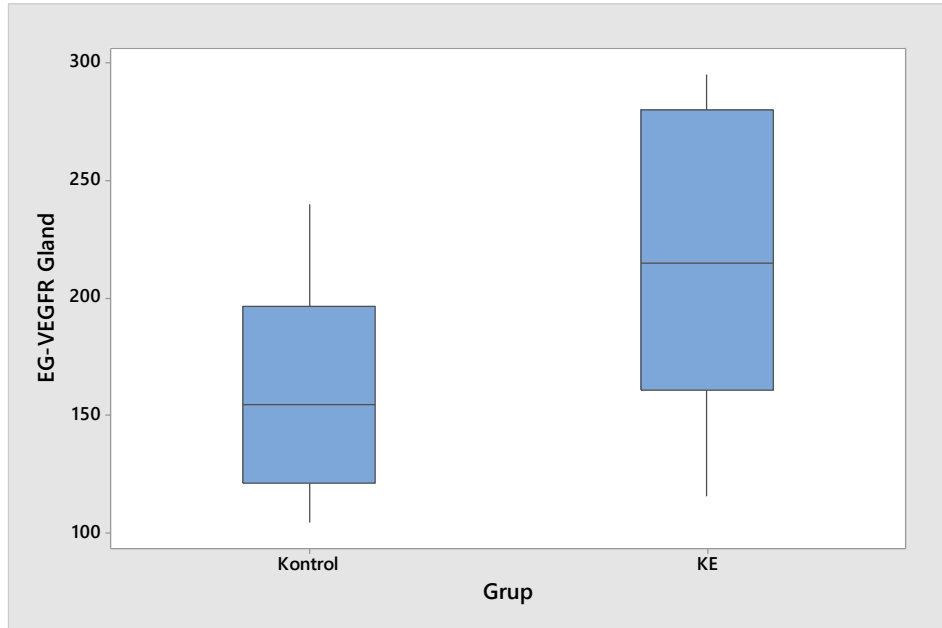


Şekil 12-Kontrol Grubunda Endometrial Gland ve Stromada Zayıf EG-VEGF Ekspresyonu (x200)

Kronik endometrit grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında hem stromal EG-VEGF ekspresyon seviyeleri hem glandüler EG-VEGF ekspresyon seviyeleri arasında (sırasıyla $p= 0,035$ ve $p= 0,002$) anlamlı fark izlenmiştir (Şekil 13 ,Şekil 14).

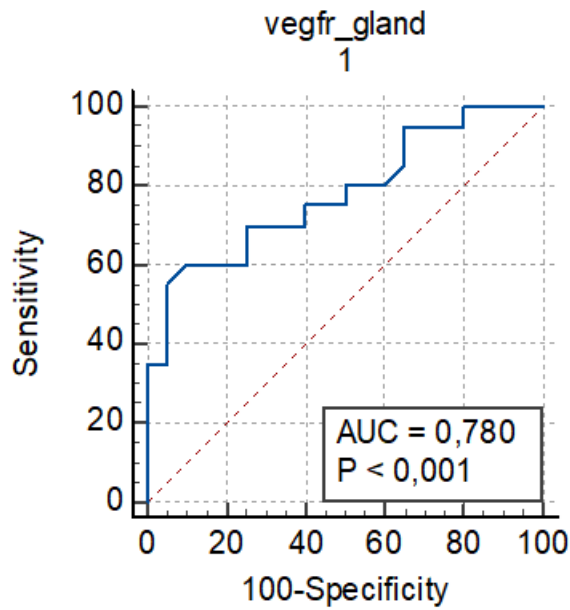


Şekil 13 : Stromal EG-VEGF ekspresyon seviyesinin Kontrol ve KE grupları arasında karşılaştırmasının Box plot olarak gösterimi ($p= 0,035$)



Şekil 14 : Glandüler EG-VEGF Ekspresyon Seviyesinin Kontrol ve KE Grupları Arasında Karşılaştırmasının Box Plot Olarak Gösterimi ($p= 0,002$)

EG-VEGF stroma ve glandüler ekspresyon düzeyinin kronik endometritte tanısal bir değerinin araştırılması için ileri analiz yapıldı. ROC (Receiver operating Characteristic) eğrisi kullanılarak Glandüler EG- VEGF ekspresyon düzeyinin kronik endometrit için tanısal özelliği olduğu tespit edildi. EG-VEGF Gland ekspresyonu H-Skoru cut off değeri 205 için eğri altında kalan alan (AUC) %90 spesifisite ve %60 sensitivite ile 0,78' dir (%95 güvenlik aralığı (CI), 0,621-0,895; $p<0,001$) (Şekil 10).



Şekil 15 : Glandüler EG-VEGF Ekspresyon Düzeyi ROC (Receiver Operating Characteristic) Eğrisi

Tablo 9: ER, PR, EG – VEGF /PK1 ve İntegrin α V/ β 3 Gland ve Stroma ekspresyonları ve EL, FSH, LH, PRL, E2 Arasındaki Korelasyonlar.

	ER ^a GLAND	ER ^a STROMA	PR ^b GLAND	PR ^b STROMA	EG- VEGF ^c GLAND	EG- VEGF ^c STROMA	İNTE GRİN AV/ B3 ^d GLAND	EL ^e	FSH ^f	PRL ^g	LH ^h	E2 ⁱ
ER ^a GLAND		r 0.365 p 0.021	r 0.403 p 0.01	r 0.198 p 0.22	r 0.08 p 0.624	r -0.031 p 0.851	r 0.853 p 0.397	r 0.061 p 0.821	r 0.587 p 0.013	r 0.720 p 0.004	r 0.785 p 0.001	r 0.356 p 0.211
ER ^a STROMA			r -0.01 p 0.952	r -0.008 p 0.959	r 0.197 p 0.224	r 0.089 p 0.584	r - 0.159 p 0.328	r 0.145 p 0.593	r 0.018 p 0.944	r -0.143 p 0.626	r 0.204 p 0.505	r 0.017 p 0.955
PR ^b GLAND				r 0.563 p 0.000	r -0.029 p 0.859	r 0.01 p 0.953	r 0.021 p 0.899	r 0.424 p 0.101	r 0.054 p 0.837	r 0.692 p 0.006	r 0.747 p 0.003	r 0.198 p 0.497
PR ^b STROMA					r 0.001 p 0.993	r 0.136 p 0.402	r 0.147 p 0.366	r 0.201 p 0.455	r - 0.047 p 0.859	r 0.467 p 0.092	r 0.680 p 0.011	r -0.125 p 0.671
EG- VEGF ^c GLAND						r 0.826 p 0.000	r - 0.071 p 0.663	r 0.591 p 0.16	r -0.059 p 0.822	r 0.073 p 0.805	r 0.587 p 0.035	r 0.141 p 0.630
EG- VEGF ^c STROMA							r - 0.147 p 0.364	r 0.573 p 0.02	r 0.038 p 0.885	r 0.126 p 0.668	r 0.487 p 0.091	r -0.378 p 0.183
İntegr in α V/ β 3 ^d GLAND								r 0.017 p 0.951	r 0.272 p 0.0291	r 0.296 p 0.304	r 0.397 p 0.179	r -0.389 p 0.169
EL ^e									r 0.132 p 0.638	r -0.07 p 0.983	r 0.484 p 0.111	r -0.053 p 0.871
FSH ^f										r 0.371 p 0.191	r 0.308 p 0.306	r -0.319 p 0.266
PRL ^g											r 0.678 p 0.015	r 0.22 p 0.45
LH ^h												r 0.186 p 0.564
E2 ⁱ												

^a Östrojen Reseptörü H- skoru, ^b Progesteron reseptör H-Skoru, ^c EG-VEGF H-Skoru, ^d İntegrin $\alpha V / \beta 3$ H-Skoru, ^e EL adet 2.günü bakılan Transvajinal ultrasondaki endometriyal çift kat kalınlık ölçümü, ^fFSH adet 2.günü ölçülen follikül stimulan hormon seviyesi, ^gPRL- adet 2.günü ölçülen prolaktin seviyesi, ^hLH- adet 2.günü ölçülen Lüteinizan hormon seviyesi, ⁱ E2 adet 2.günü ölçülen östradiol seviyesi.

ER Gland ile ER stroma ($r = 0,365$, $p = 0,021$) , PR Gland (sırasıyla $r = 0,403$, $p = 0,01$) ve D2 FSH arasında ($r = 0,587$ $p = 0,013$) orta şiddette korelasyon gözlemlendi.

ER Gland ile D2 PRL ve D2 LH seviyeleri arasında şiddetli korelasyon izlenmiştir (sırasıyla $r = 0,720$ $p = 0,004$, $r = 0,785$ $p = 0,001$).

PR Gland ile PR Stroma arasında orta şiddette korelasyon gözlemlenmiştir ($r = 0,563$ $p = 0,000$).

PR Gland ile D2 PRL ve D2 LH arasında da şiddetli korelasyon izlenmiştir (sırasıyla $r = 0,692$ $p = 0,006$, $r = 0,747$ $p = 0,003$).

PR Stroma ile D2 LH seviyeleri arasında şiddetli korelasyon izlenmiştir ($r = 0,680$ $p = 0,011$),

EG-VEGF Gland ile EG-VEGF Stroma arasında şiddetli ($r = 0,826$ $p = 0,000$) ; D2 EL ve D2 LH arasında orta şiddette korelasyon izlenmiştir (sırasıyla $r = 0,591$ $p = 0,16$, $r = 0,587$ $p = 0,035$).

EG-VEGF Stroma ile D2 EL arasında orta şiddette korelasyon izlenmiştir ($r = 0,573$ $p = 0,02$).

D2 PRL ve D2 LH arasında yüksek şiddette korelasyon izlenmiştir ($r = 0,678$ $p = 0,015$).

Multivariate (çoklu) lojistik regresyon analizi ile İntegrin alfaV/beta3, EG-VEGF, Progesteron reseptörü ve Östrojen reseptörü ekspresyonlarının gravida, abortus ve canlı doğum sayısı arasındaki ilişki incelenmiştir.

ER Gland ekspresyon düzeyi ile gravida, canlı doğum ve abortus arasında anlamlı bir ilişki gösterilemedi .(sırasıyla $p = 0,925$, $p = 0,953$, $p = 0,09$)

ER stroma ekspresyon düzeyi ile gravida, canlı doğum ve abortus arasında anlamlı bir ilişki gösterilemedi (sırasıyla $p=0,727$, $p=0,955$, $p=0,813$)

PR Gland ekspresyon düzeyi ile gravida, canlı doğum ve abortus arasında anlamlı bir ilişki gösterilemedi (sırasıyla $p=0,372$, $p=0,101$, $p=0,205$)

PR Stroma ekspresyon düzeyi ile gravida, canlı doğum ve abortus arasında anlamlı bir ilişki gösterilemedi (sırasıyla $p=0,310$, $p=0,066$, $p=0,866$)

EG-VEGF Gland ekspresyon düzeyi ile gravida, canlı doğum ve abortus arasında anlamlı bir ilişki gösterilemedi (sırasıyla $p=0,128$, $p=0,054$, $p=0,174$)

EG-VEGF Stroma ekspresyon düzeyi ile gravida, canlı doğum ve abortus arasında anlamlı bir ilişki gösterilemedi (sırasıyla $p=0,299$, $p=0,221$, $p=0,116$)

İntegrin $\alpha V/\beta 3$ Gland ekspresyon düzeyi ile gravida, canlı doğum ve abortus arasında anlamlı bir ilişki gösterilemedi (sırasıyla $p=0,855$, $p=0,281$, $p=0,287$)

5. TARTIŞMA

Kronik endometrit (KE), endometrial mukozanın stromal hücre yoğunluğunda artış, epitel ve stromal matürasyonda uyumsuzluk, ödematöz değişiklikler ile kendini gösteren ,endometrial fokal lökosit makrofaj ve plazma hücrelerinin infiltrasyonu ile karakterize lokalize inflamasyondur (108). Makroskopik olarak mikropolip oluşumu ile de kendini göstermektedir (109).

Kronik endometritte plazma hücrelerinin histopatolojik anısına ek olarak histeroskopi de tanı yöntemi olarak kullanılması da önerilmiştir. (110). Cicinelli ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kronik endometritli hastalarda histeroskopinin önemi bildirilmiş olup; histeroskopik olarak kronik endometrit tanısı alan hastalar ile histolojik incelemeler sonucu kronik endometrit tanısı koyulan hastalar arasında %93,4 oranla pozitif korelasyon gözlenmiştir (101).

Histeroskopik olarak kronik endometrit tanısının doğruluk oranı başka bir çalışmada %92,7 (101) bulunmuştur; ancak histolojik değerlendirme halen altın standart olarak kabul edilmektedir (111).

Moreno ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, implantasyon penceresi süresince stabil bir endometrial mikrobiyom gereksinimine dikkat çekilmiş olup, endometrial kültürlerde üreme olmasının olumsuz reproduktif sonuçlara sebep olduğu sonucuna varılmıştır (112).

Kronik endometritin temelinde enfeksiyona bağlı bir inflamasyon durumu olduğu düşünülse bile kronik endometrit tanılı hastalardan alınan endometrial sürüntü kültürlerinde üreme olmaması yaygın rastlanılan bir durumdur. (113) Endometrial kültürlerde üreme olmadığı durumlarda genomik yöntemler ile mikrofloranın araştırılmasıyla endometrit patofizyolojisinde etkili olan mikrobiyom değişiklikleri daha net anlaşılabilir (114). Reproduktif dönemdeki kadınların endometriumunda plazma hücresi sayısı normalde sınırlı olduğundan endometrial doku örneklerinde plazma hücre yoğunluğunun ölçülmesi kronik endometrit tanısında doğruluğu artırmakta olup, Liu Y ve arkadaşlarının infertil kadınlarda yaptığı çalışmada kronik endometrit oranı %10 olarak bulunmuştur (114).

Kronik endometritin sadece histolojik olarak değerlendirilmesi , yapan kişinin tecrübesine bağlı olması ,farklı boyama yöntemlerinin kullanılabilmesi gibi pek çok parametreye bağlı olup ,tanı koyma zorluğa sebep olabilir. Servikal salgılarla kontaminasyon riskine ve plasental rezidü dokuların syndecan-1 eksprese etmesine rağmen plazma hücrelerini güvenilir olarak tespit edilmesinde , genel geçer uygulama CD138 immunohistolojik incelemesinin yapılması yönünde olup, yüksek şiddetle yapılması önerilmektedir (115). Ancak kronik endometrit tanısı koymaktaki en büyük sınırlayıcı unsur tanı için gerekli olan plazma hücre sayısında konsensusa varılmamış olmasıdır.

Kronik endometrit tanısı koymakta histeroskopik değerlendirme de kullanılabilir. Histeroskopide görülen mikropolipler , stromal ödem ve endometrial polipler kronik endometrit ile ilişkili bulunmuştur. Ancak, endometrial poliplerin KE için düşük tanısal doğruluğa sahip olduğu görülmektedir (116). Histeroskopik KE tanı kriterleri hakkında genel bir uzlaşma olmamakla birlikte ; mikropolip, stromal ödem ve endometrial polip varlığı kriterlerinin 1 i görülmediğinde KE tanısı dışlanabilir (116; 101). Tecrübeli kişiler tarafından konulan yapılan histeroskopiler ve histokimyasal çalışmalar beraber yapıldığında verimli bir tanı yöntemi sayılabilir.

Kronik endometrit tanısı koyarken pek çok kriter olsa da, Liu W ve arkadaşları infertilite ve kronik endometrit tanısı konmuş hastalarda antibiyotik tedavisi sonrası yapılan yeni bir biyopsinin, yardımla üreme teknolojileri (ART) ile tedavi sonuçlarını nasıl etkilediğini incelediği araştırmak için plazma hücrelerinin her yüksek güçlü alanda (HPF-high-power field) 5 den fazla olmasını kriter olarak belirleyip geniş bir kohorta imza atmışlardır. Her HPF de 5 ve üstünde CD138+ hücre bulunması durumunda hastalara oral antibiyotik tedavisi verilmiş. İlk basamak tedavide 14 gün boyunca günde 2 kere 100 mg oral doksisisiklin verilmiştir. Tekrarlanan endometrial biyopsilerde halen ,her HPF’de 5 ten fazla CD138+ hücre mevcutsa 2. Tedavi planı olarak 14 gün boyunca günde 3 kez oral metronidazol 500 mg ve günde 2 kere 200mg oral levofloksasin verilmiştir. 2 kere bu şekilde tedavi almasına rağmen her HPF’de 5’ten fazla CD138+ hücre bulunmasıyla kronik endometrit tanısı koyulmuş ve 2. basamak tedavi planı tekrarlanmıştır. Çalışmanın sonucunda kronik endometrit tanılı infertil hastaların doksisisiklin kullanımının gebeliğe bir etkisi olmadığını göstermektedir. Birinci basamak doksosiklin tedavisinin gebelik ihtimalini

artırabildiği ve her HPF’de bulunan CD138+ plazma hücre sayısını 5’in altına indirdiği gösterilmiştir. Bu verilere göre, 1 kereye mahsus oral antibiyotik tedavisinden sonra alınan endometrial örneklerde kronik endometrit tanılı vakaların %79,07 ‘sinin (n=733/927) iyileştiği saptanmıştır. Bu çalışmada kronik endometrit tanısını takiben tedavi verildiğinde, kontrol amaçlı endometrial biyopsi örneği almak gerekmediği sonucuna varılmıştır. Hastalarda canlı doğum ve klinik gebelik oranı etkilenmeden, endometrial biyopsiye bağlı ağrı ve ekstra mali yükün önüne geçilip IVF uygulanabilmesi uygun görülmüştür (117).

Song ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise tedavi alan kronik endometrit grubu ile tedavi almayan hastaların süregelen gebelik/ düşük oranları karşılaştırılmış ve tedavi alan grup ile almayanlar arasında sonuç benzer bulunmuştur (118).

Biz çalışmamızda kronik endometrit tanılı hastalara 14 gün süreyle günde 2 doz, 100 mg oral doksisisiklin ve günde 2 doz, 500 mg oral metronidazol tedavisi vermeyi tercih ettik. Tedavi sonrası oosit indüksiyonu, intrauterin inseminasyon veya in vitro fertilizasyon ile canlı doğum elde etme oranını % 45 (n=9/20) olarak bulduk. Primer infertil hastalarda tedavi sonrası canlı doğum elde etme oranı %44,4(n=8/18) iken, sekonder infertil hastalarda bu oran %50 (n=1/2) olarak bulunmuştur.

Menstrüel siklusta endometrium gonadotropinlerin etkisi altında olup, bu hormonların değişimi endometrial proliferasyon üzerinde etkilidir. Guleria ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bakırlı rahim içi araç(RİA) kullanan kadınlarda sistemik östrojen ve progesteron seviyeleri normal olduğu halde endometrial doku örneklerinde östrojen reseptörü ve Ki-67 ekspresyonunun azaldığını gözlemlemişlerdir (119). Bu durum endometrial lokal hormonal profilin sistemik hormon seviyesiyle her zaman korele olmadığını göstermiştir.

Glandüler ve stromal östrojen reseptör ekspresyonu erken proliferatif fazda maksimum iken geç proliferatif ve erken sekretuvar fazda hafif bir azalma gösterir. Özellikle glandüler hücrelerde daha belirgin olmak üzere geç sekretuvar fazda ciddi anlamda azalmış olarak eksprese olur (120; 121).

Progesteron reseptör ekspresyonu ise proliferatif fazdan başlayarak sekretuvar faza dek artmaya devam eder, geç sekretuvar fazda ise glandüler hücrelerde daha belirgin olacak şekilde azalma sürecine girer (120; 121).

Uygun desidüalizasyon implantasyon için bir gereklilik olup östrojen ve progesteron seviyelerinin gösterdiği bu patern desidüalizasyonun başlıca destekleyicisidir. Desidüa maternofetal ilişkiyi kurar, fetal besin sağlarken fetüsten atıkları uzaklaştırmayı sağlar; trofoblast invazyonunu düzenler. Ayrıca prolaktin (PRL), kortikotropin releasing faktör (CRF), insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein(IGFBP-1) hormonlar, büyüme faktörleri ve IL -15 gibi sitokinler üretir. (79; 80; 81).

WU D. Ve arkadaşlarının çalışmasında kronik endometrit tanısı olan ve olmayan kadınların mid sekretuvar fazda alınan endometrial doku örnekleri karşılaştırılmış, kronik endometrit(KE) grubunda stromada östrojen reseptörü α (ER α) ve östrojen reseptörü β (ER- β) ekspresyon seviyelerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (p < 0,005 ve p < 0,05) (86). KE grubunda KE olmayan gruba göre stromada progesteron A (PR-A) ve progesteron B (PR-B) ekspresyonu düzeyi anlamlı derecede yüksek bulunurken (p < 0,001 ve p < 0,0001), epiteldeki PR-A ve PR-B seviyeleri kronik endometrit olan ve olmayan gruplar arasında benzer bulunmuştur. Ancak KE de hem stromada hem de glandüler hücrelerde ER- α ve ER- β ekspresyonu anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (stroma için sırasıyla p < 0,005 ve p < 0,05, gland için sırasıyla p < 0,05 ve p < 0,01) (86). Ayrıca in vitro desidüalizasyonun indüklemek amacıyla 13 günlük östrojen ve progesteron tedavisinden sonra yapılan kültürlerde, KE grubundaki endometrial stromal hücre sayısı KE olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksektir. Proliferasyonun artması ile endometrial diferansiyasyon ilişkili bulunmuştur. Kronik endometrit, östrojen ve progesteron etkisini azaltarak desidüa matürasyonunu yavaşlatır. Bu veriler ışığında reseptörlerin artışı ve seks steroid direncinden enflamasyonun sorumlu olabileceğini düşündürmektedir (86).

Mishra ve arkadaşları granüloamatöz endometrit (n=20) ve nonspesifik kronik endometrit (n=10) tanılı hastalar ile infertilite dışı sebeplerle endometrial örnekleme yapılmış olan kontrol grubunun(n=30) sekretuvar fazda alınan endometrial doku biyopsi örneklerinde östrojen reseptörü, progesteron reseptörleri ve Ki-67 seviyesi

karşılaştırılmıştır(122). Kronik endometrit ve granümatöz endometrit tanılı hastaların glandüler ve stromal östrojen ve progesteron reseptörlerinin ekspresyon skorları kontrol grubundakilere kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (tüm $p<0,02$). Ki-67 seviyesi de aynı şekilde kronik endometrit ve granümatöz endometrit tanılı hastalarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,002$). Östrojen ve progesteron reseptör seviyelerindeki azalma endometrium matürasyonu ve implantasyon için gerekli olup, endometrial inflamasyon durumu bu azalmayı engelleyerek reproduksiyon üzerinde olumsuz etkilere sebep olur (122).

Çalışmamızda östrojen ve progesteron reseptörleri H-skoru karşılaştırıldığında kronik endometrit grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı fark elde edilemedi. Bunun sebebinin çalışmamızın proliferatif fazda endometrial doku örnekleri ile yapılmış olması olabileceğini düşünüyoruz.

Bununla birlikte literatüre uyumlu olarak, inflamatuvar süreç ile ilişkisi olduğu gösterilmiş ER Gland ile ER stroma, PR Gland ekspresyonları, erken proliferatif faz FSH, PRL ve LH seviyeleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptadık. PR Gland ile PR Stroma ekspresyonları, erken proliferatif faz PRL ve LH arasında da anlamlı pozitif korelasyon izlenmiştir.

Chung ve arkadaşları ise $\alpha V\beta 3$ ve $\alpha V\beta 5$ integrin heterodimerlerinin seviyelerini incelemiş ve artmış ekspresyonlarının endometrial reseptiviteye etkili olduğu sonucuna varmışlardır (123). Gonzalez ve arkadaşları yaptıkları çalışmada integrin düzeylerinin menstrüel siklus boyunca değişim gösterdiğini tespit etmişlerdir (124).

Elnaggar A. Ve arkadaşları 35'i açıklanamayan infertilite tanılı, 35i de fertil olmak üzere toplam 70 kadın üzerinde yaptığı çalışmada integrin $\alpha V/\beta 3$ seviyeleri karşılaştırılmıştır. Her iki grubun LH pikinden 6 gün sonra bakılan subendometrial vasküler doppler direnci karşılaştırılmış ve mid-luteal endometrial doku örnekleri integrin $\alpha V/\beta 3$ açısından immünohistokimyasal olarak incelenmiştir. Sonuçta reproduktif kontrol grubun göre infertil kadınların integrin $\alpha v/\beta 3$ skoru anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. ($p<0,0001$). Ayrıca infertil hasta grubunun subendometrial vasküler direnci daha yüksek ve endometrial kalınlığı daha ince

bulunmuştur (125). Bu sonuçlar integrin $\alpha V/\beta 3$ seviyelerindeki düşüklüğün defektif endometrial reseptivite ile ilgili olabileceğini göstermiştir. Ayrıca yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda reproduktif grupta reaktivitenin çoğunlukla glandüler epitelde olduğu gözlemlenmiştir (125).

Liu Y. Ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada kronik endometrit tanılı hastalarda ve olmayanlar arasında integrin $\alpha V/\beta 3$ karşılaştırılmış, kronik endometrit grubunda integrin $\alpha V/\beta 3$ ekspresyonu daha az saptanmıştır (126).

Boroujerdnia ve arkadaşlarının açıklanamayan infertilite tanılı hastaların implantasyon penceresinde alınan endometrial biyopsi örnekleri ile benign nedenlerle opere edilmiş endometrial patolojisi olmayan 30 kişilik kontrol grubunun histerektomi materyallerinde incelenen endometrial doku örneklerini karşılaştırdığı çalışmada glandüler integrin $\alpha v/\beta 3$ seviyesi infertil kadınlarda daha düşük bulunmuştur (127).

Kronik endometritin histolojik tanısının da patoloğun deneyimine dayalı olması ve farklı boyamalarla farklı sonuçlar verebilmesi gibi dezavantajları vardır. Hastalığa tanı konulması kadar, hasta olmayan kişilere de aşırı tanı konulmaması gereklidir. Bu durum hem sağlık giderlerinin artmaması , hem hastada endişe oluşturmaması, hem de gereksiz ilaç kullanımına yol açarak istenmeyen zararlar vermesinin önüne geçilmesi açısından önemlidir. Biz de bunu göz önünde bulundurarak tanıya yardımcı olabileceğini düşündüğümüz belirteçleri çalışmak istedik.

Literatürde ilk defa kronik endometrit tanılı infertil hastalarda endometrial integrin $\alpha v/\beta 3$ ekspresyonunun önemini araştırmayı amaçladığımız çalışmamızda da integrin $\alpha v/\beta 3$ seviyesi proliferatif fazda alınan endometrial doku örneklerinde çalışılmış olup, glandüler integrin $\alpha v/\beta 3$ ekspresyonu seviyesi istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kronik endometrit grubunda kontrol grubuna göre daha düşük saptandı ($p= 0,142$) Stromal integrin $\alpha v/\beta 3$ H-skoru çalışma popülasyonunun %90'ında 0 olarak saptandığından istatistiksel açıdan değerlendirilmeye alınması için uygun olmadığından korelasyon analizine dahil edilemedi. Bununla birlikte stromal integrin

$\alpha v/\beta 3$ ekspresyonunun kronik endometrit grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gözlemlendi. ($p=0,779$).

Endokrin gland kaynaklı vasküler endotelyal büyüme faktörü (EG-VEGF) hematopoezin düzenlenmesi, inflamasyonun düzenlenmesi, anjiogenez gibi implantasyon için önemli pek çok süreçte etkili olup kadın reproduktif sisteminde uterus, overler ve plasenta gibi steroidojenik dokularda ve myometrial düz kas dokusunda eksprese edilmektedir (128; 129; 130) .

EG-VEGF m-RNA reproduktif çağıdaki kadınların endometrial biyopsi örneklerinde, nadiren de endometrial karsinom tanılı perimenapozal kadınlardan alınan endometrial biyopsi örneklerinde, hem gland epitelinde hem de stromada saptandığı belirtilmiştir (131).

Biz literatürde ilk defa CE saptanan infertil hastalarda endometrial EG-VEGF ekspresyonunu araştırmayı amaçladığımız çalışmamızda kronik endometrit tanılı infertil hastalar ile kontrol grubu fertil hastalardan alınan endometrial biyopsi örneklerini immünohistokimyasal skorlama yaparak karşılaştırdık. EG-VEGF ekspresyonu hem stromada hem de gland epitelinde kronik endometrit grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. (sırasıyla $p=0,035$, $p=0,002$). Ayrıca stromal ve glandüler EG-VEGF ekspresyonu arasında şiddetli korelasyon gösterdiği saptandı. ($r=0,826$ $p=0,000$). Glandüler EG-VEGF H-skoru için yapılan ROC analizinde EG-VEGF'nin kronik endometrit için diagnostik önemi olduğu, tanıda yardımcı potansiyel bir parametre olabileceği gösterilmiştir. EG-VEGF Gland ekspresyonu H-Skoru cut off değeri 205 olarak saptanmıştır.

EG-VEGF endometriumda menstrüel sıklusa göre dinamik bir ekspresyon paternine sahip olup, erken proliferatif fazda düşükken, midluteal faza dek gitgide artış göstermektedir. Geç luteal faza dek de seviyeleri düşer (132).

Bizim çalışmamızda EG-VEGF in menstrüel sıklusa bağlı değişim dinamiği de göz önüne alınarak kronik endometrit tanılı infertil hastalar ve kontrol grubu fertil hastaların proliferatif fazda alınmış olan endometrial doku örnekleri değerlendirilmiştir.

EG-VEGF ekspresyonunun menstrüel siklusa göre değişim göstermesi progesteron ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan in vitro çalışmalarda progesteron tedavisine yanıt olarak PK1 m-RNA seviyesinde artış saptanmış olup progesteronun, PK-1 geni üzerinde promotor bölgeyi direkt olarak etkilemesinden kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür. İn vitro uterus üzerinde yapılan çalışmalarda östrojen ve progesterona yanıt olarak VEGF seviyelerinde artış olduğu VEGF geninin promotor bölgelerinde östrojen ve progesterona yanıt bölgeleri bulunmuştur. (133) Ayrıca sekretuar endometriumda progesteron etkisi ile artan PK-1 seviyesinin spiral arteriol oluşumunda ve anjiogenezde etkili olduğu da düşünülmektedir.

Bizim çalışmamızda da stromal EG-VEGF ekspresyonu ile erken proliferatif faz endometrial çift kat kalınlık ölçümü arasında istatistiksel olarak anlamlı olarak pozitif korelasyon bulunmuştur. Ultrasonografik olarak ölçülen endometrial çift kat kalınlığı ve paterni , endometrial siklusun fazının saptanmasında, endometrial patolojilerin ekartasyonunda, dolaylı olarak olsa da sekretuar fazda yapıldığında reseptivite açısından fikir verebilmektedir. Endometriumun vasküler ve angiojenik özellikleri açısından önemli bulunmuş olan EG-VEGF'nin endometrial ekspresyonu ile endometrial çift kat kalınlık ölçümü arasındaki saptadığımız ilişkinin bu bağlamda önemli olduğunu ve araştırılması gereken bir alan olabileceğini düşünmekteyiz.

EG-VEGF erken gebelik döneminde desidüada artmakta olup gebeliğin sürdürülebilirliğinde etkin rol oynamaktadır (134). Bazı çalışmalar EG-VEGF seviyesinin preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği, implantasyon bozukluğu, tekrarlayan gebelik kaybı ve koryokarsinom gibi plasentasyon anormalliklerinde rol oynadığı bildirilmiştir. (135; 136)

Prokinetisin reseptörü 1 (PROKR1) ve prokinetisin reseptörü 2 (PROKR2), EG-VEGF'e bağlanan iki g-protein ilişkili reseptör olup aminoasit dizilimleri %85 benzerlik göstermektedir (137; 138). Her iki reseptör de kadın reproduktif sistemindeki over plasenta endometrium gibi dokulardan farklı paternlerde eksprese edilirler (134) . Aralarında, disregülasyon olduğunda veya periferik kan örneklerinde genetik polimorfizm saptanan durumlarında tekrarlayan gebelik kaybı, preeklampsi

ve ektopik gebelik ihtimali artmaktadır (139; 140; 141) . PROKR1 ve PROKR2 gen polimorfizmlerinin tekrarlayan idiopatik düşüklerle ilişkisi bildirilmiştir (140). Ayrıca daha önceden isimlendirilmemiş bir varyant olan EG-VEGF V67I'nın PROKR1 VE PROKR2 ile etkileşime girdiği ve tekrarlayan düşükler üzerinde etkili olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada ayrıca EG-VEGF ve PROKR1 seviyelerinin değişimi de değerlendirilmiş; sekretuar fazda artıp erken gebeliğin 8-10. Haftaları arasında pik yaptığı ve 14. Haftaya doğru azalma paterninde olduğu izlenmiştir(140).

Endometriozis tanıli hastaların ötopik endometriumundan sekretuar fazda alınan örnekler ile endometriozis olmayan kontrol grubunun sekretuar faz endometriumundan alınan örneklerin incelendiği çalışmada PROK1 m-RNA seviyeleri karşılaştırılmış; kontrol grubunda hastaların %83(10/12) 'ünde PROK1 m-RNA saptanırken, endometriozis tanıli hastaların ötopik endometriumundan alınan örneklerin yalnızca %33(4/12)'ünde PROK1 m-RNA saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (131). Bu sonuçlar ışığında ciddi veya orta şiddette endometriozis varlığında ile hastalardaki PROK1 seviyesinin azalmış olmasının endometrial reseptivitenin bozulmasına yol açarak infertiliteye de sebebiyet verebileceği tartışma konusudur .

Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı (RIF) olan kadınlar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında EG-VEGF ve EG-VEGF reseptörlerinin ekspresyonu açısından anlamlı istatistiksel fark bulunmuş olup, tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan kadınların endometrial biyopsi örneklerinde EG-VEGF m-RNA seviyesi fertil kontrol grubuna göre 6,09 kat yüksek , EG-VEGF reseptörü m-RNA seviyeleri ise 2,46 kat daha düşük bulunmuştur. (142) Ayrıca endometrial lümen epitelinde EG-VEGF reseptör skoru RIF tanıli hastalarda fertil kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (142). EG-VEGF ekspresyonundaki regülasyon sorunu tekrarlayan gebelik kaybı ile ilişkili bulunmuştur (143).

Tekrarlayan gebelik kaybı (RPL) olan hastalardan ve kontrol grubundan implantasyon penceresi süresinde (takriben 19-24. Günler arası) alınan endometrial doku örneklerinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ,RPL tanıli hastaların endometriumundaki PROK-1 m-RNA seviyeleri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,03$) (143). Bu çalışma endometrijal

PROK1 ekspresyonundaki artışın endometrial reseptiviteyi olumsuz etkilediğini göstermektedir.

Başka bir çalışmada ise endometriozis tanılı hastaların ötopik ve ektopik endometrial dokularındaki EG-VEGF seviyeleri karşılaştırılmış ve endometriotik odaklarda EG_VEGF seviyelerinin anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur (144).

Ayrıca çalışmamızda çoklu regresyon analizi ile İntegrin $\alpha V/\beta 3$, EG-VEGF, Progesteron reseptörü ve Östrojen reseptörü ekspresyonlarındaki değişiklikler ile gravida, abortus ve canlı doğum sayısı arasındaki ilişki incelenerek, çalışılan bu parametrelerin özellikle reproduktif sonuçlar için bir öngörü sağlayıp sağlamayacağı da araştırıldı. Ancak aralarında anlamlı bir ilişki saptanamadı. Bunun sebebinin çalışma yapılan popülasyonun yetersizliği olabileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

Çalışmamız kronik endometrit tanılı infertil hastalar (n=20) ve kronik endometrit tanısı olmayan fertil hastaların(n=20) proliferatif fazda alınan endometrial doku örneklerinde integrin $\alpha V/\beta 3$, prokineticin-1 (EG-VEGF), östrojen reseptörü, progesteron reseptörü ekspresyonun seviyesini ve kronik endometritin reproduktif prognoza etkisi araştırdık. Kronik endometrit grubundaki hastaların glandüler ve stromal östrojen ve progesteron seviyeleri ve glandüler integrin $\alpha V/\beta 3$ seviyeleri arasında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmemiş olup, daha büyük örneklem kümesi ile yapılacak çalışmalarda anlamlı sonuçlar elde edilmesi mümkün olabilir. Çalışmamızda Glandüler ve stromal EG-VEGF reseptör seviyeleri kronik endometrit grubunda anlamlı olarak kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (sırasıyla p=0,035, p=0,002). Yapılan ROC analizinde glandüler EG-VEGF seviyesinin kronik endometrit açısından diagnostik değeri olduğu saptanmıştır.

Biz çalışmamızda literatürde kronik endometrit tanılı infertil hastalarda daha önce hiç üzerinde çalışma yapılmamış olan integrin $\alpha V/\beta 3$ ve EG-VEGF ekspresyonlarını inceledik. Elde ettiğimiz sonuçların kronik endometrit patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasında yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca tanısal değeri olan, klinik işleyişi kolaylaştıracak, kronik endometrit tanısının daha spesifik olarak konulabilmesini sağlayacak sonuçlara ulaştık. Bu sonucumuzun kronik endometrit tanı kriterleri açısından da yol gösterici olabileceği kanaatindeyiz.

Daha büyük örneklem kümesinin kullanıldığı, prospektif çalışmaların yapılması kronik endometrit tanılı infertil hastalarda tanı konulabilirlik ve reproduktif fonksiyonların düzenlenmesi açısından gereklidir.

7. KAYNAKÇA

1. Çiçek, M.N., Kadın hastalıkları ve doğum bilgisi. 3. ed. Vol. 2. 2012, Ankara: Güneş Kitabevi. 1813.
2. Zinaman MJ, Clegg ED, Brown CC, O'Connor J, Selevan SG. Estimates of human fertility and.
3. Speroff, L. and M.A. Fritz, Klinik jinekolojik endokrinoloji ve infertilite. 8. ed. 2010: Güneş Tıp Kitabevleri. 1137-82.
4. Human Reproduction Update. 1997. Vol. 3, No. 3 pp. 281–295. Motta PM, Makebe S and Notta SA. The ultrastructure of human reproduction. 1. the natural history of the female germ cell: Origin, migration and differentiation inside the developing ovary.
5. Sadler TW. Langman Medikal Embriyoloji. Dokuzuncu Baskıdan Çeviri. 2005. Bölüm 1. .
6. Carlson BM. Human Embryology And Developmental Biolgy. Fourth Edition. 2009. Chapter 1. .
7. Schoenwolf C, Bleyl B, Brauer R, et al. Larsen's Human Embryology. Fourth Edition. 2009. Chapter 1.
8. Broekmans, F., M. Soules, and B. Fauser, Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. Endocrine reviews, 2009. 30(5): p. 465-493.
9. Nobel Tıp Kitabevleri. 15-44, 57-109, 177-93. Bayer, S.R., M.M. Alper, and A.S. Penzias, Boston IVF infertilite el kitabı. 2. ed. 2008:.
10. Hull, M.G., et al., The age-related decline in female fecundity: a quantitative controlled study of implanting capacity and survival of individual embryos after in vitro fertilization. Fertil Steril, 1996. 65(4): p. 783-90.
11. Ziebe, S., et al., Embryo quality and developmental potential is compromised by age. Acta Obstet Gynecol Scand, 2001. 80(2): p. 169-74. .

12. Navot, D., et al., Age-related decline in female fertility is not due to diminished capacity of the uterus to sustain embryo implantation. *Fertility and sterility*, 1994. 61(1): p. 97-101. .
13. Ford, W.C., et al., Increasing paternal age is associated with delayed conception in a large population of fertile couples: evidence for declining fecundity in older men. The ALSPAC Study Team (Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood). *Hum Repr.*
14. https://data.worldbank.org/indicator/SH.PR.V.SMOK.FE?locations=TR&name_desc=true görüntüleme zamanı 10.04.2023.
15. Demirci, N. (2014). Erkek Fertilitesi ve Riskli Yaşam Biçimi Davranışları. *Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi*, 22(1), 39–45 .
16. Demir, S., & Beji, N. K. (2015). İnfertil çiftlerde sağlıklı yaşam biçimi davranışları. *Androloji Bülteni*, 17(61), 136–139.
17. Denson, V. (2006). Diagnosis and management of infertility. *The Journal for Nurse Practitioners*, 2(6), 380–386.
18. Bouyer, J., et al., [Tobacco and ectopic pregnancy. Arguments in favor of a causal relation]. *Rev Epidemiol Sante Publique*, 1998. 46(2): p. 93-9.
19. Phipps, W., et al., The association between smoking and female infertility as influenced by cause of the infertility. *Fertility and sterility*, 1987. 48(3): p. 377-382.
20. Adena, M. and H. Gallagher, Cigarette smoking and the age at menopause. *Annals of human biology*, 2009. .
21. Cramer, D.W., et al., Determinants of basal follicle-stimulating hormone levels in premenopausal women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1994. 79(4): p. 1105-1109.
22. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Turkey-Health-Survey-2019-33661> görüntüleme tarihi 10.04.2023 YAYIM TARİHİ :04 Haziran 2020.

23.

<https://web.archive.org/web/20200802220913/https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/rankorder/2228rank.html> görüntüleme tarihi 10.04.2023.

24. Grodstein, F., M.B. Goldman, and D.W. Cramer, Body mass index and ovulatory infertility. *Epidemiology*, 1994. 5(2): p. 247-50. 47. Rich-Edwards, J.W., et al., .

25. Rich-Edwards, J. W., Goldman, M. B., Willett, W. C., Hunter, D. J., Stampfer, M. J., Colditz, G. A., & Manson, J. E. (1994). Adolescent body mass index and infertility caused by ovulatory disorder. *American journal of obstetrics and gynecology*, 171(1), 17.

26. Clark, A.M., et al., Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod*, 1995. 10(10): p. 2705-12.

27. Clark, A.M., et al., Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod*, 1998. 13(6): p. 1502- 5.

28. Nelson, S.M. and R. Fleming, Obesity and reproduction: impact and interventions. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2007. 19(4): p. 384-9.

29. Norman, R.J., et al., Improving reproductive performance in overweight/obese women with effective weight management. *Hum Reprod Update*, 2004. 10(3): p. 267-80.

30. Bates, G.W., S.R. Bates, and N.S. Whitworth, Reproductive failure in women who practice weight control. *Fertil Steril*, 1982. 37(3): p. 373-8. .

31. Wise, L.A., et al., A prospective cohort study of physical activity and time to pregnancy. *Fertil Steril*, 2012. 97(5): p. 1136-42 e1-4. .

32. Bolumar, F., et al., Caffeine intake and delayed conception: a European multicenter study on infertility and subfecundity. *European Study Group on Infertility Subfecundity. Am J Epidemiol*, 1997. 145(4): p. 324-34.

33. Hakim, R.B., R.H. Gray, and H. Zacur, Alcohol and caffeine consumption and decreased fertility. *Fertil Steril*, 1998. 70(4): p. 632-7. 62. Greenlee, A.R., T.E. Arbuckle, and P.H. Chyou, Risk factors for female infertility in an agricultural region. *Epi*.
34. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. Available at: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547789_eng.pdf;2010. Accessed November 2014.
35. Mosher, W. D., & Pratt, W. F. (1990). Fecundity and infertility in the United States, 1965-88 (No. 192). US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, National Center for Health Statistics.
36. Practice Committee of the American Society for Reproductive M. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015;103(3):e9-e17.
37. La Marca, A., Pati, M., Orvieto, R., Stabile, G., Artenisio, A. C., & Volpe, A. (2006). Serum anti-müllerian hormone levels in women with secondary amenorrhea. *Fertility and sterility*, 85(5), 1547-1549.
38. Penzias, A., Azziz, R., Bendikson, K., Cedars, M., Falcone, T., Hansen, K., ... & Yaeger, B. (2021). Fertility evaluation of infertile women: a committee opinion. *Fertility and sterility*, 116(5), 1255-1265.
39. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L, 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):1616-24.
40. Sharara FI, Beatse SN, Leonardi MR, Navot D, Scott RT, Jr. Cigarette smoking accelerates the development of diminished ovarian reserve as evidenced by the clomiphene citrate challenge test. *Fertil Steril*. 1994;62(2):257-62.
41. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum. Reprod Update*. 2006;12(6):685-718.

42. Maheux-Lacroix S, Boutin A, Moore L, Bergeron ME, Bujold E, Laberge P, et al. Hysterosalpingosonography for diagnosing tubal occlusion in subfertile women: a systematic review with meta-analysis. *Hum Reprod* 2014;29:953–63.
43. Tur-Kaspa I, Gal M, Hartman M, Hartman J, Hartman A. A prospective evaluation of uterine abnormalities by saline infusion sonohysterography in 1,009 women with infertility or abnormal uterine bleeding. *Fertil Steril* 2006;86:1731–5.
44. Jayaprakasan K, Polanski L, Sahu B, et al: Removal of endometrial polyps prior to infertility treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD009592, 2014.
45. Hatasaka, H., New Perspectives for Unexplained Infertility. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 54, 727-33,2011.
46. Crusz SM, Balkwill FR. Inflammation and cancer: advances and new agents. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015;12:584–96.
47. Devlieger R, D'Hooghe T, Timmerman D. Uterine adenomyosis in the infertility clinic. *Hum Reprod Update*. 2003;9:139–147.
48. Evans-Hoeker EA, Young SL. Endometrial receptivity and intrauterine adhesive disease. *Semin Reprod Med* 2014;32:392-401.
49. March CM. Asherman's syndrome. *Semin Reprod Med* 2011;29:83-94.
50. Marcoux S, Maheux R, Berube S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *N Engl J Med* 1997;337:217–22.
51. Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, Farquhar C, Koninckx PR, Olive D. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD001398.
52. Evers JL, Land JA, Mol BW. Evidence-based medicine for diagnostic questions. *Semin Reprod Med* 2003;21:9–15.
53. Kitaya, K., Takeuchi, T., Mizuta, S., Matsubayashi, H., & Ishikawa, T. (2018). Endometritis: new time, new concepts. *Fertility and sterility*, 110(3), 344-350.

54. Song D, Feng X, Zhang Q, Xia E, Xiao Y, Xie W, et al. Prevalence and confounders of chronic endometritis in premenopausal women with abnormal bleeding or reproductive failure. *Reprod BioMed Online*. 2018;36:78–837. .
55. Song, D., Feng, X., Zhang, Q., Xia, E., Xiao, Y., Xie, W., & Li, T. C. (2018). Prevalence and confounders of chronic endometritis in premenopausal women with abnormal bleeding or reproductive failure. *Reproductive biomedicine online*, 36(1), 78-83.
56. Buzzaccarini, G., Vitagliano, A., Andrisani, A., Santarsiero, C. M., Cicinelli, R., Nardelli, C., & Cicinelli, E. (2020). Chronic endometritis and altered embryo implantation: a unified pathophysiological theory from a literature systematic review. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 37, 2897-2911.
57. Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti R. Chronic endometritis : cor relation among hysteroscopic , histologic , and bacteriologic find ings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysterosco pies. *Fertil Steril*. 2008;89:677–84.
58. Kitaya, K.,Tada, Y., Hayashi, T., Taguchi, S., Funabiki, M., Nakamura, Y. Comprehensive endometrial immunglobulin subclass analysis in infertile women suffering from repeted implantation failure with or without chronic endometritis. *Am. J. Reprod. Imm.*
59. Moreno I, Cicinelli E, Bs IG, Bs MG, Bau D, Vilella F, et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women : a comparative study of. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218:602.e1– 602.e16.
60. Liu Y, Ko EYL, Wong KKW, Chen X, Cheung WC, Law TSM, et al. Endometrial microbiota in infertile women with and without chronic endometritis as diagnosed using a quantitative and reference range-based method. *Fertil Steril*. 2019;112:707–717.e1. .
61. Santos CMA, Pires MCV, Leão TL, Hernández ZP, Rodriguez ML, Martins AKS, et al. Selection of *Lactobacillus* strains as potential probiotics for vaginitis treatment. *Microbiol (United Kingdom)*. 2016;162:1195–207.

62. Kushnir VA, Solouki S, Sarig-Meth T, Vega MG, Albertini DF, Darmon SK, et al. Systemic inflammation and autoimmunity in women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol*. 2016;75:672–7.
63. Achache, H., & Revel, A. (2006). Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Human reproduction update*, 12(6), 731-746.
64. Norwitz, E. R., Schust, D. J., & Fisher, S. J. (2001). Implantation and the survival of early pregnancy. *New England Journal of Medicine*, 345(19), 1400-1408.
65. Ojosnegros, S., Seriola, A., Godeau, A. L., & Veiga, A. (2021). Embryo implantation in the laboratory: an update on current techniques. *Human Reproduction Update*, 27(3), 501-530.
66. Davidson LM, Korkak K. Molecular mechanisms of membrane interaction in implantation. *Birth Defects Res C Embryo Today*. March 2016; 108 (1):19-32.
67. Simon, C., Moreno, C., Remohi, J., & Pellicer, A. (1998). Molecular interactions between embryo and uterus in the adhesion phase of human implantation. *Human Reproduction*, 13(suppl_3), 219-232.
68. Ley, K. (2001). Functions of selectins. *Mammalian Carbohydrate Recognition Systems*, 177-200.
69. Dimitriadis E, Menkhorst E, Salamonsen LA, Paiva P. Review: LIF and IL11 in trophoblast-endometrial interactions during the establishment of pregnancy. *Placenta*. 2010;31:S99–104.
70. Di Pietro C, Cicinelli E, Guglielmino MR, Ragusa M, Farina M, Palumbo MA, et al. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immun*.
71. LC, Giudice. Multifaceted roles for IGFBP-1 in human endometrium during implantation and pregnancy. *Ann N Y Acad Sci*. 1997;828:146–56.
72. Kitaya K, Yasuo T. Aberrant expression of selectin E, CXCL1, and CXCL13 in chronic endometritis. *Mod Pathol*. 2010;23(8):1136– 46.

73. Feng Y, Ma X, Deng L, Yao B, Xiong Y, Wu Y, et al. Role of selectins and their ligands in human implantation stage. *Glycobiology*. 2017;27:385–91.
74. Lessey, B. A., & Kim, J. J. (2017). Endometrial receptivity in the eutopic endometrium of women with endometriosis: it is affected, and let me show you why. *Fertility and sterility*, 108(1), 19-27.
75. Di Pietro C, Caruso S, Battaglia R, Iraci M, La A, Fabrizio F, et al. MiR-27a-3p and miR-124-3p, upregulated in endometrium and serum from women affected by chronic endometritis, are new potential molecular markers of endometrial receptivity. *Am J Reprod* .
76. Rutanen EM. Insulin like growth factors in endometrial function. *Gynecol Endocrinol*. 1998;12:399–406.
77. Rutanen EM. Insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in the endometrium. Effect of intrauterine levonorgestrel delivery. *Hum Reprod*. 2000;15:173–81.
78. Felix JC, Farahmand S. Endometrial glandular proliferation and estrogen receptor content during the normal menstrual cycle. *Contraception*. 1997;55:19–22.
79. Petraglia F, Tabanelli S, Galassi MC, Garuti GC, Mancini AC, Genazzani AR, et al. Human decidua and in vitro decidualized endometrial stromal cells at term contain immunoreactive corticotropin-releasing factor (CRF) and CRF messenger ribonucleic acid. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;74:1427–31.
80. Telgmann R, Gellersen B. Marker genes of decidualization: activation of the decidual prolactin gene. *Hum Reprod Update*. 1998;4: 472–9. 71. .
81. Makrigiannakis A, Margioris AN, Chatzaki E, Zoumakis E, Chrousos GP, Gravanis A. The decidualizing effect of progesterone may involve direct transcriptional activation of corticotrophin releasing hormone from human endometrial stromal cells. *Mol Hum Reprod*. 1999;5:789-96.
82. Mestre-Citrinovitz AC, Kleff V, Vallejo G, Winterhager E, Saragüeta P. A.

83. Okada H, Sanezumi M, Nakajima T, Okada S, Yasuda K, Kanzaki H. Rapid down-regulation of CD63 transcription by progesterone in human endometrial stromal cells. *Mol Hum Reprod*. 1999;5:554–8.
84. Conneely OM, Lydon JP. Progesterone receptors in reproduction: functional impact of the a and B isoforms. *Steroids*. 2000;65:571–7. .
85. Hewitt SC, Korach KS. Oestrogen receptor knockout mice: roles for estrogen receptors alpha and beta in reproductive tissues. *Reprroduction*. 2003;125:143–9.
86. Wu D, Kimura F, Zheng L, Ishida M, Niwa Y, Hirata K, et al. Chronic endometritis modifies decidualization in human endometrial stromal cells. *Reprod Biol Endocrinol*. 2017;15(1):16.
87. Tanos V, Balami S, Lingwood L. Junctional zone endometrium alterations in gynecological and obstetrical disorders and impact on diagnosis, prognosis and treatment. *Curr Opin Obstet Gynaecol*. 2019;31:418–27.
88. Oki T, Douchi T, Maruta K, Nakamura S, Nagata Y. Changes in endometrial wave-like movements in accordance with the phases of menstrual cycle. 2002;28(3):176–81.
89. Kunz G, Noe M, Herbertz M, Leyendecker G. Uterine peristalsis during the follicular phase of the menstrual cycle: effects of oestrogen, antioestrogen and oxytocin. *Hum Reprod Update*. 1998;4:647–54. .
90. Kunz G, Beil D, Deininger H, Wildt L, Leyendecker G. The dynamics of rapid sperm transport through the female genital tract: evidence from vaginal sonography of uterine peristalsis and hysterosalpingoscintigraphy. *Hum Reprod*. 1996;11:627–32.
91. Fanchin R, Ayoubi JM, Righini C, Olivennes F, Schonauer LM, Frydman R. Uterine contractility decreases at the time of blastocyst transfer. *Hum Reprod*. 2001;16:1115–9.
92. Pinto V, Matteo M, Tinelli R, Mitola PC. Altered uterine contractility in women with chronic endometritis. *Fertil Steril*. Elsevier Inc. 2015;103:1049–52.

93. Cicinelli, E., Bettocchi, S., de Ziegler, D., Loizzi, V., Cormio, G., Marinaccio, M., ... & Resta, L. (2019). Chronic endometritis, a common disease hidden behind endometrial polyps in premenopausal women: first evidence from a case-control study. *Journal of minimally invasive gynecology*, 26(7), 1346-1350.
94. Cicinelli E, Bettocchi S, de Ziegler D, Loizzi V, Cormio G, Marinaccio M, et al. Chronic endometritis, a common disease hidden behind endometrial polyps in premenopausal women: first evidence from a case-control study. *J Minim Invasive Gynecol*. Elsevier Inc. 2019;26:1346–50.
95. Carvalho FM, Aguiar FN, Tomioka R, de Oliveira RM, Frantz N, Ueno J. Functional endometrial polyps in infertile asymptomatic patients: a possible evolution of vascular changes secondary to endometritis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;170(1): 152–6.
96. Kim MR, Ah Kim Y, Jo MY, Hwang KJ, Ryu HS. High frequency of endometrial polyps in endometriosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2003;10:46–8.
97. Ngan, E. S., Lee, K. Y., Yeung, W. S., Ngan, H. Y., Ng, E. H., & Ho, P. C. (2006). Endocrine gland-derived vascular endothelial growth factor is expressed in human peri-implantation endometrium, but not in endometrial carcinoma. *Endocrinology*, 147(1), 88-.
98. Xu, L. Z., Gao, M. Z., Yao, L. H., Liang, A. J., Zhao, X. M., & Sun, Z. G. (2015). Effect of high ovarian response on the expression of endocrine gland-derived vascular endothelial growth factor (EG-VEGF) in peri-implantation endometrium in IVF women. *Int*.
99. Wang, W. J., Zhang, H., Chen, Z. Q., Zhang, W., Liu, X. M., Fang, J. Y., ... & Kwak-Kim, J. (2019). Endometrial TGF- β , IL-10, IL-17 and autophagy are dysregulated in women with recurrent implantation failure with chronic endometritis. *Reproductive biology*.
100. Yang, R., Du, X., Wang, Y., Song, X., Yang, Y., & Qiao, J. (2014). The hysteroscopy and histological diagnosis and treatment value of chronic endometritis in recurrent implantation failure patients. *Archives of gynecology and obstetrics*, 289, 1363-1369.

101. Cicinelli, E., Resta, L., Nicoletti, R., Tartagni, M., Marinaccio, M., Bulletti, C., & Colafiglio, G. (2005). Detection of chronic endometritis at fluid hysteroscopy. *Journal of minimally invasive gynecology*, 12(6), 514-518.
102. Inki, P., Stenbäck, F., Grenman, S., & Jalkanen, M. (1994). Immunohistochemical localization of syndecan-1 in normal and pathological human uterine cervix. *The Journal of pathology*, 172(4), 349-355.
103. Carey, D. J. (1997). Syndecans: multifunctional cell-surface co-receptors. *Biochemical Journal*, 327(1), 1-16.
104. Johnston-MacAnanny, E. B., Hartnett, J., Engmann, L. L., Nulsen, J. C., Sanders, M. M., & Benadiva, C. A. (2010). Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertility and sterility*.
105. Kitaya K, Tada Y, Taguchi S, Funabiki M, Hayashi T, Nakamura Y. Local mononuclear cell infiltrates in infertile patients with endometrial macropolyps versus micropolyps. *Hum Reprod*. 2012;27: 3474–80.
106. McQueen DB, Bernardi LA, Stephenson MD.
107. Jindal, U. N., Verma, S., & Bala, Y. (2012). Favorable infertility outcomes following anti-tubercular treatment prescribed on the sole basis of a positive polymerase chain reaction test for endometrial tuberculosis. *Human Reproduction*, 27(5), 1368-1374.
108. Puente, E., Alonso, L., Laganà, A. S., Ghezzi, F., Casarin, J., & Carugno, J. (2020). Chronic endometritis: old problem, novel insights and future challenges. *International journal of fertility & sterility*, 13(4), 250.
109. Kosei, N., Zakharenko, N., & Herman, D. (2017). ENDOMETRIAL POLYPS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE: CLINICAL AND PATHOGENETIC VARIATIONS. *Georgian medical news*, (273), 16-22.
110. Cicinelli, E., De Ziegler, D., Nicoletti, R., Colafiglio, G., Saliani, N., Resta, L., ... & De Vito, D. (2008). Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic,

histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive offi.

111. Greenwood, S. M., & Moran, J. J. (1981). Chronic endometritis: morphologic and clinical observations. *Obstetrics and gynecology*, 58(2), 176-184.

112. Moreno, I., Codoñer, F. M., Vilella, F., Valbuena, D., Martinez-Blanch, J. F., Jimenez-Almazán, J., ... & Simon, C. (2016). Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *American journal of obstetrics and gynec.*

113. Khan, K. N., Fujishita, A., Kitajima, M., Hiraki, K., Nakashima, M., & Masuzaki, H. (2014). Intra-uterine microbial colonization and occurrence of endometritis in women with endometriosis. *Human reproduction*, 29(11), 2446-2456.

114. Liu, Y., Chen, X., Huang, J., Wang, C. C., Yu, M. Y., Laird, S., & Li, T. C. (2018). Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure. *Fertility and .*

115. Groth, J. V. (2018). Chronic endometritis and the plasma cell, fact versus fiction. *Fertility and sterility*, 109(5), 788.

116. Tsonis O, Gkrozou F, Dimitriou E, Paschopoulos M. Hysteroscopic detection of chronic endometritis: Evaluating proposed hysteroscopic features suggestive of chronic endometritis. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2021;50:102182.

117. Liu, W. J., Huang, J., Sun, L., Huang, L., Zhang, Q. Y., Nong, Y. Q., ... & Liu, F. H. (2022). New biopsy after antibiotic treatment: effect on outcomes of assisted reproduction in patients with infertility and chronic endometritis. *Reproductive BioMedici.*

118. Song, D., He, Y., Wang, Y., Liu, Z., Xia, E., Huang, X., ... & Li, T. C. (2021). Impact of antibiotic therapy on the rate of negative test results for chronic endometritis: a prospective randomized control trial. *Fertility and sterility*, 115(6), 1549-1556.

119. Guleria K, Agarwal N, Mishra K, Gulati R, Mehendiratta A. Evaluation of endometrial steroid receptors and cell mitotic activity in women using copper intrauterine device: can Cu-T prevent endometrial cancer? *J Obstet Gynaecol Res* 2004; 30:181–187.
120. Mertens, H. J. M. M., Heineman, M. J., Theunissen, P. H. M. H., De Jong, F. H., & Evers, J. L. H. (2001). Androgen, estrogen and progesterone receptor expression in the human uterus during the menstrual cycle. *European Journal of Obstetrics & Gynecology* a.
121. Fung, H. Y. M., Wong, Y. L., Wong, F. W. S., & Rogers, M. S. (1994). Study of oestrogen and progesterone receptors in normal human endometrium during the menstrual cycle by immunocytochemical analysis. *Gynecologic and obstetric investigation*, 38(3), 186-1.
122. Mishra, K., Wadhwa, N., Guleria, K., & Agarwal, S. (2008). ER, PR and Ki-67 expression status in granulomatous and chronic non-specific endometritis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 34(3), 371-378.
123. Chung TW, Park MJ, Kim HS, Choi HJ, Ha KT. Integrin alphaVbeta3 and alphaVbeta5 are required for leukemia inhibitory factor-mediated the adhesion of trophoblast cells to the endometrial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016;469(4):936–40.
124. Gonzalez RR, Palomino A, Boric A, Vega M, Devoto L. A quantitative evaluation of alpha1, alpha4, alphaV and beta3 endometrial integrins of fertile and unexplained infertile women during the menstrual cycle. A flow cytometric appraisal. *Hum Reprod*. 1999;14.
125. Elnaggar, A., Farag, A. H., Gaber, M. E., Hafeez, M. A., Ali, M. S., & Atef, A. M. (2017). AlphaVBeta3 Integrin expression within uterine endometrium in unexplained infertility: a prospective cohort study. *BMC Women's Health*, 17(1), 1-9.
126. Liu, L., Yang, H., Guo, Y., Yang, G., & Chen, Y. (2019). The impact of chronic endometritis on endometrial fibrosis and reproductive prognosis in patients with

moderate and severe intrauterine adhesions: a prospective cohort study. *Fertility and sterility*.

127. Boroujerdnia MG, Nikbakht R. Beta3 Integrin expression within uterine endometrium and its relationship with unexplained infertility. *Pak J of Biol Sci*. 2008;11(21):2495–9.

128. Ferrara, N., Frantz, G., LeCouter, J., Dillard-Telm, L., Pham, T., Draksharapu, A., ... & Peale, F. (2003). Differential expression of the angiogenic factor genes vascular endothelial growth factor (VEGF) and endocrine gland-derived VEGF in normal and pol.

129. Hoffmann, P., Feige, J. J., & Alfaidy, N. (2006). Expression and oxygen regulation of endocrine gland-derived vascular endothelial growth factor/prokineticin-1 and its receptors in human placenta during early pregnancy. *Endocrinology*, 147(4), 1675-1684.

130. Battersby, S., Critchley, H. O. D., Morgan, K., Millar, R. P., & Jabbour, H. N. (2004). Expression and regulation of the prokineticins (endocrine gland-derived vascular endothelial growth factor and Bv8) and their receptors in the human endometrium across.

131. Tiberi, F., Tropea, A., Apa, R., Romani, F., Lanzone, A., & Marana, R. (2010). Prokineticin 1 mRNA expression in the endometrium of healthy women and in the eutopic endometrium of women with endometriosis. *Fertility and sterility*, 93(7), 2145-2149.

132. Ngan, E. S., Lee, K. Y., Yeung, W. S., Ngan, H. Y., Ng, E. H., & Ho, P. C. (2006). Endocrine gland-derived vascular endothelial growth factor is expressed in human peri-implantation endometrium, but not in endometrial carcinoma. *Endocrinology*, 147(1), 88-.

133. Kurita, T., Young, P., Brody, J. R., Lydon, J. P., O'Malley, B. W., & Cunha, G. R. (1998). Stromal progesterone receptors mediate the inhibitory effects of progesterone on estrogen-induced uterine epithelial cell deoxyribonucleic acid synthesis. *Endocrino*.

134. Evans J, Catalano RD, Morgan K, Critchley HO, Millar RP, Jabbour HN. Prokineticin 1 signaling and gene regulation in early human pregnancy. *Endocrinology* 2008;149:2877–87.
135. Traboulsi, W., Sergent, F., Boufettal, H., Brouillet, S., Slim, R., Hoffmann, P., ... & Alfaidy, N. (2017). Antagonism of EG-VEGF Receptors as Targeted Therapy for Choriocarcinoma Progression In Vitro and In Vivo Prokineticin Receptors Are Novel Targets of.
136. Brouillet, S., Murthi, P., Hoffmann, P., Salomon, A., Sergent, F., De Mazancourt, P., ... & Alfaidy, N. (2013). EG-VEGF controls placental growth and survival in normal and pathological pregnancies: case of fetal growth restriction (FGR). *Cellular and Mol.*
137. Masuda, Y., Takatsu, Y., Terao, Y., Kumano, S., Ishibashi, Y., Suenaga, M., ... & Fujino, M. (2002). Isolation and identification of EG-VEGF/prokineticins as cognate ligands for two orphan G-protein-coupled receptors. *Biochemical and biophysical research* .
138. Soga, T., Matsumoto, S. I., Oda, T., Saito, T., Hiyama, H., Takasaki, J., ... & Furuichi, K. (2002). Molecular cloning and characterization of prokineticin receptors. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Structure and Expression*, 1579(2-3), 173-179.
139. Shaw, J. L., Denison, F. C., Evans, J., Durno, K., Williams, A. R., Entrican, G., ... & Horne, A. W. (2010). Evidence of prokineticin dysregulation in fallopian tube from women with ectopic pregnancy. *Fertility and sterility*, 94(5), 1601-1608.
140. Su, M. T., Lin, S. H., Lee, I. W., Chen, Y. C., Hsu, C. C., Pan, H. A., & Kuo, P. L. (2010). Polymorphisms of endocrine gland-derived vascular endothelial growth factor gene and its receptor genes are associated with recurrent pregnancy loss. *Human Reprod.*
141. Su, M. T., Lin, S. H., Chen, Y. C., & Kuo, P. L. (2014). Gene-gene interactions and risk of recurrent miscarriages in carriers of endocrine gland-derived vascular endothelial growth factor and prokineticin receptor polymorphisms. *Fertility and Sterility*, .

142. Karaer, A., Tuncay, G., Uysal, O., Sevimli, T. S., Sahin, N., Karabulut, U., & Sariboyaci, A. E. (2020). The role of prokineticins in recurrent implantation failure. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, 49(9), 101835.
143. Karaer, A., Cigremis, Y., Celik, E., & Gonullu, R. U. (2014). Prokineticin 1 and leukemia inhibitory factor mRNA expression in the endometrium of women with idiopathic recurrent pregnancy loss. *Fertility and Sterility*, 102(4), 1091-1095.
144. Lee, K. F., Lee, Y. L., Chan, R. W., Cheong, A. W., Ng, E. H., Ho, P. C., & Yeung, W. S. (2010). Up-regulation of endocrine gland-derived vascular endothelial growth factor but not vascular endothelial growth factor in human ectopic endometriotic tissue. .
145. Naftalin J, Jurkovic D. The endometrial-myometrial junction: a fresh look at a busy crossing. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;34:1–11. .

8. EKLER

EK 1: Etik Kurul Kararı

 **T.C.**
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul
Başkanlığı

SAYI : 2020/23
KONU : Toplantı Kararı

07/09/2020

Sayın, Dr. Öğr. Üyesi A. Yeşim AKDEMİR
ZBEÜ Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın
02/09/2020 tarihinde yapmış olduğu toplantıda çalışmanızla ilgili almış olduğu karar ekte
sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.


Prof. Dr. I. Etem PİŞKİN
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkan V.

Ek: Karar 1 adet

Zonguldak B.E.Ü. Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 67600 KOZLU/ ZONGULDAK, Tel:0 372 261 32 60
Fax: 0 372 261 02 65

EK 2: Etik Kurul Kararı

 **T.C.**
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 02/09/2020
TOPLANTI NO : 2020/17

KARARLAR :

10- Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanlığı'nın "Kronik Endometrit Tanılı İnfertil Kadınlarda Endometrial İntegrin alfa-V-beta3, Prokineticin-1, Östrojen Reseptörü, Progesteron Reseptörü Ekspresyonu ve Kronik Endometritin Reprodüktif Prognoza Etkisi" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R



Prof. Dr. İ. Etem PİŞKİN
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı V.

Zonguldak BEÜ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, 67600 KOZLU/ ZONGULDAK,
Tel:0 372 261 32 60 Fax: 0 372 261 02 65

(0372) 261 20 01 Faks: (0372) 261 02 64
E-posta: : ozelkalem@beun.edu.tr Elektronik ağı:http://tip.beun.edu.tr/