

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

**AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE,POLİKİSTİK OVER
SENDROMU VE ENDOMETRİOMA TANISI ALAN
HASTALAR İLE SAĞLIKLI KADINLARDA ENDOMETRİAL
İMLANTASYON FAKTÖRÜ OLARAK CORİN VE
PROKALSİTONİN'İN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Zeynep ŞEYHANLI

İZMİR

2015

T.C.

İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Eğitim Sorumlusu:Prof.Dr.Sefa KELEKÇİ

AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE,POLİKİSTİK OVER
SENDROMU VE ENDOMETRİOMA TANISI ALAN
HASTALAR İLE SAĞLIKLI KADINLARDA ENDOMETRİAL
İMLANTASYON FAKTÖRÜ OLARAK CORİN VE
PROKALSİTONİN'İN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr.Zeynep ŞEYHANLI

TEZ DANIŞMANI

Yard. Doç. Dr. Serpil AYDOĞMUŞ

İZMİR-2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman değerli bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, bilimsel bir eğitim ve araştırma ortamının oluşması için her türlü olanağı sağlayan, modern jinekolojik yöntemlerin kliniğimizde uygulanması hususundaki yoğun gayretleri ile yetişmemde büyük emekleri olan, etik değerleri ile bilim ve insanlık adına hayat boyu örnek alacağım, asistanı olmaktan onur duyduğum Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Ana Bilim Dalı Başkanı değerli hocam Prof. Dr. Sefa KELEKÇİ' ye,

Asistanlığımın ve tez çalışmamın tüm aşamalarında değerli bilgi ve zamanını benimle paylaşan, büyük bir özveriyle, sabırla, hoşgörülüyle yol gösteren ve destekleyen Yrd. Doç. Dr. Serpil AYDOĞMUŞ'a,

Asistanlık sürem boyunca emekleri ve benimle paylaştıkları deneyimleri için; Op. Dr. Mehmet Hakan YETİMALAR, Doç. Dr. Ahmet Akın SİVASLIOĞLU, Doç. Dr. İncim BEZİRCİOĞLU, Doç. Dr. Çetin AYDIN, Doç. Dr. Aşkın YILDIZ, Op. Dr. Hüseyin AYDOĞMUŞ, Op.Dr. Selda UYSAL, Op.Dr. Külal ÇUKUROVA, Op. Dr. Adnan KEKLİK, Yrd. Doç. Dr. Burcu HARMANDAR KASAP, Op.Dr. Kutlu KURT, Op.Dr. Servet GENÇDAL, Op. Dr. Çağrı GÜVEN, Op.Dr. Emre EKMEKÇİ, Op.Dr. Seçil KURTULMUŞ'a,

Tezimi hazırlarken yardımlarını esirgemeyen ; Doç. Dr. Bülent YILMAZ, Op. Dr. Mustafa DEMİR, Op. Dr. Fulya OĞUZ' a,

İhtisas eğitimim sürecinde birlikte çalışmaktan zevk aldığım asistan arkadaşlarıma, tüm hemşire, ebe ve personellerimize,

Tüm hayatım boyunca hiçbir zaman destek ve sevgilerini esirgemeyen, sevgiyle , sabırla, fedakarlıklarla beni yetiştiren canım anneme, babama, varlıkları yeterli canım kardeşlerime,

Hayatımdaki en özel, en büyük destekçim, hayat arkadaşım sevgili eşim Ahmet ŞEYHANLI' ya ve hayatımın en güzel armağanı, en büyük şansım, herşeyim biricik oğlum Ahmet Görkem'ime ,

Sonsuz teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunarım...

Dr. Zeynep ÇETİNKAYA ŞEYHANLI

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER	x
TABLolar.....	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiv
GİRİŞ	1
1.ENDOMETRİUM.....	1
1.1. ENDOMETRİAL SIKLUSUN HORMONAL REGÜLASYONU	2
1.2. ENDOMETRİAL RESEPTİVİTE	3
1.3. İMPLANTASYON VE PREİMPLANTASYON EMBRİYO GELİŞİMİ.....	5
1.3.1.İmplantasyon Aşamaları.....	6
1.3.2.Preimplantasyon Embryo Gelişimi.....	8
2) İMPLANTASYON BELİRTEÇLERİ VE SİTOKİNLER.....	10
2.1.SİTOKİNLER.....	15
2.2. CORİN	19
2.3. PROKALSİTONİN.....	27
2.4.İNTERLÖKİN AİLESİ	37
3. KADIN İNFERTİLİTESİ.....	38
4. POLİKİSTİK OVER SENDROMU	39
4.1. PKOS'un Klinik Bulguları	40
4.2. PKOS'un Patofizyolojisi.....	41
4.3. PCOS Patolojisi	44
4.4. PKOS'da Ultrasonografi	46

4.5. PCOS'ta Ayırıcı Tanı	46
4.6. İnfertilite.....	46
4.7. PKOS'ta Ovulasyon İndüksiyonu.....	46
5. ENDOMETRİOMA	47
5.1. Etyopatogenez (hipotezler)	49
5.2. Endometriotik Ovaryen Kistlerin Patogenezi	52
5.3. İnfertilite ve Endometriozis.....	54
5.4. Endometriozis Sınıflandırması.....	56
5.5. Endometriozis Tedavisi	56
6. AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE	61
AMAÇ.....	63
MATERYAL METOT	64
BULGULAR	66
TARTIŞMA.....	71
SONUÇ.....	76
KAYNAKLAR	77

SİMGELER VE KISALTMALAR

- A:** Androstenedion
ACTH: Adrenokortikotropik hormon
AFS Skoru: American Fertility Society Skoru
ANP: Atrial Natriüretik Peptid
APO: Apolipoprotein
ASH: Antijen sunan hücreler
BNP: Brain Natriüretik Peptid
BSF-2: Beta hücre uyarıcı faktör 2
BSF-2: Beta hücre uyarıcı faktör 2
C4BPA: Komplamen Komponent-4 Bağlayıcı Protein
CD: Kompleman
CGRP: Kalsitonin Geni İlişkili Peptid
CLDN4: Klaudin 4
CNP: C-tip Natriüretik Peptid
COMP: Kıkırdak Oligomerik Matriks Proteini
CP: Serüloplazmin (ferroksidaz)
CRABP2: Hüresel Retinoik Asid Bağlayıcı Protein-2
CRH: Kortikotropin relasing hormon
CSRP: Sistein ve Glisinden Zengin Protein-2
CTR:Kalsitonin Membran Reseptörü
DAF: Kompleman bozucu faktör
DHA: Dehidroepiandrosteron sülfat
DIF: Diferansiasyon indükleyici faktör
DKK1: Dickkopf homoloğu-1(Xenopus laevis)
DMNC: Desidual mononükleer hücreler
DYNLT3: Dynein hafif zincirli Tctex-tip 3
E1: Östron
E2: Estradiol

- EPF:** Erken Gebelik Faktörü
- FGF:** Fibroblast Büyüme Faktörü
- FSH:** Folikül sitümulan hormon
- GADD45A:** Büyüme Durması ve DNA-hasar-indükleyicisi- α
- GAG:** Glikozaminoglikan
- GAST:** Gastrin
- GBP2:** Guanilat Bağlayıcı Protein-2 (interferonla-indüklenebilen)
- G-CSF:** Granülosit koloni stimulan faktör
- GGTL2:** Gamma-glutamiltransferaz-benzeri protein-2
- GLUT:** membran Glukoz Taşıyıcıları
- GM-CSF:** Granülosit monosit koloni uyarıcı faktör
- GNLY:** Granülizin
- GnRH:** Gonadotropin serbestleştirici hormon
- GZMA:** Granzim A(1) (sitotoksik T-lenfosit-ilişkili serin esteraz-3
- HCG:** İnsan koryonik gonadotropin
- HER:** İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
- HIV:** Human immunodeficiency virus
- HLA:** İnsan lökositik antijeni
- HOXA10:** Homeobox protein Hox-A10
- HPGF veya IL-HP 1:** Hibridoma/plazmositom büyüme faktörü
- HSF:** Hepatosit uyarıcı faktör
- ICAM:** İnterselüler Adezyon Molekülleri
- ICAM-1:** İnterselüler adhezyon molekülü – 1
- IFN γ :** İnterferon gama
- IGF-1:** İnsülin benzeri büyüme faktörü – 1
- IGFBP-1:** İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein – 1
- IL-1:** İnterlökin 1
- IL1-Rt1:** İnterlökin-1 Reseptör tip-1
- IL-6:** İnterlökin 6
- KAH:** Konjenital adrenal hiperplazi
- KGF:** Keratinosit Büyüme Faktörü
- KOH:** Kontrollü ovaryan stimülasyon
- LH:** Luteinize edici hormon
- LIF:** Lökemia inhibe edici faktör

- LPS:** Lipopolisakkarit
- M-CSF:** Makrofaj – monosit koloni stimüle edici faktör
- MGI-2:** Monosit-granülasit indükleyici tip 2
- MMP:** Matriks Metalloproteinaz
- MMP7:** Matrilysin
- MMPs:** Matriks metalloproteinazlar
- MPA:** Medroksiprogesteron asetat
- MSX2:** Msh homeobox 2
- MUC-1:** Mucin 1
- NK:** Naturel killer hücreleri
- NKCF:** Naturel killer koloni stimulan faktör
- NK-CIA:** Naturel killer koloni inhibitör faktör
- OLFM1:** Olfaktomedin-1
- PAEP:** Progestajen-ilişkili Endometrial Protein (PP-14, Glikodelin)
- PAF:** Platelet aktive edici faktör
- PAI:** Plazminojen Aktivatörü İnhibitörü
- PAI-1:** Plazminojen aktivatörü inhibitörü – 1
- PCT:** Prokalsitonin
- PDGF:** Platelet kaynaklı büyüme faktörü
- PKOS:** Polikistik over sendromu
- PLA2G2A:** Fosfolipaz A2 grup IIA
- PRL:** Prolaktin
- S100P:** S100 kalsiyum bağlayıcı Protein
- SFRP4:** Salgılanmış Kıvrılma-ilişkili Protein 4
- SHBG:** Seks hormon bağlayıcı globulin
- SPP1:** Salgılanmış Fosfoprotein 1 (osteopontin)
- T:** Testosteron
- TCN1:** Transkobalamin-I
- TGF – β :** Transforming growth faktör beta
- TGF:** Transforme-edici Büyüme Faktörü
- TH 1 :** T Helper 1
- TIMP:** Metalloproteinaz Doku İnhibitörü
- TNF:** Tümör Nekroz Faktör
- TNF α :** Tümör nekroz faktör alfa

TNF β : Tumor nekroz faktör beta

UEI: Unexplain infertility – Açıklanamayan infertilite

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

XCL2: Kemokin (C motif) ligand 2

α -SMA: Alfa – düz kas aktini

ŞEKİLLER

Şekil 1. İmplantasyon penceresi (reseptif dönem)	3
Şekil 2. Endometriumun elektron mikroskopisi ile incelenmesi.....	4
Şekil 3. İmplantasyon.....	5
Şekil 4. İmplantasyon aşamaları.....	6
Şekil 5. İmplantasyon embriyo-endometrium diyalogu	7
Şekil 6. Menstrüel siklus ile blastokist-endometrium arasındaki sitokinler.....	13
Şekil 7. Corin protein yapısı.....	20
Şekil 8. Corin aracılıklı pro-ANP aktivasyonu	21
Şekil 9. Spiral arter remodelinginde corin ve ANP'nin öngürülen rolü.....	24
Şekil 10. Prokalsitonin aminoasit dizisi	27
Şekil 11. Calc-1 geni ve Prokalsitonin sentezi	28
Şekil 12. Prokalsitonin üretimi ve salınımı	34
Şekil 13. Gruplara göre CORİN dağılımı.....	69
Şekil 14. Gruplara göre PROKALSİTONİN dağılımı	70

TABLÖLAR

Tablo 1. İmplantasyon Belirteçleri	10
Tablo 2. Açıklanamayan infertilite olası etiyolojileri	61
Tablo 3. Grupların demografik ve bazal verileri	66
Tablo 4. Demografik ve bazal parametrelerin ikili gruplar arası karşılaştırılması	67
Tablo 5. Corin ve Prokalsitonin değerlerinin gruplara göre dağılımı	68
Tablo 6. Corin ve Prokalsitonin değerlerinin ikili gruplar arası karşılaştırılması	68

AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE, POLİKİSTİK OVER SENDROMU VE ENDOMETRİOMA TANISI ALAN HASTALAR İLE SAĞLIKLI KADINLARDA ENDOMETRİAL İMPLANTASYON FAKTÖRÜ OLARAK CORİN VE PROKALSİTONİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

ÖZET:

GİRİŞ:Endometrial reseptivite, luminal epitelyumun blastokist implantasyonu için uygun olduğu zamanı ifade eder. Luminal epitelde, glandüler epitelde ve aynı zamanda endometrial stromada önemli gelişimsel değişiklikler meydana gelir. Reseptif endometrium ve canlı bir embriyo gelişiminin her ikisi de başarılı bir implantasyon için gereklidir. Son zamanlarda luteal fazın değişik evrelerini gösteren reseptivite belirteçleri denen pek çok molekül tanımlanmıştır.

AMAÇ:Bu çalışmanın amacı açıklanamayan infertilite, polikistik over sendromu ve endometrioma tanısı alan hastalar ile sağlıklı kadınların endometrial yıkama sıvısında endometrial implantasyon faktörü olarak corin ve prokalsitonin düzeylerinin karşılaştırılmasıdır.

MATERYAL- METOD:Ocak 2013-Haziran 2013 tarihleri arasında yaşları 20 ile 40 arasında değişen açıklanamayan infertilite(n:20), polikistik over sendromu (n:20), endometrioma (n:20) çalışma grubu olarak ve sağlıklı fertil kadınlar(n:20) kontrol grubu olarak dahil edildi. Tüm hastaların implantasyon penceresi döneminde endometrial yıkama örneklerinde CORİN ve PROKALSİTONİN düzeyleri çalışıldı ve gruplar arasında karşılaştırıldı.

SONUÇ: Demografik açıdan benzer bulunan gruplarda endometrial yıkama sıvısında ölçülen corin ve prokalsitonin düzeyleri arasında karşılaştırma yapıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır.

TARTIŞMA: Az sayıda araştırılan marker implantasyonun biyomekanizmasını açıklamada yeterli olmadığı için ve endometrial reseptivitede çok sayıda biyomarker rol alması nedeniyle ekspresyon bozukluklarında fazla sayıda markeri içeren geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELER: Açıklanamayan İnfertilite, Corin, Endometrial Reseptivite, Endometrioma, Prokalsitonin, Polikistik Over Sendromu

COMPARISON OF THE LEVELS OF CORIN AND PROCALSITONIN IN ENDOMETRIAL FLUSHING FLUID BETWEEN WOMEN WITH UNEXPLAINED INFERTILITY ,POLYCYSTIC OVARY SYNDROME ,ENDOMETRIOMA AND FERTILE HEALTHY WOMEN

ABSTRACT

BACKGROUND:Endometrial receptivity represents the time of which the luminal epithelium is available for blastocyst implantation. In luminal epithelium , glandular epithelium and also in endometrial stroma some important growth changes occurs.For o successive implantation, both receptive endometrium and a live embryo growth are required.Recently, a lot of molecules have been identified as receptivity markers during implantation window.

AIM:Purpose of this study is to compare the levels of corin and procalcitonin in endometrial washing liquid for endometrial implantation factor, between the patients whom are diagnosed to have unexplained infertility, polycystic ovary syndrome , endometrioma and the fertile healthy women.

MATERIAL AND METHODS:Between January 2013-June 2013 , as a study group of women ages differ in range of 20-40 , whom had unexplained infertility (n:20), polycystic ovary syndrome (n:20), endometrioma(n:20) and as a control group of healthy fertile women (n:20) were included.In the period of implantation window , in all the patients' endometrial washing samples , corin and procalcitonin levels were analyzed on and compared between the groups.

RESULTS:The levels of corin and procalcitonin in endometrial washing liquid were similar in all groups whom were similar demographically and there were no statistically significant differences between the groups.

CONCLUSION:Because of biomarkers insufficient to explain the implantatin mechanism and a lot of biomarker takes places in endometrial receptivity, it is needed to have larger series which includes a lot of markers in expression defects.

KEYWORDS:Corin, EndometrialReceptivity, Endometrioma, Procalcitonin, Polycystic Ovary Syndrome, Unexplained Infertility

GİRİŞ

1. ENDOMETRİUM

Endometrium birçok hormon, büyüme faktörü ve sitokin salgılayan bir endokrin organ olarak kabul edilebilir. Endometriumun esas fonksiyonu ise canlı embriyonun zamanında implantasyonuna izin vermek ve başarılı bir gebelik için besleyici lokal çevre sağlamaktır. Endometrium, gebelik olmadığında kendi kendini yenileme ve invaziv patojenlere karşı koruyuculuk özelliklerine de sahiptir (1).

Endometrium, bazal ve fonksiyonel olmak üzere iki tabakadan oluşur. Bazal tabaka myometriuma bitişiktir, menstruasyon sonrası sebat eder ve menstruel periyot boyunca sınırlı değişikliklere uğrar (2). Bu tabaka menstrüel dökülme sonrası endometriumu rejenere eden tabakadır. Fonksiyonel endometrium tabakası çok hassas olup estrogen, progesteron ve androjenlere yüksek derecede yanıt verir ve menstruasyon sırasında dökülür (3). Bu tabakanın proliferasyon, sekresyon ve dejenerasyon fazları mevcuttur. Fonksiyonel tabakanın amacı endometriumu embriyo implantasyonuna hazırlamaktır.

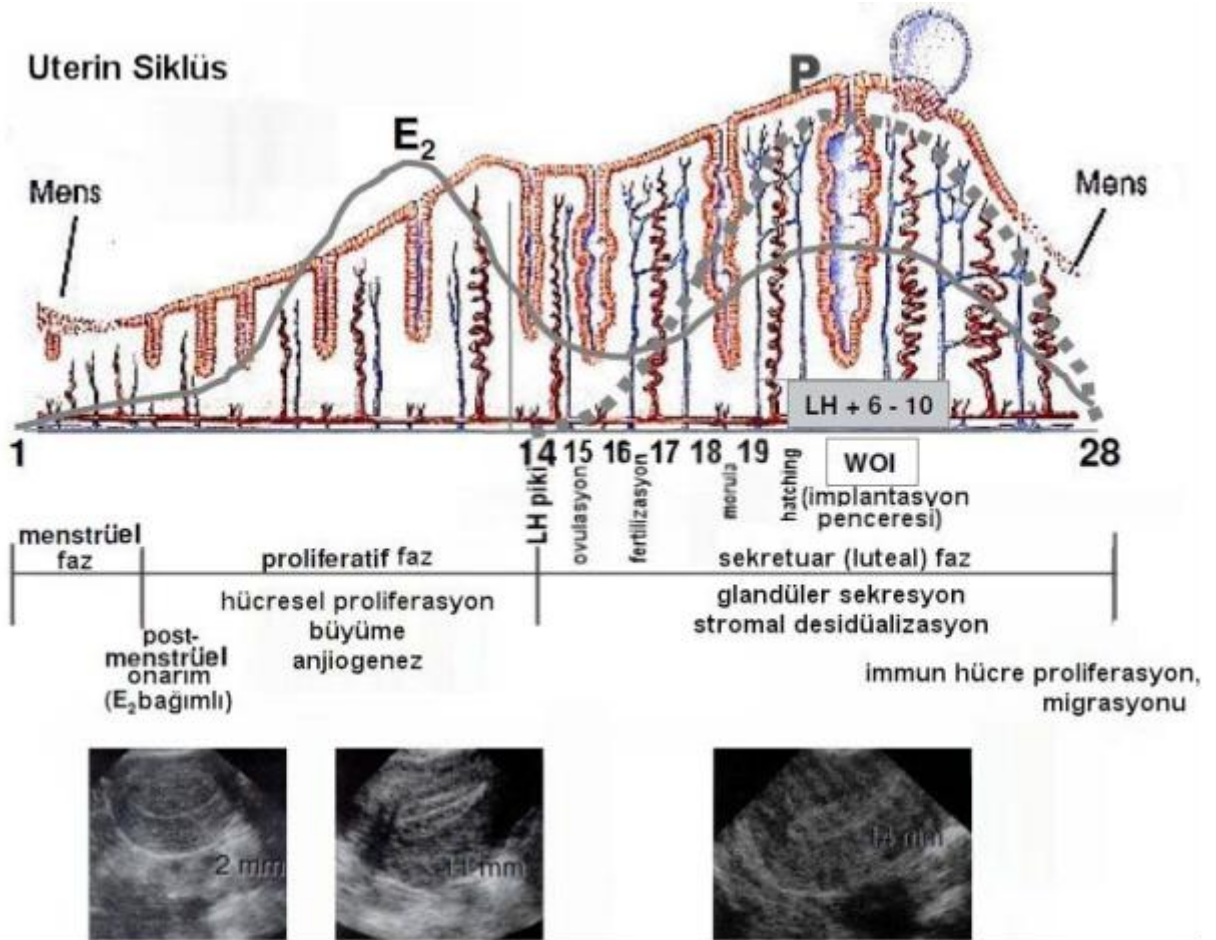
Endometrium 2 farklı hormon cevabı olan doku tipi içerir: Birincisi tek katlı “kolumnar epitelyum” ve ikincisi fibroblast, endotelial hücre ve lökositleri içeren “stromal bağ dokusudur” (2). Endometriumdaki epitel tipleri; endometrial yüzeyi çevreleyen “luminal epitelyum” ve salgı bezlerini çevreleyen “glandüler epitelyumdur”. Luminal epitelyum, embriyo implantasyonunda trofoblast hücreleri ile karşılaşan ve implantasyonu sağlayan ilk maternal yüzeydir (4). Ek olarak, luminal epitelyum kan-uterin lümen bariyeri gibi görev yapar. Kandan uterusu madde geçişini engeller (5). Glandüler epitelyal hücreler, menstruasyon ve embriyo implantasyonu için birçok endokrin ve parakrin faktörler salgılar. Stromadaki dominant hücre tipi fibroblastlar olup bunlar ekstrasellüler matriks, metalloproteinazlar ve diğer proteinleri üretirler (2). Stromal endotelial hücreler arter ve ven duvarında lokalizedir ve var olan yeni damar formasyonu (anjiogenezis) için gereklidir. Lökositler inflamatuvar cevaba aracılık eden immün sistemin bir parçasıdır. Menstruel siklus boyunca sayı ve tipleri değişir (6-7) ve T ve B hücreleri, mast hücreleri, natural killer hücreler, makrofajlar ve nötofilleri içerir (8).

1.1. ENDOMETRİAL SIKLUSUN HORMONAL REGÜLASYONU

Menstruel siklus, ovulasyonla ayrılan folliküler (menstruasyon ve proliferasyon) ve luteal (sekretuar) fazları içerir. Normal bir siklus yaklaşık olarak her zaman aynı uzunluktadır: 25-35 gün arası, ortalama 28 gün. Klasik morfolojik değişiklikler, siklik ovaryen aktivitenin sonucu olarak endometriumda izlenir (9). Overin fonksiyonu Folikül stimülen hormon (FSH) ve Luteinize edici hormon (LH)'nın kontrolü altındadır ve bunlar overde reseptörlerine bağlanarak sex steroid üretimi ve follikülogenezi düzenlerler (10). Hipotalamus GnRH pulsarı sağlayarak hipofizin aynı pulsatil paternde gonadotropin üretmesini sağlar. Gonadotropinler folliküller üzerine etki gösterdiğinde, östrojen üretimi artar ve maksimum seviyesine preovulatar fazda ulaşır. Estradiol, ana östrojendir ve gonadotropinler üzerine çift etkilidir, düşük konsantrasyonlarında negatif geriye dönük etkisi ile GnRH sekresyonunu inhibe ederek, FSH ve LH'ı azaltır, yüksek konsantrasyonlarında pozitif geriye dönük etkisi ile dominant hale gelir ve FSH ve LH dalgası indüklenir ve ovulasyon olur. Ovaryen folliküler faz, endometrial proliferasyon faz ile eş zamanlıdır. Artan östradiol seviyeleri, endometrium üzerine mitojenik etki gösterir, hücre bölünmesi, endometrium büyümesi ve anjiogenezise yardımcı olur (2). Ovulasyondan sonra oosit fallop tüpü boyunca potansiyel fertilizasyon için ilerler. Dominant follikül ovulasyon sonrası korpus luteuma dönüşür. LH, matür folliküllerin luteinizasyonunu ve korpus luteumdan progesteron üretimini sağlar. Progesteronun yüksek seviyeleri, östrojen varlığında negatif geriye dönük etkisi ile gonadotropin sekresyonunu baskılar. Bu durum endometriumda sekretuar fazın başlangıcı ile aynı zamana denk gelir. Progesteron, blastokist implantasyonu için endometrial maturasyonu sağlayan major hormondur. Progesteron menstruel siklusun ikinci yarısından sonra hâkimdir ve erken, orta, geç sekretuar fazları vardır. İmplantasyon orta sekretuar fazda gerçekleşir. Sekretuar endometriumda, seks-steroid reseptör ekspresyonu erken sekretuar fazda hem östrojen, hem progesteron, orta sekretuar fazda yalnızca progesteron, geç sekretuar fazda ise progesteron çekilmesi ile ilişkilidir. Sonuç olarak menstruasyon olur. Reseptif endometriumun histolojik karakteristikleri arasında artmış glandüler volüm, sekresyon, ödem, spiral arterlerde sarmallaşma ve stromal desudualizasyon sayılabilir (11). Gebeliğin gerçekleşmemesi halinde, korpus luteum dejenere olur, kanda dolaşan steroid seviyesi azalır, bu da FSH artışına sebep olarak yeni siklusu başlatır (12).

1.2. ENDOMETRİAL RESEPTİVİTE

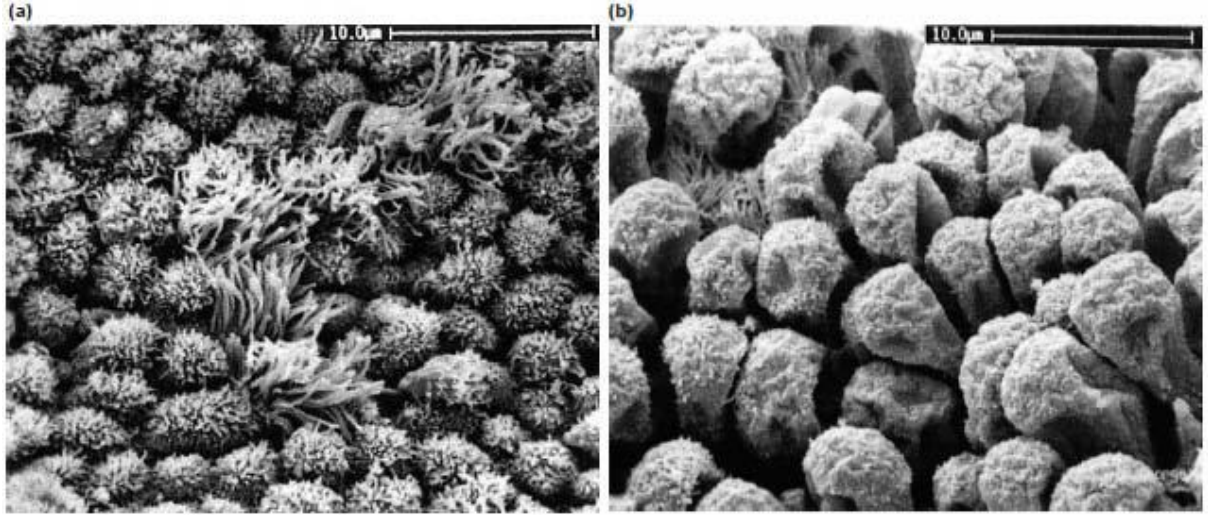
Endometrial reseptivite, luminal epitelyumun blastokist implantasyon için uygun olduğu zamanı ifade eder. Reseptif endometrium yeni oluşan embriyoyu kabul eder ve blastokistin endometriuma yerleşmesine imkan verir. İmplantasyon penceresi olarak da adlandırılan bu sınırlı süre, 28 günlük adet döngüsünün yaklaşık olarak 19-24. günleri arasındaki günlerle sınırlıdır (13-14). Reseptif endometriyum gelişimi, östrojen işleminden geçmiş endometriyumun progesteron salgısına karşı yeterli değişimine bağlıdır(şekil 1).



Şekil 1: İmplantasyon penceresi (reseptif dönem) (15)

Luminal epitelde, glandüler epitelde ve aynı zamanda endometrial stromada önemli gelişimsel değişiklikler meydana gelir. İntegrinler ve bunların ligandları (örneğin, osteopontin), musinler, büyüme faktörleri (HB-EGF), sitokinler (Leptin, LIF, IL-1, IL-11), homeo kutusu transkripsiyon faktörleri (HOXA gen ürünleri), lipidler ve diğer birçok molekülün bu sürece katıldığı tespit edilmiştir (16-19). İnsan endometriyumunu araştırmak üzere yeni yöntemlerin varlığı endometrial reseptivitenin moleküler düzenlenmesinde daha

geniş bir bilgi sağlamıştır. Gen ekspresyonu mikro dizileri, eş zamanlı olarak binlerce gen ekspresyon düzeyleri ile ilgili çalışmalar sağlamaktadır. Son yıllardaki global gen ekspresyon analizleri, endometriyumun transkriptom çalışmalarında başarıyla uygulanmıştır ve yüzlerce genin belirgin düzenlenmesi, farklı adet döngüsü aşamalarında kanıtlanmıştır (20). Her biri çalışmanın endometrial reseptivite için birçok aday geni ortaya koymasına rağmen, ayırt edilen genlerin sayısı nispeten sınırlıdır (20). İmplantasyon penceresinin açılması, endometrial epitel hücre morfolojisindeki dikkat çekici yapısal değişikliklerle karakterize edilir (21). Yapılan çeşitli çalışmalarda implantasyonun zamanlama noktası endometrial pinopodların varlığı ile çakışmıştır (22). Pinopodlar endometrial yüzeyin epitelyal hücrelerinin apikal yüzeyinden kaynaklanan ve uterus boşluğuna uzanan sitoplazmik çıkıntılarıdır(şekil 2).



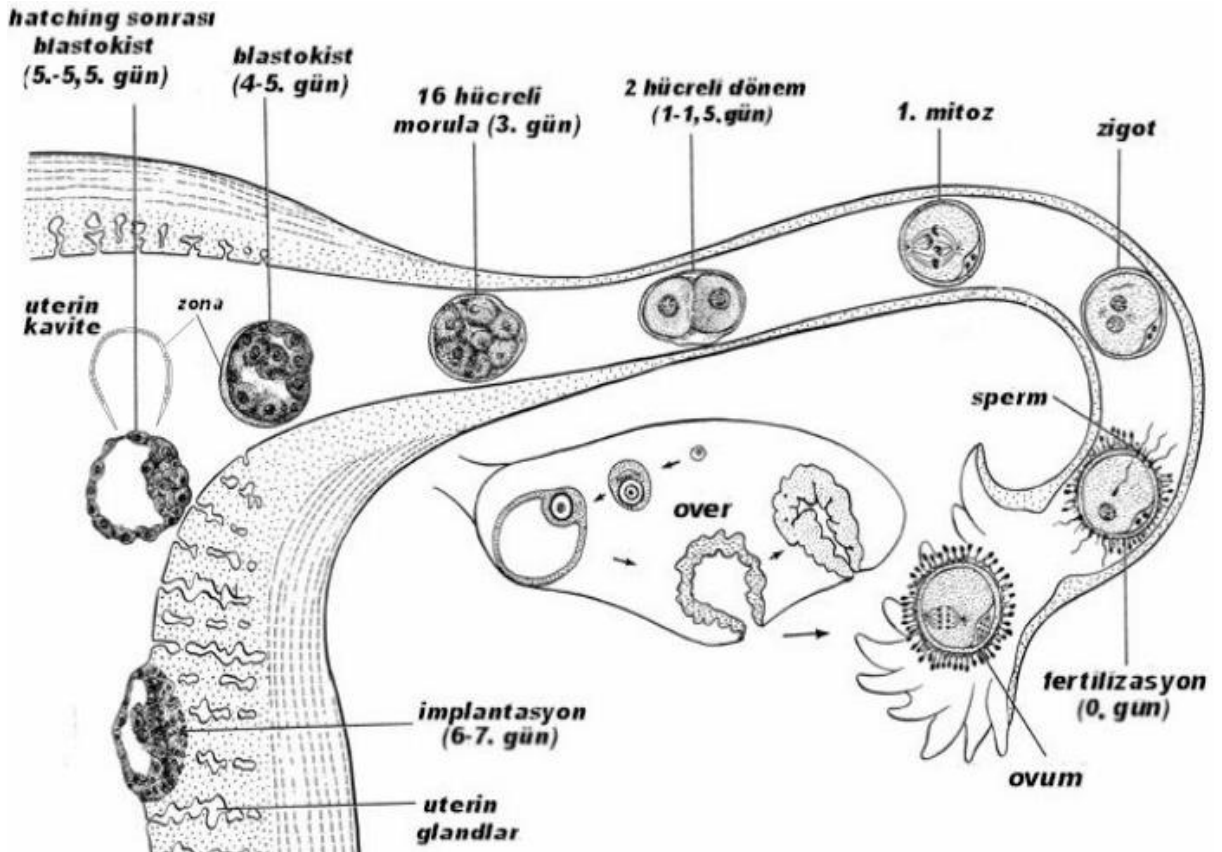
Şekil 2: Endometriyumun elektron mikroskopisi ile incelenmesi (a) preresptif fazda ovulasyon sırasında sekretuar hücreler dense mikrovillilerle kaplı (b) reseptif fazda implantasyon penceresi döneminde desidua, sekretuar hücreler projeksiyonlar (pinopodlar) oluşturmuş (23).

Bazı grupların pinopodlar ve endometrial reseptivite arasındaki korelasyonu sorgulamasına rağmen pinopod ekspresyonunun implantasyon penceresi dönemindeki belirgin artışı, blastokistin implantasyon dönemi ve pinopodlara bağlanan insan blastokist tercihi, pinopodları reseptif endometriyumun yapısal belirteçleri olarak göstermektedir (24-26). Üstelik pinopod oluşumu ve sürekliliğinde progesteron artışının önemli olması ve östrojen hakimiyetinin pinopod oluşumunu engellemesi veya regresyonunu indüklemesi pinopod oluşumunun hormona bağımlı olduğunu göstermiştir (22,27). Pinopodların ortak ekspresyonu, endometrial reseptivitenin diğer belirteçleri, alpha v beta 3 integrin (28), osteopontin (29), glikodelin (30) ve progesteron reseptörleri (31) gibi kanıtlanmıştır.

Endometriyuma ilişkin klinik araştırmaların göreceli eksikliği, endometrial reseptivitenin incelenmesine yönelik objektif araçların klinik ortamda kısmen eksikliğinden kaynaklanır. Endometrial reseptiviteyi iyileştirmeyi amaçlayan en güncel terapötik müdahaleler ampirik olup kullanımlarını destekleyen çok az kanıt mevcuttur (18). Bununla birlikte, endometrial reseptivitenin moleküler düzenlemesini anlamaya yönelik son gelişmeler, endometriyumun implantasyonun başarılı olup olmamasını belirlemedeki rolüne ilişkin yeni bakış açıları sunmaktadır. Gerçekten de doğurgan ve zayıf üreme başarısı gösteren kadınlarda endometriyum reseptivite ve öncesi aşamalarında karşılaştıran çalışmalar, implantasyon başarısızlığının (en azından kısmen) endometriyumun reseptif durumu ayırt etmedeki başarısızlığından ortaya çıktığını göstermektedir (32).

1.3. İMPLANTASYON VE PREİMPLANTASYON EMBRİYO GELİŞİMİ

İmplantasyon, hem embriyonik hem maternal aktif katılımın söz konusu olduğu sıkı koordine edilen bir olaydır. Blastokistin çatlaması (hatching), LH pikinden 7-8 gün sonra, fertilizasyonun 5-7. günlerinde, morulanın uterin kaviteye girişinin 1-4 günleri arası gerçekleşir(şekil3).

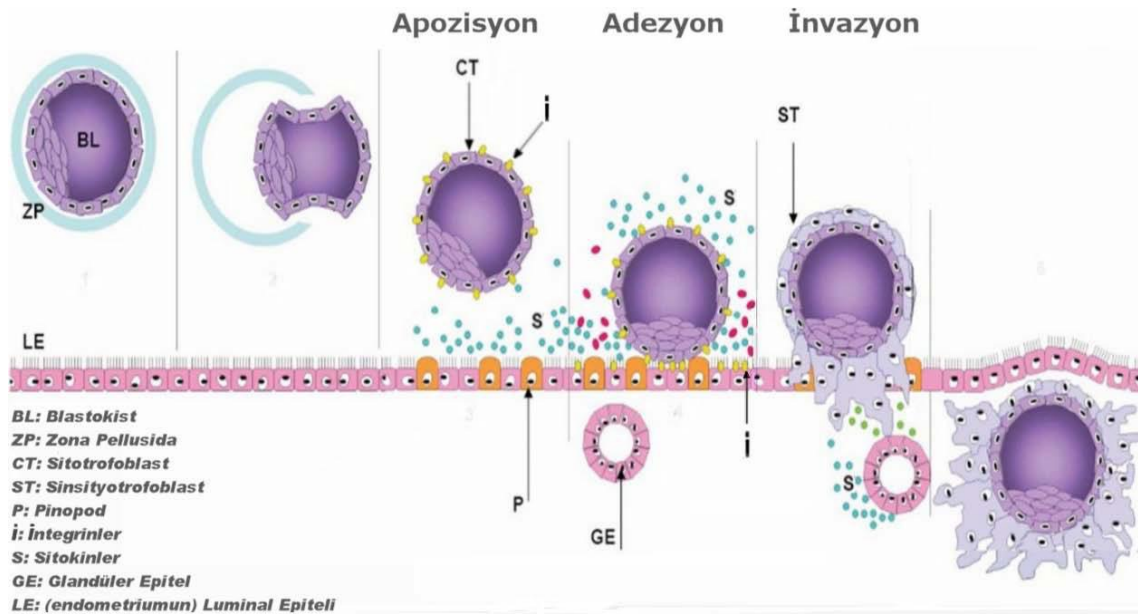


şekil 3: İmplantasyon

İmplantasyon genellikle implantasyon sahası olan endometrial kavitenin üst-arka duvarında gerçekleşir. Parakrin sinyallerle gelen blastokist, embriyonik kutbundan (embriyoblastlara yakın bölgesi) desidual (orta-geç sekretuar endometrial) epitele tutunur. Embriyonik kutup üzerindeki trofoblastlar, salgıladıkları proteolitik enzimlerle desidual epitel hücreler arasından penetre olmaya başlarlar. Sonrasında embriyo bazal membrana doğru inerek, stromaya invaze olur (33).

İmplantasyon 3 aşamadan oluşur (34):

1. Apozisyon (hazırlık): Blastokistin embriyonik kutbuyla endometriuma teması
2. Adezyon: Blastokistin endometriuma yapışması
3. İnvazyon: Gömülme süreci



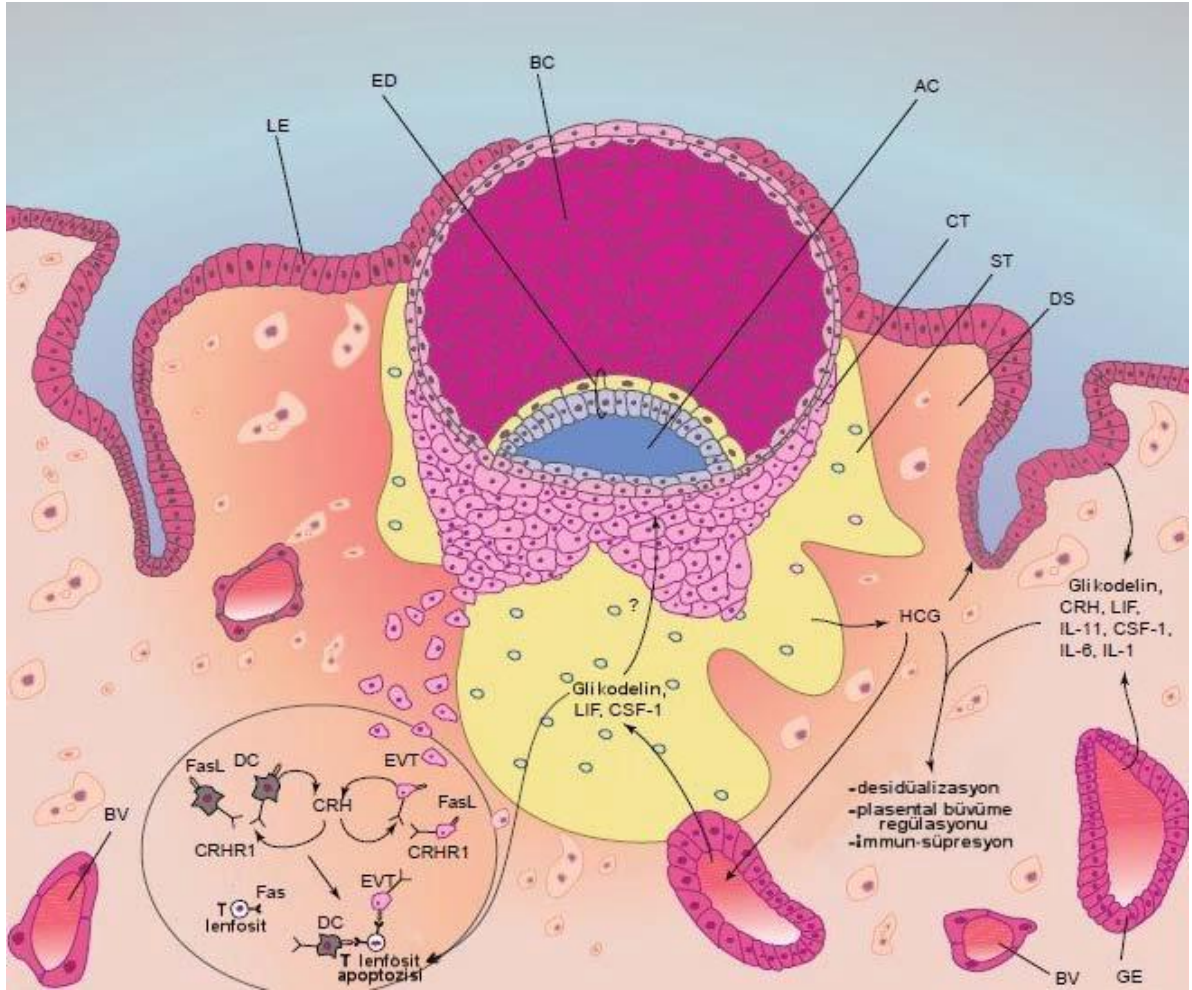
Şekil 4: İmplantasyon aşamaları

1.3.1 İmplantasyon Aşamaları:

İmplantasyon için embriyo yüzeyinin matürasyonunun olması gerektiği gibi uterin sıvı hormon-protein içeriğinin de uygun olması ve doğru sinyallerin de üretilmesi gerekir. Sitokinler, büyüme faktörleri ve reseptörleri, blastokist trofoblastlarının desidual hücrelere teması sonrası membranlar arasında bağlantı (junction) kompleksleri oluşur. Sonra integrinler ve selektinler gibi adezyon molekülleri, salgılanan enzimler ve ekstrasellüler-intersellüler matriks komponentleri üzerinden blastokistin adezyonu ve invazyonu başlar.

Trofoblastlar sinsityotrofoblast ve sitotrofoblastlara farklılaşırken embriyoblastlar da epiblast ve hipoblastlara farklılaşır. Trofoblastlar enzimlerin desteğiyle ve hareketleriyle, yer yer epitel altına ve bazal membran arasına girerek yer yer epitel hücrelerine füzyon ile bazen de

fagositoz ile invaze olmaya başlar. Ayrıca desidual hücreler kontakt inhibisyonla da trofoblastlardan uzaklaşırlar (12). Maternal damar invazyonu spiral arter duvarları yıkılarak endovasküler trofoblastlar ile sinüzoidal sak oluşması şeklinde sağlanarak ovulasyonun 14. gününde plasenta oluşmaya başlar (35). Büyüme faktörleri, sitokinler ve enzimlerin teşvik edici ve kısıtlayıcı etkilerinin dengelenmesiyle de trofoblastik invazyon sınırlandırılarak kontrol altında tutulmuş olur (36). Bütün bu implantasyon öncesi ve implantasyon aşamaları, desidua ile embriyo arasında çözünür büyüme faktörleri, sitokinler, kemokinler, reseptörler, hormonlar, adezyon molekülleri, enzimler, ekstraselüler matriks proteinleri, peptidler, lipidler, prostoglandinler ve immunolojik faktörleri kapsayan ve endometrial reseptiviteyi oluşturan çok hassas bir denge ve kompleks bir diyalog çerçevesinde gerçekleşmektedir (37).



Şekil 5: İmplantasyon embriyo-endometrium diyalogu

(38)

AC: Amniotik Kavite, BC: Blastokist Kavitesi, BV: Kan Damarı, CRH: Kortikotropin Serbestleştirici Hormon, CRHR1: CRH Reseptör tip-1, DC: Desidual Hücre, DS: Desidualize Stroma, ED: Embriyonik Disk, EVT: İnvazif Ekstrasvellöz Trofoblast, FasL: Proapoptotik Fas Ligandı

1.3.2 Preimplantasyon Embriyo Gelişimi

Fertilizasyon sonrasında preimplantasyon embriyo fallop tüplerinden uterusu doğru transport olurken gelişir ve bu yolculuk 4 gün alır. Fallop tüpü, endometriuma doğru kas kontraksiyonları ve silia ile taşınan oositin fertilizasyonu için yer ve çevre sağlar (39). Embriyo, blastokist formuna dönüşüm aşamasında, klivaj, embriyonik genom aktivasyonu, kompaksiyonu ve kavitasyonu içeren birçok değişikliğe uğrar. Zigot Dört hücreli aşamada, transkripsiyon anneden embriyonik genom aktivasyonunu değiştirmek için başlar. Maternal mRNA giderek bozulur (40).

Maternal embriyo gen aktivasyonu, de novo transkripsiyonun iki temel geçiş dalgalarıdır: İlk dalga 2 ve 4 hücreli aşamaları arasında pik yapar, ikinci dalga 8 hücreli aşama ile morula-blastokist formasyonundan (Farelerde gösterildiği gibi.) önce pik yapar (41-42).

Fertilizasyondan sonra 24 saat içinde, zigot mitotik hücre bölünmelerinin düzenli bir serisine uğrar. Zigot blastomer aşamasına girecektir, sonra morula (16 hücreli aşama) olur ve buradan sıkı bağlantılar ve mikrovilliler tarafından bir arada tutulan kompakt epitelyum yapıları olan trofoblastlara (dış hücreler) dönüşecektir. Senkronize şekilde, blastokist kavitesi oluşur ve zona pellusudadan oluşturulan blastokist meydana gelir. Zona pellusida oositin etrafını saran glikoprotein bir membrandır ve embriyonun düşmesini önler ve genetik olarak birbirinden farklı iki konsepti bir arada tutmayı sağlar. Blastokist hücreleri totipotent hücrelerdir; yani bu hücreler embriyonun gelişim aşamasında herhangi bir hücreye dönüşme yeteneğine sahiptirler. Trofoblastlar, implantasyon sürecinde ve gebelik oluşumunda önemli bir yere sahiptirler; bunlar maternal yüzeye ulaşan, invaze olan ve embriyo-maternal diyalogu başlatan ilk hücrelerdir (43). Trofoblastlar bir seri sitokin, growth faktör ve çoğu diğer faktörleri, örneğin insan koryonik gonadotropin(hCG), insülin büyüme faktörü-1(IGF-1), matrix metalloproteinazlar(MMPs), Tümör nekroz faktör alfa(TNF α), CDH1 ve interlökinler, ki bunlar maternal yolakla bağlantıyı sağlar ve böylece implantasyon teşvik edilir ve embriyonik gelişim parakrin ve/veya otokrin aktivasyonlarla devam ettirilir (44-45). İmplantasyon, blastokist oluşumundan, plasental dolaşım sistemi formasyonu arasındaki süreci kapsar ve blastokist ile endometrium arasındaki temas ile başlar. İmplantasyon, embriyo apozisyon, endometrium epiteline adezyonu ve stroma içine invazyonunu kapsayan dinamik bir süreçtir (46). Morula evresinde 4 günlük embriyo uterin kaviteye ulaşır ve implantasyonun fertilizasyondan sonraki 6-7. günlerde gerçekleştiğine inanılmaktadır (47). Apozisyon (blastokistin yüzey epiteline tutunması) fazında, embriyonik trofoektoderm uterin luminal epiteline karşı yakın gelir ve aralarında gevşek bir bağlantı kurulur. Adezyon aşaması sırasında, blastokist ve endometrium arasındaki kontakt, flushingle ayrılmaya karşı yeterli

miktarda yükseltilir. Bu aşamada blastokist ile endometrium arasında reseptör-ligand etkileşimleri ile iletilen aktif bir bağlantı vardır (48). Adezyon kurulduğunda trofoblast hücreleri iç bölgede sitotrofoblastlara, dış bölgede sinsityotrofoblastlara dönüşür. İnvazyon, sinsityotrofoblastların zayıf endometriyum yapılarına litik aktivitesiyle başlar, böylece blastokist penetrasyonu sağlanır. Desiduanın fonksiyonu, embriyonun beslenmesini sağlamak için trofoblastların spiral artere invazyonunu kontrol etmek ve maternal immunolojik yanıtı embriyoyu korumaktır. İmplantasyonun daha sonraki invazyon fazı sırasında, blastokist endometrial lumen epiteline penetre olur ve endometrial stromaya girer.

Embriyo invazyonunun amacı, desiduaaya ulaşmaktır ve endometrial kan desteği için kontakt sağlamaktır (49). 9. günde embriyo tam olarak endometriuma implante olmuştur. Endometriumun görevi şimdi, başlangıç adezyon aşamasının tam tersidir ve embriyo tarafından aktive edilen invazyon sürecini sınırlamaktır. Trofoblast invazyonu ile maternal invazyonun kısıtlanması arasındaki denge, embriyo için yararlı ve anne için zararsız olacak gerekli bir prosedürdür.

Reseptif endometrium ve canlı bir embriyo gelişiminin her ikisi de başarılı bir implantasyon için gereklidir. İmplantasyon penceresinin sınırlı olması sayesinde, embriyonik ve endometrial gelişiminde koordinasyonu sağlanır. Böylece embriyoların geç implantasyon riski minimize edilmiş olur. Bu dönemde endometriumun, reseptif rolünün yanı sıra seçici bir role sahip olduğu görülmektedir. Son zamanlarda araştırmacılar tarafından gösterildi ki endometrial stromal hücrelerdeki desidualizasyon, embriyo kalitesinde biosensör olarak çalışan luminal epitel embriyo kalitesini sağlar (50). Bu “doğal embriyo seçimi” embriyonal karyotip ne olursa olsun maternal tanımayı ve tehlikeli gebeliklerin elimine edilmesini sağlar (51). İmplantasyonun çeşitli aşamaları olarak tanımlanan hücresel olaylar bilinmektedir, fakat bu işlem için çok önemli olan moleküller ve moleküler genetik yol henüz iyi anlaşılamamıştır.

İn-vivo insan implantasyon süreci çalışması etik ve pratik olarak mümkün değildir ve biz insanlarda embriyo implantasyonunu çalışmak için ideal bir model yoktur. Hayvan modelleri implantasyonun düzenlenmesi süreci ile ilgili önemli bilgiler verir, fakat bu işlem türler arasında değiştiği için (52), sonuçlar insanda her zaman tahmin edilememektedir. İnvitro ortak kültür sistemler çalışması embriyo ve endometrium arasındaki haberleşmeye izin verir. Bununla birlikte, mevcut sistemler de nispeten in-vivo dinamik durumunun ideal olmayan temsilleridir (53). İnsanlarda implantasyon süreci üzerine önceki çalışmalarda sadece embriyo veya endometrium üzerine olan analize odaklanılmıştı. Genetik faktörleri tanımlamada yeni bir adım endometrium ve embriyo implantasyonu arasında erken diyalog

içindedir. Yeni bir çalışmada invitro fertilizasyon (IVF) tedavisi gören kadınlarda blastokist ve endometrial hücreler arasındaki gen ekspresyon paternleri karşılaştırılmıştır (54).

2) İMPLANTASYON BELİRTEÇLERİ VE SİTOKİNLER

Morfolojik değişikliklerden ayrı olarak, son zamanlarda luteal fazın değişik evrelerini gösteren pek çok moleküler belirteç tanımlanmıştır; bu implantasyon penceresinde salgılanan faktörlere reseptivite (implantasyon) belirteçleri denilmektedir (Tablo 1) (55-58).

Tablo 1: İmplantasyon Belirteçleri
(55-58)

Glikoproteinler, Proteinler, Lipidler	Sitokinler, Hormonlar, GAG	Büyüme Faktörleri	Adezyon molekülleri, Reseptörler	Pinopodlar, Enzimler	Genler (up-regüle olanlar, down-regüle olanlar)
Glikodelin	M-CSF (CSF-1)	HB-EGF	Integrinler $\alpha\beta_3$, $\alpha\beta_1$, $\alpha_4\beta_1$	Pinopodlar	PAEP geni
MUC-1	LIF	TGF- α,β	L-selektin		HOXA-10,11 geni
	IL-1 $_{\alpha,\beta}$, 6,11,15	IGFBP-1	E-kaderin		DKK1 geni
	TNF- α	IGF-1,2	ICAM-1 (CD54)	PAI	DAF CD55 geni
Laminin (LAM)	İnterferon- γ (inf- γ)	VEGF		Histon deasetilaz inhibitörü	Osteopontin (SPP1) geni
Fibronektin	PAF	EGF		COX-1,2	GADD45 geni
GLUT-1		PDGF	Osteopontin	Katepsin	APO-D,E genleri
Amphiregülin		FGF	HER -1,4	Glutaredoksin	MAOA geni
O-glikozile proteinler	Progesteron	KGF	Progesteron reseptörü-B	MMP-2,9	MAP3K5 geni
Galektin-1,3,9	Prolaktin	EPF	LIF reseptörü	TIMP-1	IL-15 geni
Ephrin peptidleri	CRH		CXCR-1 reseptörü		C4PBA geni
α -SMA	hCG		Fibronektin reseptörü		EFNA1 (Ephrin A1) geni
Doku Faktörü	Kalsitonin		LAM-2,4 reseptörü		CLDN4 geni
	Leptinler		IL-1Rt1		TCN1 geni
			CRHR-1 reseptörü		LAM β 3 geni
Prostaglandin E ₂			Gp-130 reseptörü		COMP geni
Tromboksanlar	Hyalürojan				S100P geni
					GAST geni
					CP geni
					PLA2G2A geni
					GZMA geni
					GNYL geni
					GGTL2 geni
					XCL2 geni
					KIAA0367 geni
					DYNLT3 geni
					CRSP2 geni
					CRABP2 geni
					MSX2 geni
					SFRP4geni
					MMP7 geni
					OLFM1 geni

APO: Apolipoprotein, CD: Kompleman, CLDN4: Klaudin 4, (CPE reseptörü), COMP: Kıkırdak

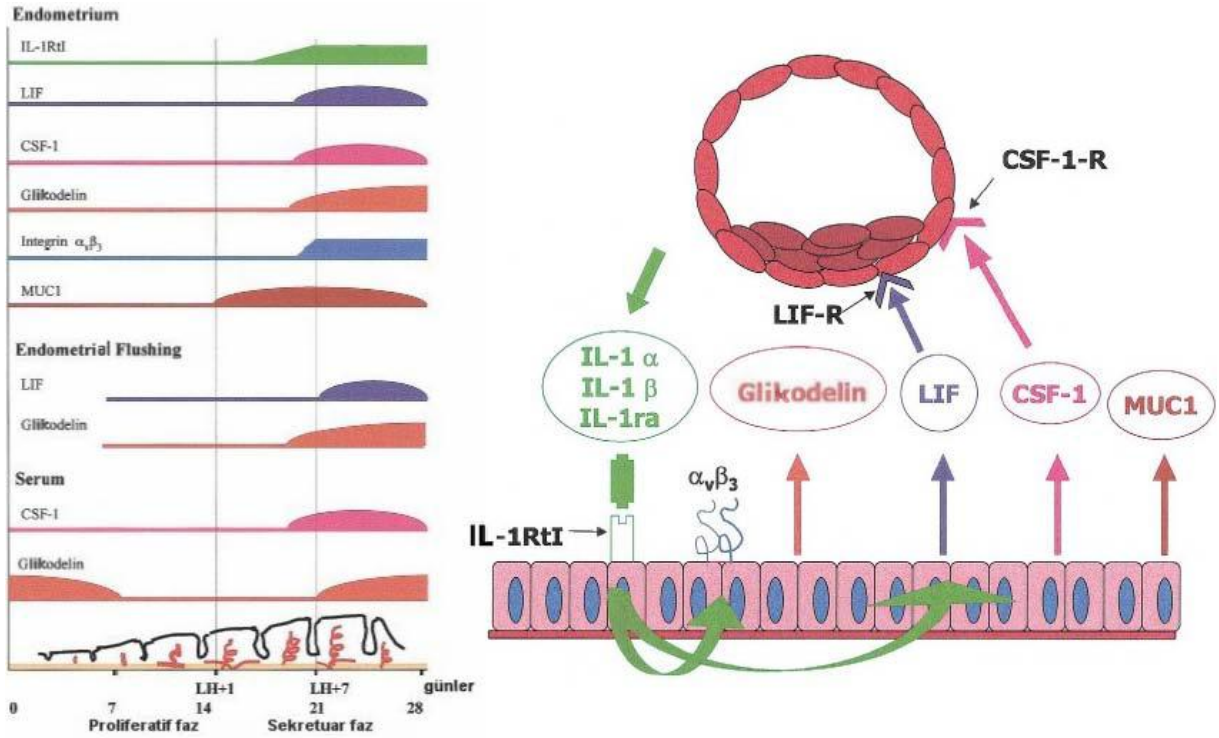
Oligomerik Matriks Proteini, CP: Serüloplazmin (ferroksidaz), CRABP2: Hücresel Retinoik Asid Bağlayıcı Protein-2, CSRP: Sistein ve Glisinden Zengin Protein-2, C4BPA: Komplamen Komponent-4 Bağlayıcı Protein, DAF: Kompleman bozucu faktör, DKK1: Dickkopf homologu-1(Xenopus laevis), DYNLT3: Dynein hafif zincirli Tctex-tip 3, EPF: Erken Gebelik Faktörü, FGF: Fibroblast Büyüme Faktörü, GADD45A: Büyüme Durması ve DNA-hasar-indükleyicisi- α , GAG: Glikozaminoglikan, GAST: Gastrin, GBP2: Guanilat Bağlayıcı Protein-2 (interferonla-indüklenebilen), GGTL2: Gamma-glutamilttransferaz-benzeri protein-2, GLUT: membran Glukoz Taşıyıcıları, GNLY: Granülizin, GZMA: Granzim A(1) (sitotoksik T-lenfosit-ilişkili serin esteraz-3), hCG: human Koryonik Gonadotropin, HER: İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü, ICAM: İnterselüler Adezyon Molekülleri, IL1-Rt1: İnterlökin-1 Reseptör tip-1, KGF: Keratinosit Büyüme Faktörü, MMP: Matriks Metalloproteinaz, MMP7: Matrilysin, MSX2: Msh homeobox 2, OLFM1: Olfaktomedin-1, PAEP: Progesteron-ilişkili Endometrial Protein (PP-14, Glikodelin), PAF: Platelet Aktive-edici Faktör, PAI: Plazminojen Aktivatörü İnhibitörü, PDGF: Platelet-kaynaklı Büyüme Faktörü, PLA2G2A: Fosfolipaz A2 grup IIA, SFRP4: Salgılanmış Kıvrılma-ilişkili Protein 4, SPP1: Salgılanmış Fosfoprotein 1 (osteopontin), S100P: S100 kalsiyum bağlayıcı Protein, TCN1: Transkobalamin-I, TGF: Transforme-edici Büyüme Faktörü, TIMP: Metalloproteinaz Doku İnhibitörü, TNF: Tümör Nekroz Faktör, VEGF: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü, XCL2: Kemokin (C motif) ligand 2, α -SMA: α -smooth muscle actin.

Blastokistin yüzey epiteline adezyonu öncesinde ve hatta çatlama öncesinde bile anne ile fetus arasında bu diyalog başlamıştır. Fertilizasyon sonrası ilk 6-24 saat içinde maternal serumda, bir otokrin büyüme faktörü ve immün-süpresan olan Erken Gebelik Faktörü (EPF) (chaperonin-10 homologu) tespit edilebilmiştir. İmplantasyon öncesi overlerden, muhtemelen embriyo kaynaklı bir sinyale sekonder olarak üretilirken; implantasyondan sonra ise embriyo tarafından üretilmektedir. Blastokist üzerinde büyümeyi ve zona pellusidanın çatlamasını başlatan EGF için de reseptörler bulunur. Bir başka sinyal de overlere anti-luteolitik etki (korpus luteumun kurtarılmasıyla serum progesteronunun artması) gösteren ve endometriumda da stromal hücrelerin desidual farklılaşmasını (59) sağlayan insan koryonik gonadotropinidir (hCG). Fertilizasyondan 2 gün sonra, 6-8 hücreli embriyolarda β -hCG RNA transkripsiyonu saptanmış (60) olup fertilizasyonun 8. gününde de in vitro hCG salgılandığı gösterilmiştir (61). Anne serumunda daha hCG saptanmazken bile yükselmiş olan östradiol ve progesteron düzeyleri preimplantasyon dönemde blastokist tarafından uterin kaviteden overe, doğrudan salgılanan hCG ile korpus luteumun uyarıldığını göstermektedir (62). Primatlarda anti-hCG serumu ile erken gebelik kayıpları gösterilmiştir (63). Gebe olmayan babunlara eksojen hCG verilmesiyle, ovulasyon sonrası 18-25. günlerde uterus lümeninde bir

implantasyon belirteci ve immun-süpresan olarak düşünülen glikodelin up-regülasyonu gösterilmiştir (64). hCG verilmesiyle sinyal transdüksiyonda etkili ve progesteron üzerinden desidual farklılaşmada önemli olduğu düşünülen bir sitoskeleton protein olan alfa-düz kas aktini (α -SMA)'nin stromal hücrelerden salınımı da indüklenmektedir (65). Geçirgen bir mikrodializ membranı ile insan uterin kavitesine hCG infüzyonu ile yapılan çalışmalarda desidual farklılaşmada yardımcı İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1(IGFBP-1) ve Prolaktin (PRL)'nin, remodeling ajanı olan ve matriks yıkımında anahtar rolü olan matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9)'un, LIF (Lökemia İnhibe edici faktör) ve Makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF) gibi başka implantasyon belirteçlerinin ve neoanjiogenetik bir sitokin olan Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)'nin de arttığı gösterilmiştir (66). Bunun dışında hCG'nin invazyon sınırlandırılması amacıyla proteaz inhibisyonu özelliği de vardır (67). İmplantasyon için önemli rolü olan anjiogenezin düzenlenmesinde VEGF'den başka FGF (fibroblast büyüme faktörü) ve seks steroidleri de etkilidir (12). İmplantasyon esnasında maternal değişikliklerin önceliklerinden biri de blastokistten gelen sinyallere sekonder yüzey epitelinin HB-EGF (Heparin-binding EGF-like growth factor) ekspresyonu ile blastokist etrafındaki artan kapiller permeabilitedir (68). Preimplantasyon embriyolardan üretilen vasküler permeabilite artışı yapan ve immun-süpresan olan PAF (platelet aktive edici faktör) (12) ve büyüme faktörleri olan IGF-1 (insülin benzeri büyüme faktörü-1) ve TGF- α (transforming büyüme faktörü- α) (69) da bildirilmiştir. Tavşanda PAF'ın EGF uyarımını da arttırdığı gösterilmiştir (70). Kortikotropin relasing hormon (CRH) invazif ekstrasvillöz trofoblastlar (EVT) ve desidual hücrelerde T lenfositleri için proapoptotik Fas ligand (FasL) ekspresyonunu indükler (71). İnflamatuar cevabın benzeri şekilde, implantasyona eşlik eden doku cevabı tarafından implantasyon bölgesinde blastokistler ve sekretuar endometrium tarafından salgılanan özellikle immun-süpresif etkileri de olan prostoglandin E2 düzeylerinde de artış saptanmıştır (72-73) .

Ratlarda prostoglandin sentez inhibitörleri verildiğinde vasküler permeabilite artışı ve desiduel reaksiyonun inhibe edildiği gösterilmiştir (74). İnsan blastokisti apozisyon fazında estrogen ve progesteron hormonlarının da etkisiyle endometrial MUC-1'i (Mucin 1) artırırken adezyon fazında ise endometrial anti-adhezif gibi etki gösteren MUC-1'i implantasyon bölgesinden temizlemesi gerekir (75). Endometriumdan ve blastokistlerden salınan bir sitokin olan IL-1 etkisi ile bir implantasyon belirteci olan endometrial β 3-integrin up regülasyonu meydana geldiği in vitro olarak gösterilmiştir (76). Farelerde IL-1 blokajı implantasyonu engellemektedir (77). Endometriumdan salınan diğer bazı sitokinlerden M-CSF (monocyte

colony stimulating factor) veya LIF (Leukemia inhibitory factor) (78) gen mutasyonuna sahip farelerde de implantasyon başarısızlığı gösterilmiştir(şekil 6).



Şekil 6: Menstrüel siklus ile blastokist-endometrium arasındaki sitokinler (79)

Blastokist ve desidua haricinde makrofajlar ve T lenfositlerden de sitokinler ve büyüme faktörleri salınımı mevcuttur (12). Erken embriyogenez boyunca trofoblastik dokunun yüksek proliferatif fazı da bu sitokinlere ve büyüme faktörlerine bağlıdır. Sonraki penetrasyon ve devamı maternal immun sistemin paternal antijenlere karşı olan yanıtı baskılamalarıyla ilişkilidir. Desidual doku, blastokist implantasyonu öncesi salgıladığı proteinlerle hem büyüme faktörleri aktivasyonuna hem de immun sistemin baskılanmasına önemli katkılarda bulunur (80). Desidual Natural killer hücreleri (NK) ve diğer lenfositlerden salınan bazı sitokinlerle, trofoblastik insan lökositik antijeni (HLA) ekspresyonu ve bazen de trofoblast lizisi ile invazyon sınırlandırılarak kontrol altında tutulur (81).

Desidualize endometrium ve embriyo, adezyon moleküllerine (selektinler, integrinler) aracılık eden laminin ve fibronektin gibi ekstrasellüler matriks komponentlerini eksprese eder (82). Hücre-hücre, hücre-matriks bağlantılarında önemli olan integrinler, aynı zamanda kollajen, fibronektin ve laminin için de hücre yüzey reseptör topluluklarıdır. Laminin ve

fibronektinlerin integrinlere bağlanmasıyla hücrel sinyal yolları aktive olur, enzimleri aktive eder, hücrel gen transkripsiyonuyla birlikte adezyon başlar. Özellikle implantasyon penceresinde pik yapan $\alpha 4\beta 1$ ve $\alpha v\beta 3$ endometrial integrinleri (83) ve trofoblast yüzeyinden eksprese olan integrinler çok önemlidir (84). Desidual büyüme uyarımı, proliferasyonu veya inhibisyonu, trofoblast invazyonu aktivasyonu veya engellenmesi aşamaları integrinlerin farklı subgrupları ekspresyonları ile sağlanır (85). İnvazyon aşamasındaki integrin ekspresyonu trofoblastik IGF-2 ve desidual IGFBP-1 ile aktive olurken desidual Transforming growth factor beta (TGF- β) ile de inhibe edilir (86). TGF- β ayrıca sitotrofoblastların non-invazif sınırsız trofoblastlara farklılaşmasına da etki eder. IGFBP-1 integrin reseptörleri ve aktive kinaz yoluyla invazyonu uyarır (87) . İmplantasyon penceresi sırasında integrin ekspresyonu noksanlığı infertiliteye neden olabilir (88). Trofoblast invazyonu sırasında bağlayıcı laminin 2 ve 4 isoformları içeren reseptörlerin desiduada arttığı gösterilmiştir (89). Ekstrasellüler matriksin proteinaz degradasyonu ile trofoblast migrasyonu (invazyonu) sağlanır. Endometrial hücrelerde ve blastokistlerde hücre-hücre iletişimde tirozin kinaz hücre membran reseptörlerine bağlanan efrin peptidleri de gösterilmiştir (90). Preimplantasyon blastokistinin desiduaya tutunmak için tropoektodermik yüzeyine lektin konkavalin A'yı bağlayarak yüzeyel glikoproteinlerinde bazı değişiklikler oluşturduğu düşünülmektedir (91). Trofoblastlardan integrin aracılı adezyon sonrası aktive olarak salınan matriks metalloproteinazlar (kollajenaz, jelatinaz ve stromelizinler), plazminojen aktivatörü (92), ürokinaz, serin proteaz gibi enzimler, invazyon boyunca intersellüler matriksin kollajen, elastin, jelatin, fibronektin, laminin ve glikoprotein içeriklerinin yıkımında çok önemlidir (93). Serin proteazlar ve plazminojen aktivatörleri ekstrasellüler matriksin proteolitik yıkılımı için plazmin sağlarlar. Plazminojen aktivatörü, trofoblastlar üzerindeki kendi reseptörlerine bağlanarak limitli bir plasmin proteolizisi yapar (94). Matrix metalloproteinazlar (MMP) plazminojen aktivatörleri, sitokinler ve TIMP (MMP doku inhibitörleri) kombine etkileri ile üretilirler. Trofoblastlardan türetilmiş gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) TIMP'i baskılayarak trofoblastik invazyonu artırır (95). Sitokinler ve büyüme faktörleri ile düzenlenen desidual major ürün Plazminojen aktivatörü inhibitörü-1 (PAI-1) ile de trofoblastik invazyon kısıtlanır. Trofoblast göçünü takiben maternal vasküler invazyon serin proteazlar, MMP ve sitokinleri de içeren inflamatuvar sinyallerle uyarılan selektinler sayesinde olur (82). Yüzey molekülleri olan selektinler sadece implantasyon alanındaki desidual vasküler endotel hücrelerde görülürler.

Embriyo yokluğunda preimplantasyon blastokistinin ürettiği sinyaller olmadan, fonksiyonel olarak reseptif olan bir endometriumun gelişimindeki bazı önemli basamaklar

gerçekleşmiyor olabilir. Donör oosit sikluslarındaki yüksek reseptivite oranları daha yüksek fertilitite potansiyeli ile birlikte KOH (Kontrollü Ovaryen Hiperstimülasyon)'daki yüksek E2 seviyelerinden daha fizyolojik olan bir hormonal mikroçevreden kaynaklanıyor olabilir (96). Reseptivite kazanıldığında endometrium, desidualizasyon reaksiyonunun başlatılması ve blastokistin yapışması olanağını sağlar (97). Genetik olarak anormal embriyoların reddedilmesi de sinyal üretmemeleriyle alakalı olabilir (12).

2.1.SİTOKİNLER

Sitokinler (Yunanca cyto-, hücre ve -kinos, hareket) pek çok hücre tarafından salgılanan ve immün yanıtı değiştirebilme yeteneğine sahip küçük hücre sinyal protein molekülleridir.

Sitokinler multifonksiyonel küçük glikoproteinlerdir. Kendilerine spesifik yüzey reseptörleriyle etkileşime girerler. Endometrial hücrelerde fetomaternal iletişimi sağlayacak potent intersellüler sinyalleri düzenlerler. Blastokistin reseptif endometriuma girmesi trofoblast ve endometriumdan sitokin üretimi için çok önemlidir. Bu sitokinler değerli adezyon moleküllerinin üretimini sağlar (98). Memelilerde sitokin üretimindeki defekt implantasyon bozukluğu ya da anormal plasentasyon ile sonuçlanır (99). Sitokinler oldukça fazladır ve birçok farklı sitokinler benzer veya birbirlerini güçlendirici etkiler yaparlar.

Sitokinler ayrıca hematopoez, embriyogenez gibi pek çok biyolojik mekanizmada da etkin rol almaktadır. Etkinlik anlamında bu moleküllerin otokrin, parakrin ve endokrin etkilerinden bahsetmek mümkündür. Etkilerini kendilerine ait reseptörlere bağlanarak gösterirler. Sitokin reseptörleri hücre dışı sitokin bağlayan bükümlerine göre toplam beş ana ailede toplanmaktadır:

1. İmmüoglobülin (Ig) süper aile reseptörleri (IL-1)
2. Tip I sitokin reseptörleri (hematopoietin ailesi): heterodimerler
3. Tip II sitokin reseptörleri (interferon ailesi): heterodimerler
4. TNF reseptör ailesi
5. Kemokin reseptörleri (yedi zar geçişli reseptörler)

Sitokinlerin sekresyonu kısa ve sınırlı bir olaydır. Sitokinler, genellikle pleiotropik (aynı sitokinin birden fazla hücre üzerine etkisi) ve redundant (farklı sitokinlerin aynı hücre üzerinde aynı etkiyi göstermesi) etkilidir. Diğer sitokinlerin sentez ve üretimi üzerine ise benzer veya farklı yönde etkili olabilirler. Sitokinler hücreler arası iletişimi sağlayarak

lenfosit ve immün sistemin diğer hücrelerinin efektör fonksiyonlarını göstermelerine olanak sağlar. Sitokinleri pek çok farklı şekilde sınıflandırmak mümkündür. Bu derlemede sitokinler doğal immün sistem, edinsel immün sistem ve hematopoezde rol alan sitokinler şeklinde sınıflandırılmıştır (100).

Doğal immünitenin medyatörleri ve immün yanıtın düzenlenmesinde rol oynayan sitokinler arasında interferon- α , β , tümör nekroz faktör (TNF), interlökin-1 (IL-1), IL-12, IL-10, IL-6, IL-15, IL-18, IL-19, IL-20, IL-22, IL-23, IL-24 ve IL-27 bulunmaktadır. T lenfositleri ile spesifik antijenin tanınmasına yanıt olarak oluşan lenfosit aktivasyonunu, büyümesini ve farklılaşmasını düzenleyen bir diğer deyişle edinsel immünitede rol oynayan sitokinler ise IL-2, IL-4, transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- β) olarak özetlenmektedir. C-kit ligand, IL-7, IL-3, granülosit monosit koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), monosit koloni uyarıcı faktör (M-CSF), granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF), IL-9 ve IL-11 ise hematopoezde görev alan sitokinler olarak gruplandırılmaktadır (100).

Doğal immünitede rol alan sitokinler genel olarak aktive olmuş mononükleer fagositler ve dendritik hücrelerden salgılanan ve gram negatif bakteri ve diğer enfeksiyöz mikroplara karşı ilk savaş veren sitokinlerdir. Bu sitokinlerin etkileri sayesinde nötrofil ve monositlerin enfeksiyon bölgesine göç etmeleri ve mikropları ortadan kaldırmak amacıyla uyarılmaları gerçekleşmektedir. Aynı grupta yer alan Tip 1 interferonlar ise özellikle viral enfeksiyonlara karşı erken doğal immün yanıtta rol oynamakta ve virüs enfeksiyonlarında etkenin ortadan kaldırılmasını sağlamaktadır.

Bu grupta yer alan TNF- α 'nın ana işlevi enfeksiyon bölgesine nötrofil ve monositlerin çekilmesidir. Bu sitokin damar endotel hücrelerinde yapışma moleküllerinin ekspresyonunu artırırken (özellikle selektinler), endotelyal hücre ve makrofajlardan kemokin salınımını da arttırmaktadır. TNF- α ayrıca makrofajlardan IL-1 salınımında da artışa neden olmaktadır. TNF- α ile benzer fonksiyona sahip IL-1, enfeksiyon ve diğer enflamatuvar uyarılara karşı konak yanıtının medyatörüdür ve TNF ile beraber etki göstermektedir. Doğal immün sistem üzerinden ve aynı zamanda edinsel immün yanıt üzerinde de etkilere sahip olan diğer bir sitokin IL-12'dir. IL-12, NK ve T lenfositlerden IFN- γ sentezini uyarırken CD4+ yardımcı T lenfositlerinin IFN- γ (İnterferon gama) salgılayan Th1 hücrelerine farklılaşmasını stimüle eder. IL-12 ayrıca aktive NK ve CD8+ T hücrelerinin sitolitik fonksiyonlarını da arttırmaktadır.

Tip 1 interferonlar, IFN- α ve IFN- β şeklinde iki farklı proteinden oluşmaktadır. IFN- α mononükleer fagositlerden; IFN- β ise fibroblast ve pek çok farklı hücre tarafından sentezlenmektedir. Yapısal olarak farklı olmalarına karşın Tip I interferonlar aynı reseptör

üzerinden benzer etki gösterirler. Tip 1 interferonların en önemli etkileri viral enfeksiyonlarda gözlenmektedir. Bu sitokinler özellikle viral replikasyonu inhibe etmektedir. Diğer etkileri arasında sınıf I MHC moleküllerinin ekspresyonunu arttırmak, T helper 1 (Th1) hücrelerinin gelişimini uyarmak ve NK hücrelerinin sitolitik aktivitesini arttırmak sayılabilmektedir. Doğal ve edinsel immün sistemin her ikisinde de işlev gösteren bir sitokin olan IL-6; mononükleer fagositler, vasküler endotelial hücreler, fibroblastlar ve başka hücreler tarafından sentezlenmektedir. IL-15 ile homoloji gösteren IL-21 de NK hücre çoğalmasında etkilidir (100).

Edinsel immünitede fonksiyon gösteren sitokinler özellikle lenfositlerin antijeni tanımlarından sonra gelişen farklılaşma ve çoğalma süreçlerinde etki göstermektedir. Bu sitokinler T lenfositler tarafından salgılanmakta olup salgı profillerine göre adı geçen hücrelerin belli gruplar oluşturmalarına neden olmaktadır (100).

Patojenlerin neden olduğu enfeksiyonlara karşı immün sistemde yardımcı T hücreleri (CD4+) önemli rol oynar. CD4+ T hücreleri (Th) antijen sunan hücreler tarafından kendilerine sunulan mikrobiyal antijenle karşılaşınca aktive olmakta ve fonksiyonel olarak farklı iki gruba ayrılmaktadır. Th1 hücreler, IL-2, IFN- γ ve TNF- β sekrete ederek makrofaj aktivasyonu yolu ile Leishmania gibi hücre içi patojenlerin eliminasyonunda etkin bir rol oynamaktadır. IL-2 antijenle uyarılmış T lenfositleri için ana büyüme ve sağ kalım faktörüdür ve antijenle karşılaşma sonrasında T hücrelerinin klonal genişlemesinden sorumludur. IL-2 ayrıca NK ve B hücrelerinin farklılaşma ve proliferasyonunu da arttırmaktadır. Th1 hücreler tarafından sentezlenen diğer bir sitokin de IFN- γ 'dır. IFN- γ en önemli makrofaj uyarıcı sitokindir, hem doğal hem de edinsel immünitede kritik öneme sahiptir. Bu sitokinin biyolojik etkileri arasında, doğal immünitede aktive makrofajların fagosite ettikleri mikropları öldürmesinin uyarılması, edinsel immünitede ise antijen sunan hücreler (ASH) üzerindeki sınıf I ve II MHC moleküllerinin ve eş uyarımların ekspresyonlarının arttırılması ve naif CD4+ T hücrelerinin Th1 alt grubuna farklılaşmasının sağlanması sayılabilmektedir. IFN- γ ayrıca nötrofil ve NK hücrelerini de uyarabilmektedir (100).

Th2 hücreleri ise IL-4, IL-5, IL-13 sekrete etmekte ve helmantik parazitlere karşı humoral immünitede etki göstermektedir. Bu hücreler aynı zamanda allerjenlere karşı verilen immün yanıtta da sorumludur. IL-4'ün en önemli görevi, B hücrelerinde IgE dönüşümünü sağlamaktır. Naif CD4+ T hücrelerinden Th2 hücre gelişimini uyardığından aynı zamanda IFN- γ 'nın hücrel immünitedeki etkilerini inhibe etmektedir. IL-5 ise eozinofillerin farklılaşma ve büyümelerinde uyarıcı etkilere sahiptir.

Bu iki yardımcı T hücre alt grubu birbirini çapraz şekilde düzenlemektedir; diğer bir deyişle Th1 sitokinleri, Th2 sitokinleri inhibe etmekte; diğer yandan Th2 sitokinleri ise Th1 sitokinleri inhibe etmektedir.

Th1 sitokinlerinin fazla üretimi gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonları ve otoimmün hastalıkların belirteçidir. Buna karşılık Th2 sitokinleri eozinofiller için gereklidir ve mast hücrelerini aktive etmektedir. Th2 sitokin regülasyonundaki bozulma alerjik reaksiyonlara neden olur. Yardımcı T hücre aktivasyonu sonucu salınan sitokinler, immün sistemde rol oynayan hücreler arası iletişimi sağlayarak immün yanıtın gelişiminde rol oynar.

Sağlıklı bireylerde düzenleyici T hücreleri olarak isimlendirilen ve bu iki farklı sitokin profili arasında dengeyi sağlayan ayrı bir T hücre grubunun bulunduğu saptanmıştır. Bu düzenleyici T hücre (T regülatör, Treg) grubunun yüzeyinde CD4+, CD25+'in betimlediği ve transforme edici büyüme faktörü β (TGF- β) ile IL-10 sekrete ettikleri düşünülmektedir. Bu iki sitokin de immün sistem üzerinde baskılayıcı etki göstermektedir. TGF- β , T ve B hücre çoğalmasını inhibe ederken IL-10 ise makrofaj aktivasyonunu ve makrofajları uyarma görevini üstlenen IFN- β 'nın etkilerini antagonize etmektedir. Bu düzenleyici T hücre alt grubunda oluşan herhangi bir aksama sonucunda iki farklı sitokin profili arasında oluşan dengesizlik nedeniyle kişide Th1 sitokinlerinin baskın olduğu durumlarda tiroidit ve Tip 1 diyabet gibi otoimmün hastalıklar, Th2 sitokin baskınlığında ise alerji ortaya çıkmaktadır (100).

Sonuç olarak immün sistemde hücreler arasındaki iletişim sitokin adı verilen geniş bir protein ailesi yoluyla sağlanmaktadır. Konağın patojenlere karşı direncinde önemli rol oynayan sitokinler doğal ve edinsel immün yanıt arasında bir ilişki oluşturabilmektedir. Sitokinler farklı hücre tipleri üzerine etki ederek gerekli olan immün yanıtın vücut savunması için en uygun biçimde şekillendirilmesine büyük katkı sağlamakta, immün yanıt sırasında lenfositlerin büyüme ve farklılaşmaları üzerine etki göstererek immün yanıtın şiddetini ve şeklini düzenleyebilmektedir. Vücuda dışardan girerek enfeksiyon oluşturmaya çalışan patojenlere karşı etkin ve kuvvetli bir yanıt oluşmasında sitokinlerin büyük önemi bulunmaktadır. Sitokinlerin aşırı miktarlarda salgılanması da doğal olarak vücutta pek çok aksaklığa neden olabilmektedir. Bu nedenle sitokinler arasında denge sağlamak amacıyla dışarıdan yapılan bir sitokin desteği veya inhibisyonu ile günümüzde farklı tedavi stratejileri geliştirmek amacıyla çalışmalar devam etmektedir (100). Bu tür fonksiyonlarla alakası olabileceği rapor edilen çeşitli temel sitokinler arasında bulunan tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) güçlü bir aday olarak görünmektedir (101). Progesteron, endometriyum içerisinde TNF- α oluşturulması ve salgılanmasını engeller (102). TNF- α , implantasyon öncesi evrede

blastokistin canlılığını, büyümesini ve başkalaşım geçirmesini engelleyici olarak gözükmektedir (103). Bununla beraber, insan embriyoları vücut dışı yapay laboratuvar ortamında (in-vitro), blastula evresi hariç morula evresine kadar TNF- α salgırlar (104). Böylece, TNF- α 'nın, morula evresinden blastula evresine geçişi ve blastulanın başkalaşım geçirmesini özellikle etkileyip etkileyemediği bilinmemektedir. TNF- α ile ilgili alıntı yaptığımız bir çalışmada aynen şu ifadeler bulunmaktadır: “Sunulan bu çalışmada, bu soruyu, aşağıdaki konuları araştırarak inceledik: (i) erken luteal evresindeki al yanaklı maymunlara düşük ilacı tedavisi uygulandıktan sonra implantasyon öncesi evredeki embriyonun morfolojik karakteristiklerinin yanında, implantasyon evresindeki endometrium tarafından sentezlenen ve salgılanan TNF- α 'nın seviyeleri ve (ii) TNF- α 'nın, vücut dışı ortamda TNF- α 'ya maruz bırakılan Fare morulaları ve blastokistlerinin fonksiyonel ve gelişimsel karakteristikleri üzerindeki etkileri. Araştırma çalışmasının ikinci kısmında, maymun embriyolarının kullanılmasıyla ilgili ahlaki ve uygulama zorluklarının mevcudiyeti dolayısıyla fare embriyolarını kullandık. Ulaştığımız sonuçlar ileri sürdüğümüz şu varsayımı desteklemektedir: Şöyleki, TNF- α 'nın endometrial ve luminal seviyeleri, erken luteal evresindeki al yanaklı maymunlara düşük ilacı tedavisi uygulandıktan sonra endometriumun embriyoyu kabul etme dönemi esnasında artmakta ve TNF- α , implantasyon öncesi evredeki embriyoların büyümesini ve canlılığını ters yönde etkilemektedir (105).”

Doğal immünyetede rol alan sitokinler: TNF, IL-1, IL-12, IFN, IL-10, IL-6, IL-15, IL-18

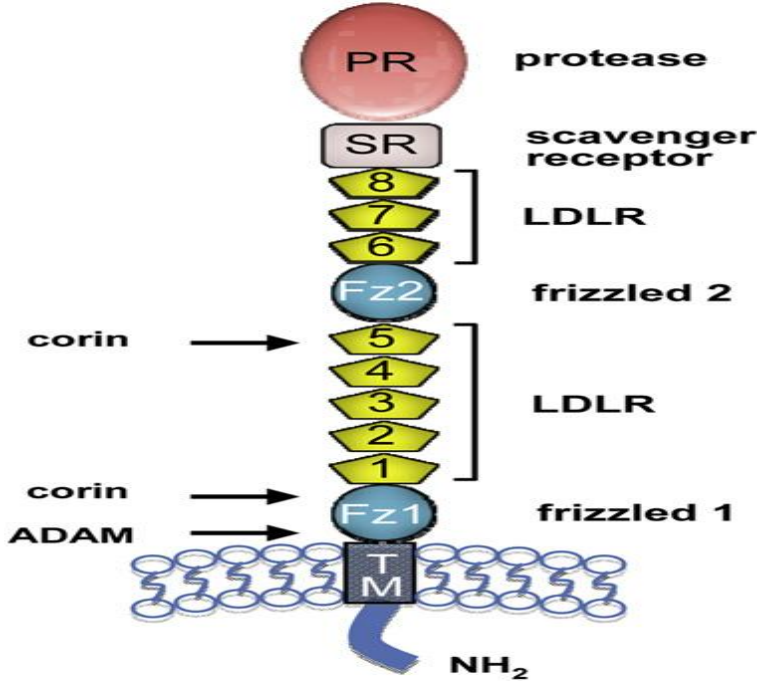
Adaptif immünyetede rol alan sitokinler: IL-2, IL-4, IL-5, IFN- γ , TGF- β , Lenfotoksin (LT). Adaptif immünyetede antijenin tanınmasından sonra lenfositlerin farklılaşması ve proliferasyonunda rol alırlar ve efektör fazda özel efektör hücreleri aktive ederler.

2.2. CORİN

Corin, tripsin benzeri bir serin proteazdır (106, 107). Farklı etki alanları olan birçok bölgeden oluşmaktadır: bir N-terminal sitoplazmik kuyruk, bir transmembran bölgesi ve ekstraselüler bölge (iki adet frizzled-like domain + sekiz LDL reseptör (LDLR) bölgesi - bir scavenger reseptör bölgesi ve bir C-terminal proteaz bölgesi) (şekil 7). Bu protein bölge düzenlemeleri, çeşitli biyolojik süreçlere katılan enteropeptidaz, matriptaz ve hepsin gibi diğer tip II transmembran serin proteazlarla benzer bulunmuştur (108, 109).

Corin, primer olarak myositlerden eksprese edilir ve transmembran bölgesi yoluyla hücre yüzeyine tutunur (110, 111). Stoplazmik kuyruktaki aminoasit sekansları ve

ekstraselüler bölgedeki N-glikanlar, hücre yüzeyindeki corin hareketlerini düzenler (112, 113). Membrana bağlı corin, ADAM metalloproteinazlar ve corin otoklivaj ile soluble corin fragmanlarına parçalanabilir (114) (şekil 7).

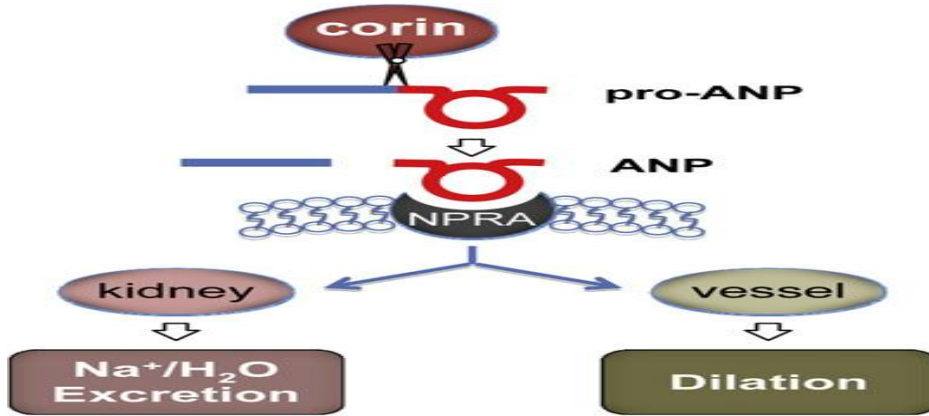


Şekil 7. Corin protein yapısı (114)

Corinin biyolojik fonksiyonu, kan basıncı ve tuz-su dengesini düzenleyen kardiyak bir hormon olan Atrial Natriüretik Peptid (ANP)'i aktive etmektir (115, 116). Memelilerde üç tip natriüretik peptid vardır: Atrial Natriüretik Peptid (ANP), B-tip ya da Brain Natriüretik Peptid (BNP) ve C-tip Natriüretik Peptid (CNP) (115, 117, 118). Bu peptidler, farklı genler tarafından kodlanırlar fakat sekans ve yapısal benzerlikler gösterirler. ANP ve BNP'nin ikisi de kardiyak myositlerde üretilirler ve su-tuz dengesi ile kan basıncını düzenlerler. Reseptör bağımlı şekilde, ANP ve BNP böbreklerde sodyum salınımını teşvik eder ve arterlerde düz kas hücrelerinde genişleme sağlar böylece kan volümü ve basıncını düşürür. CNP, endotelial hücreler, düz kas hücreleri ve kondrositler gibi birçok hücre tipinde üretilir ve vasküler remodelingi ve kemikte büyümeyi düzenler (119, 120).

Biyokimyasal ve hücresel çalışmalar, corinin pro-ANP'yi matur ANP'ye dönüştürdüğünü göstermiştir (121, 122). Corin eksikliği olan farelerde, kalpte hiç matur ANP saptanmamıştır ve bu göstermiştir ki corin, uzun zamandır aranan fizyolojik pro-ANP dönüştürücüsüdür (123). Corin eksikliği olan farelerde spontan hipertansiyon gelişmiştir. Bu

fareler yüksek tuz diyeti ile beslendikleri zaman, farelerin sodyum atılımını artırma cevabı belirgin azalmıştır ve kötüye giden hipertansiyon ile sonuçlanmıştır (123, 124). Bu farelerde aynı zamanda kardiyak hipertrofi gösterilmiştir ve kardiyak fonksiyonları kötüleşmiştir (123, 125, 126). Kısaca, corin eksikliği olan farelerin hipertansif fenotipi ANP eksiliği olan farelerinki ile benzer olması, kan basıncı ve tuz-su dengesini düzenleyen ANP yolağının en üstünde corinin rol aldığını destekler (127, 128) (şekil 8).



Şekil 8. Corin aracılıklı pro-ANP aktivasyonu(127)

İnsanlarda corin varyantları (T555I/Q568P), Afrikan Amerikanlarda hipertansiyon ve kardiyak hipertrofi ile ilişkilidir (129, 130). Hücreler ve fare modellerindeki çalışmalar, varyant CORİNin, in vitro ve in vivo pro-ANP gelişim aktivitesini azalttığını göstermiştir (126, 131). Kalp yetmezlikli hastalarda soluble corin plazma düzeyleri ve aktivitesi, sağlıklı kontrollerden daha düşük bulunmuştur (132, 133). Ayrıca, CORİN varyant alleli taşıyan hastalar, kalp fonksiyon bozuklukları açısından klinik sonuçları daha kötüydü (134). Bu veriler, corin defektlerinin hipertansiyon ve kalp hastalıklarına katkıda bulunduğunu desteklemektedir.

Pro-ANP'e ek olarak pro-BNP'de başka bir olası corin substratıdır. Safılaştırılmış formlarda ya da transfekte hücrelerde ekspres edilen rekombinant corin, insan pro-ANP'yi BNP'ye dönüştürmüştür (122, 135). Anlaşılan furin ve dipeptidil peptidaz IV'ü içeren diğer proteazlar da pro-BNP işleme kapasitesine sahipti (135, 136). Bunun aksine pro-CNP, pro-ANP ve pro-BNP'e yapısal ve sekans benzerliğine rağmen corin substratı değildir. Çalışmalar göstermiştir ki ; pro-CNP, furin tarafından intraselüler işlenir fakat corin ile işlenmez (137). Bugüne kadar , başka fizyolojik corin substratı tanımlanmamıştır.

2.2.1 .Gebe Uterusunda Corin Ekspresyonu

Corin, atrial ve ventriküler myositlerden bol miktarda eksprese olan kardiyak bir enzim olarak tanımlanırdı (106, 138). Kalbe ek olarak ,corin mRNA ya da proteininin düşük düzeyleri ,renal distal tubul epitelyal hücreleri (106,134, 139), kemiği oluşturan prehipertrofik kondrositler (106), beyindeki dopaminerjik nöronlar (140, 141), derideki kıl folikülleri (142), küçük hücreli akciğer kanserlerini (216) de içeren diğer dokularda tanımlanmıştır. Böbrekte corin fonksiyonu , tuz atılımının artırması olduğu tahmin edilmiştir. Farelerde kıl foliküllerinde corin ekspresyonu, kıl kaplama rengini düzenlemede etkili görünmüştür (142). Kemik ve beyindeki corin ekspresyonunun fonksiyonel önemi henüz belirlenmemiştir.

Tesadüfen, gebe uterus desidua hücrelerinde, yüksek corin ekspresyonu tespit edilmiştir. In situ hibridizasyon ile gebe fare uterusundaki desidua hücrelerinde corin mRNA saptanmıştır (106). PCR, immün boyamalar ve cDNA dizisini kapsayan sonraki deneyler, fare ve insan gebe uterusunda corin mRNA ve protein ekspresyonunu doğrulamıştır (143, 144). Bu bulgu, corin ekspresyonunun, gebede kan basıncını regüle etmekte spesifik bir fizyolojik mekanizmaya bağlı olarak desidua artmış olabileceğini düşündürmüştür.

2.2.2. Corin ve Hipertansiyon- Proteinüri

Gebelikte hipertansiyondan korunmada corin rol oynuyorsa, corin eksikliği olan fareler gebe olduğunda yüksek kan basıncı beklenir. Nitekim, yapılan çalışmalarda corin eksikliği olan gebe farelerde oldukça yüksek kan basınçları saptanmıştır (123, 143). Doğuran farelerde, kan basıncı gebelik öncesi seviyeye düşmüştür. Ek olarak , bu farelerde gebe olmayan corin eksikliği olan farelerde olmayan geç gestasyonel proteinüri saptanmıştır (123, 143). Corin eksikliği olan gebe farelerde histolojik incelemede yüksek kan basıncının sebep olduğu glomerüler hasar ile plasental hücre nekrozu ve kalsiyum depositleri saptanmıştır (143). Böylece bu farelerin fenotipi, preeklampatik hastaların patolojik değişikliklerine benzerdi ve bu gebe farelerde normal kan basıncını sağlamada corinin spesifik fonksiyonu olduğunu desteklemiştir. Bu sonuçlar gebelikte antihipertansif fonksiyonun kardiyak corinden mi ,uterin corinden mi kaynaklandığı sorusuna yol açtı. Bu iki olasılığı ayırtetmek için transgenik farelerde yeni bir seri yaratıldı (143). İlk olarak, alfa-myosin ağır zincir promoter altında kalpte spesifik corin eksprese eden bir fare dizisi oluşturuldu. Daha sonra, kalpte corin eksprese eden fakat uterusu etkemeyen knockout /transgenik (KO/Tg) fareler oluşturuldu. Bu KO/Tg farelerde, rekombinant corin ekspresyonu, kalpte pro-ANP işlemlerini ve kan basıncının normalize etmeyi yeniden yapmıştır (143). İlginç bir şekilde, normotansif olan bu

farelerde de gestasyonel hipertansiyon ve proteinüri gelişmiştir (143). Bu sonuçlar göstermiştir ki bu farelerde gebelikte hipertansiyon önceden var olan yüksek kan basıncına bağlı değildi ve kardiyak olmayan uterin corin gebelikte hipertansiyonunda gereklidir. Normal farelerle kıyaslandığında, corin eksikliği olan ve KO/Tg fareler ayrıca daha küçük boyuttalardı (143). Eğer corin lokal olarak gebe uterusunda rol oynuyorsa bu fonksiyonu onun substratı olarak pro-ANP aracılığıyla mıdır? Çoğu tripsin-benzeri serin proteaz multiple substrata sahiptir (145).

Daha önceki çalışmalar, farelerin ve insan uteroplazental dokularındaki desidual hücreler, myometrial hücreler, trofoblastlar ve natural killer hücrelerde pro-ANP mRNA ve protein ekspresyonu raporlanmıştır (146, 147). ANP-reseptör ekspresyonu ayrıca gebe uterusunda saptanmıştır (148, 149). Hayvan modellerinde ve kültüre insan hücrelerinde, ANP, uteroplazental damarlarda endotelin-1 ve anjiotensin II 'in kontraktıl etkisini antagonize eder ve myometrial gevşeme sağlar (148, 150, 151).

Uterusta corin fonksiyonu ANP aracılığıyla ise pro-ANP eksikliği olan farelerde, gebelikte corin eksikliği olan farelere benzer fenotip beklenir. Gebe olmayan ANP eksikliği olan fareler hipertansif olduğu görülmüştür (127). Bu fareler gebe oldukları zaman, onların kan basınçlarının geç gestasyonel evrede yükselmiştir (143). Bu fareler ayrıca gestasyonel proteinüriye sahipti. Böylece, gebe corin ve ANP eksikliği olan farelerin fenotipi oldukça benzerdi, bu da göstermiştir ki uterin corin fonksiyonu onun pro-ANP işleme aktivitesi aracılığıylaadır.

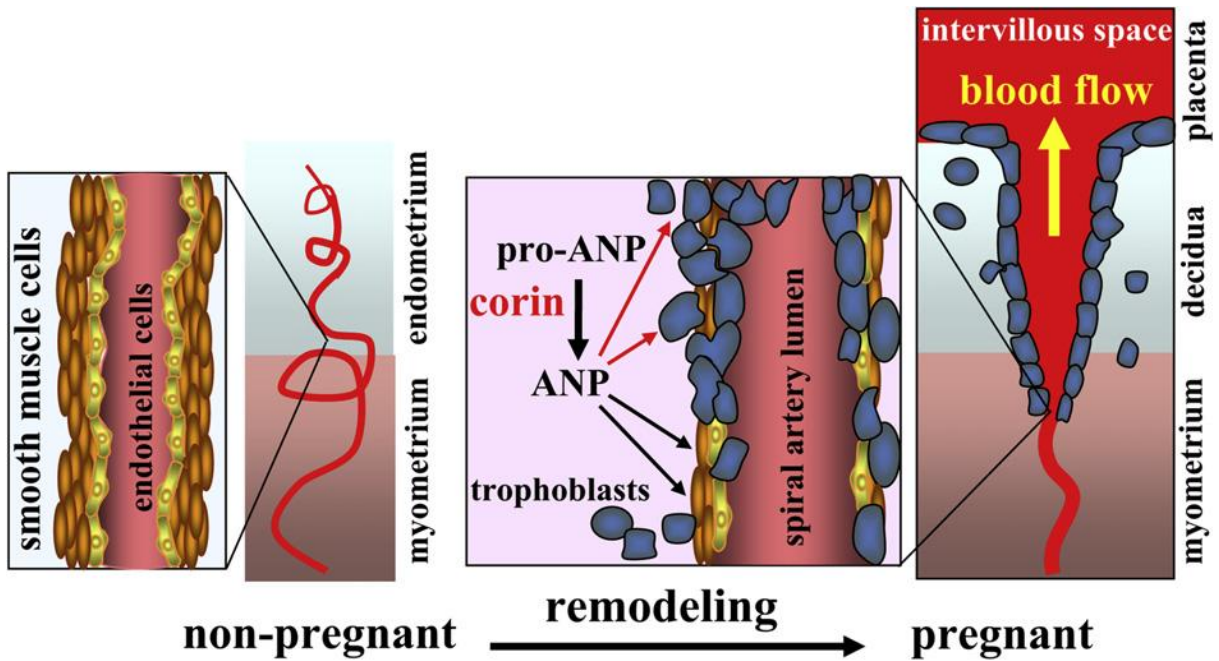
2.2.3. Corin ve Trofoblast İnvazyonu -Spiral Arter Remodelingi

Yetersiz trofoblast invazyonu ve bozulmuş uterin arter remodelingi, preeklampsili hastalarda yaygın bir patolojik özelliktir (152, 217). Bu yapısal değişikliklerin damar boyutunu azalttığı, uteroplazental perfüzyonu bozduğu böylece plasental hipoksiye sebebiyet vermesi beklenir. Tutarlı olarak, endotelial disfonksiyon, oksidatif stres ve inflamatuvar sitokinler, preeklampside iyi bilinen kolaylaştırıcı faktörlerdir (153, 154).

ANP, tuz atılımını teşvik fonksiyonuna ek olarak arterleri genişletir ve vasküler düz kas hücre proliferasyonunu inhibe eder (155, 156). Ayrıca ANP endotelial hücre büyüme ve migrasyonunu regüle eder (157,158) ve anjiogenik süreçte endotelial rejenerasyonu destekler (159,160). Anlaşılan bu pro-anjiogenik fonksiyon bir alt siklik GMP-bağımlı kinaz aracılığı

ile olmaktadır (161). Böylece gebe uterusunda corin tarafından lokal olarak üretilen ANP spiral arter remodelingi teşvik edebilir.

Bu hipotez, corin ve ANP eksikliği olan farelerde doğal fareler göre uterin spiral arterlerin daha kısa olduğu bulunmuş olan immunohistokimyasal çalışmalarla desteklenmiştir (143). Bu eksiklik olan farelerde, spiral arterlerde, lümeninde daha fazla endotelial hücrelerin olduğu ve damar duvarında daha fazla düz kas hücrelerinin olduğu bulunmuştur ve bu inkomplet vasküler remodeling sürecini göstermiştir. Ayrıca bu farelerde, intertisyel ve endovasküler trofoblastik invazyonda belirgin bir gecikme olduğu saptamıştır (143). Bozulmuş spiral arter remodeling ve trofoblastik invazyonun benzer bulguları, kalpten corin ekspresyonu olan fakat uterustan olmayan Corin KO/Tg (knockout /transgenic) farelerde de bulunmuştur (143). Bu sonuçlar, desiduada corin tarafından lokal olarak üretilen ANP'nin trofoblast invazyonu ve uterin spiral arter remodelinginde bir rolü olduğunu desteklemektedir (143) (şekil 9).



Şekil 9. Spiral arter remodelinginde corin ve ANP'nin öngörülen rolü (143)

Bu sonuçlar ayrıca corin ve ANP eksikliği olan gebe farelerde hipertansif fenotip için olası altta yatan sebepler için mekanik bir bakış açısı sağlamıştır.

2.2.4.Preeklampsili Hastalarda Corin Mutasyonları

Fare modelleri, insan hastalıklarını araştırmada önemli araçlardır. Bu tarihe kadar, preeklampsi ile ilgili birkaç fare modelleri rapor edilmiştir (162, 163). Bununla birlikte, insan ve fare arasında uteroplasental yapısı olarak önemli farklılıklar bulunmaktadır (164, 165). Örneğin, farelerde trofoblastik invazyon ve uterin spiral arter remodelingi insanlara göre daha az derindir. Bununla uyumlu olarak, corin ve ANP eksikliği olan gebe farelerde gözlenen patolojik değişiklikler, şiddetli preeklampsili insanlarınkinden daha az şiddetli idi (143). Preeklampitik hastalarda genellikle izlenen HELLP Sendromu benzeri bulgular farelerde izlenmedi (166). Bu bakımdan, corin ve ANP eksikliği olan farelerdeki fenotip, genellikle hafif fenotipe sahip preeklampsili fare modelleri benzerdi (162, 163). Böylece, corin ve ANP eksikliği olan gebe farelerdeki bu bulgular, insanlardaki preeklampsinin altta yatan patolojisiyle ilişkili olup olmadığı belirsizdi.

Bu soruyu cevaplamaya yönelik insan hücreleri ve dokularıyla daha çok çalışmalar yapıldı. PCR ve ELİSA kullanılarak gebe olmayan kadınların uterus örneklemelerinde corin mRNA ve protein düzeyleri düşük bulundu fakat normal gebe kadınlarda belirgin olarak yüksek bulundu. Preeklampsili hastalarda, normal gebe kadınlara göre corin mRNA ve protein düzeyi belirgin düşük bulundu (143). Bu sonuçlar, fare çalışmalarıyla uyumluydu ve insan gebe uterusunun desiduasında corin ekspresyonu artmış olduğu ve azalmış uterin corin ekspresyonunun hastalarda preeklampsiye katkıda bulunduğunu göstermiştir.

Daha önceleri, corin hücre yüzeyinde gösterilmişti ve soluble corin insan kanında saptanmıştı (114, 132, 167, 168). Paradoksal olarak, soluble corin plazma düzeyleri, preeklampsili hastalarda normal gebelerden daha yüksek bulunmuştu (143, 169). Bu göstermiştir ki, plazma soluble corin büyük olasılıkla preeklampitik hastalarda yüksek kan basıncına cevap olarak daha fazla üretilen kalpten kaynaklanmaktadır. Artmış corin ekspresyonu, öncelikle fare ve insanların hipertrofik kalplerinden kaynaklandığı rapor edilmiştir (170,171). Bu veriler göstermiştir ki, plazma corin düzeyleri uterus dokusundaki düzeyleri yansıtmamaktadır. Benzer olarak, artmış plazma pro-ANP ve ANP düzeyleri preeklampitik kadınlarda rapor edilmiştir (172, 173). Hastalarda saptanan plazma pro-ANP ve ANP de primer olarak kalpten kaynaklanması muhtemeldir.

İnsan CORİN geni, 22 eksondan oluşur ve yaklaşık 244 kb olan en büyük proteaz genlerinden biridir (174). Prensip olarak, doğal yolla meydana gelen mutasyonlar büyük genlerde daha az görülür. İlginç bir şekilde, iki CORİN gen mutasyonu, preeklampitik

hastalarda bulundu, bu mutasyonlardan biri, LDLR2 bölgesindeki Lys317 aminoasitinin Glutamat ile değişmesi ve diğer mutasyon ise Frizzled 2 bölgesindeki Ser472 aminoasitinin Glisin ile değişmesi sonucu oluşmuştur (143). Önceki çalışmalarda, LDLR2 ve Frizzled 2 bölgelerinin her ikisi de pro-ANP işleme sürecinde corin için önemli olduğu bulunmuştur (175). Fonksiyonel deneylerde, corinin Lys317Glu ve Ser472Gly deki her iki mutasyonunda da belirgin azalmış pro-ANP işleme aktivitesi gösterilmiştir ve bu mutasyonlar hastalarda corin fonksiyonlarını bozabilir ve böylece preeklampsiye katkıda bulunabilir (143).

2.2.5. Corinin Endometrial Desidualizasyonundaki Up-Regulasyonu

Kaitu'u-Lino ve ark. 2013 gebe olmayan endometriumda menstrual siklus boyunca CORİN protein üretimini değerlendirmiştir ve corin, endometriumun proliferatif fazında yokken, erken sekretuar faz endometriumunda zayıf glandüler boyanma gözlenirken buna karşın orta ve geç sekretuar fazda güçlü glandüler epitelyal boyanma gözlenmiştir. Geç sekretuar fazda, CORİN ekspresyonu desidualize stromal hücrelerde kaydedildi. Desidualizasyonun henüz meydana gelmediği menstrual siklusun erken fazları sırasında gözlenemeyen stromal hücre boyamalarıyla desidualize stromal hücrelerde CORİN ekspresyonu kaydedildi (176).

Geç sekretuar fazda corin ekspresyonuyla ilgili bulgularla uyumlu olarak, ilk trimester implantasyonu bölgesindeki glandüler epitelyal hücrelerde corin ekspresyonu gözlemlenildi. Yine ex vivo insan endometrial stromal hücrelerinde desidualizasyonla CORİN mRNA ekspresyonunu arttığını buldular ve bu fonksiyonel olarak desidualizasyonla CORİN ekspresyonunda artışı doğrulamıştır (176).

Corinin gebe olmayan sekretuar faz endometriumunda eksprese edildiğini bulmaları yeni bir gelişmedir. Transmembran protein olan corinin, daha tam olarak anlaşılammış uterin biyolojisinde önemli bir lokal enzimatik rol oynayabilme olasılığı yüksektir. Ayrıca bu çalışmada, corinin sekretuar faza spesifik görünmesi, endometrial glandlardaki varlığı ve böylece uterin lümen içine sekrete edilebileceği göz önüne alındığında, endometrial glandlardan üretilen CORİN endometrial reseptivite ve blastokist-endometrium dialogunda rol oynayabileceği düşünülebilir. Böylece trofoblast invazyonunu teşvikte potansiyel rolü yanı sıra, gebelik implantasyonunun çok erken evrelerinde bir role sahip olabilir.

Corinin stromal hücre desidualizasyonunla up-regule olması ve gebeliğin desidual hücrelerde güçlü lokaliza olmasının gösterilmesi, sonrasında trofoblast invazyonunun gerçekleşeceği bu hücrelerde ANP aktivasyonundaki corinin rolünü desteklemeye yönelik ikna edici kanıtlar sağlamıştır.

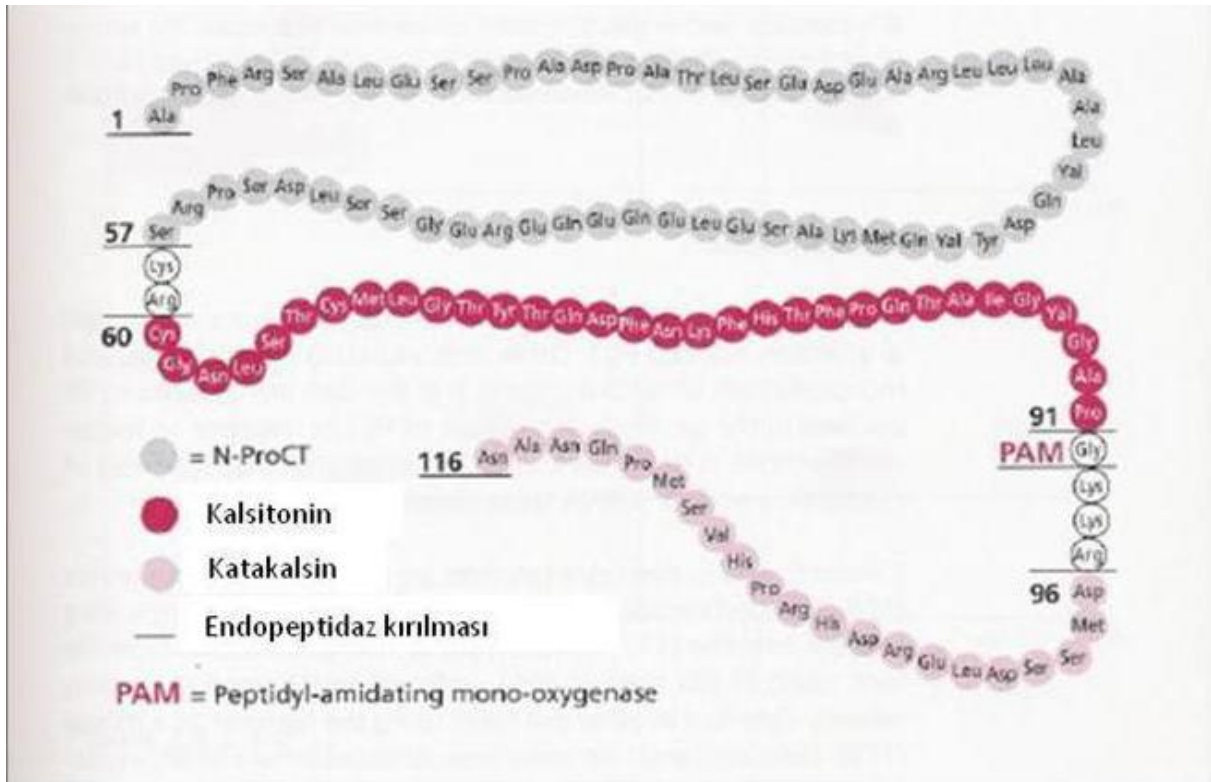
Kaitu'u-Lino ve ark. 2013, insan endometrium ve gestasyonel dokularında corin mRNA ve CORİN proteinin karakterize edildiği ve desidualizasyonla corin ekspresyonunu arttığı gösterildiği ilk çalışmalardır ve bu veriler, Cui ve ark. önerdiği corinin insanda erken trofoblast migrasyon ve spiral arter remodelinginde anahtar protein olabilir önerisini destekler(176).

Yine de erken gebelikte CORİN biyolojisiyle ilgili daha fazla çalışmalar erken gebeliklerde implantasyon kalitesini artırmaya amaçlayan yeni tedavileri aydınlatılabilir. Ve yetersiz implantasyondan kaynaklı gebelik komplikasyonlarının oranını potansiyel olarak azaltılabilir.

2.3.PROKALSİTONİN

2.3.1. Prokalsitonin Fizyolojisi

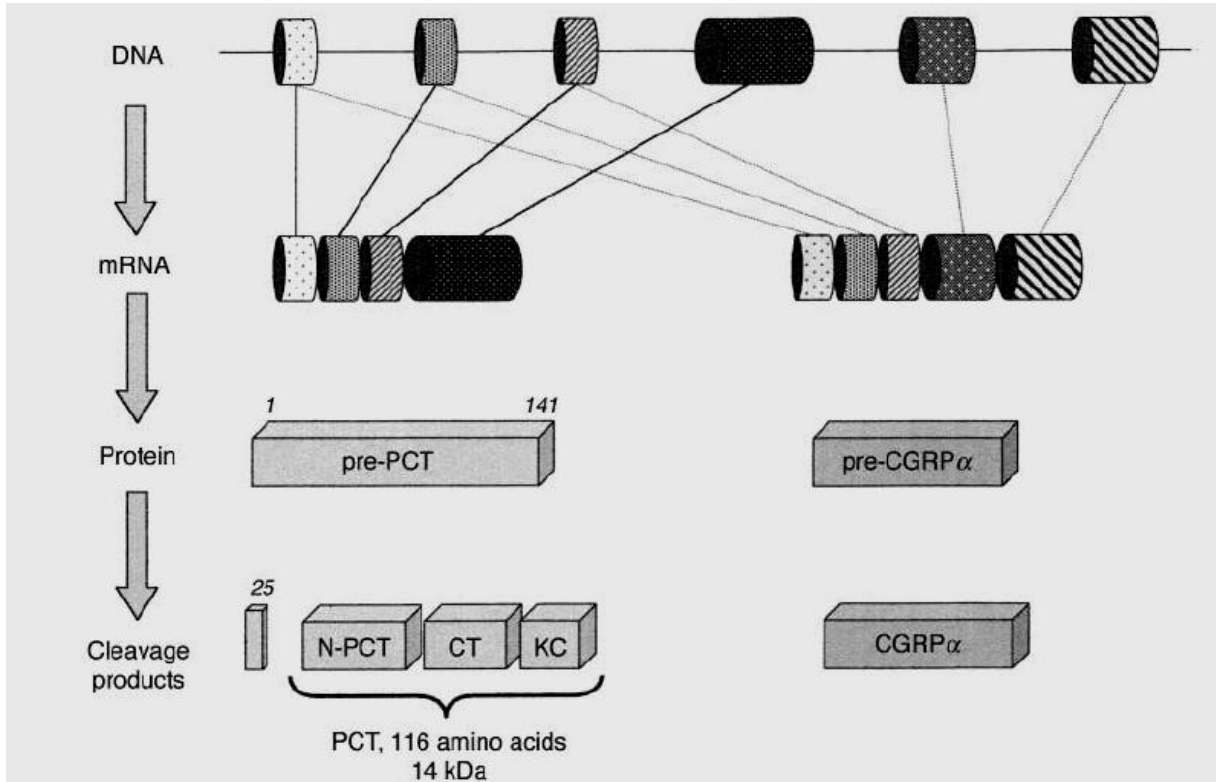
Prokalsitonin, 116 amino asitten oluşan, moleküler ağırlığı 13 kDa olan bir proteindir ve tiroid bezinde sentezlenen kalsitoninin prohormonu olarak kabul edilmektedir (177, 178).



Şekil 10. Prokalsitoninin aminoasit dizisi (177)

2.3.2. Prokalsitonin Üretimi

İnsan PCT'si, 11p15.4 kromozomunda lokalize Calc-I geni tarafından kodlanır. Prokalsitonin sentezi, Calc-I geninin transkripsiyonu sonrası 141 amino asitlik öncül protein olan preprokalsitonin translasyonu ile başlar. Moleküler ağırlığı yaklaşık 16 kilodalton olan preprokalsitoninde; PCT'nin N-terminal bölgesi (N-ProCT), kalsitonin ve PCT'nin C-terminal bölgesi (katakalsin) bulunur (177) (Şekil 10).



Şekil 11. Calc-1 geni ve Prokalsitonin sentezi

Spesifik proteoliz ile bu proteinden başlangıçta 116 amino asitlik PCT ve daha sonra 32 amino asitlik kalsitonin hormonu açığa çıkar (177, 179). ProCT'ye ait olan amino asit zincirinin 60-91 amino asitleri arasındaki 32 amino asitlik bölüm, kalsitonini ifade etmektedir (177, 179).

PCT, 1989 yılında Ghillani ve arkadaşları tarafından insan kalsitoninin bir prekürsörü olarak tanımlanmıştır (181, 182). Normal ve sağlıklı bireylerde hormon olarak aktif kalsitonin, tiroid bezinin C-hücrelerinden üretilen ve salgılanan prohormon olan PCT'den sağlanır (177, 183). Ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda plazma kalsitonini anlamlı düzeyde değişmezken, ProCT plazma konsantrasyonları yüksek bulunmuştur (177, 179).

Prokalsitoninin prekürsörü olduğu kalsitonin, implantasyonda potansiyel bir düzenleyicidir. Menstrual siklusun özellikle orta-sekretuar fazında insan endometrial epitelinde progesteronla kalsitonin salınımı uyarılır. Yapılan çalışmalar kalsitoninin, sıçan ve insan endometriyal epitelinde menstruel siklusun implantasyon penceresi süresince geçici olarak eksprese edildiğini ve bu ekspresyonunun özellikle glandular epitelde progesteron tarafından düzenlendiğini göstermiştir (180, 219, 222). Kalsitoninle yapılan çalışmalar, kalsitoninin implantasyon süresince uterusu otokrin ve parakrin etki gösterdiğini ispatlamıştır (218). Son yıllardaki immünofloresans çalışmalarında CTR(Kalsitonin membran reseptörü)'nin yanı sıra, maternal ve fetal dolaşımında bulunan CGRP(Kalsitonin Gen İlişkili Peptid) reseptörlerine trofoblast hücrelerinde de rastlanmıştır (223, 224). Sıçan ve insan plasentasındaki desidua ve trofoblastlarda CGRP reseptörlerinin varlığı, CGRP'nin implantasyon bölgesinde otokrin veya parakrin yolla çalıştığını desteklemiştir (225, 226). Kalsitoninin CTR'ye bağlanmasını takip eden olayları inceleyen çalışmalarda, kalsitonin muamelesinin hücre içi kalsiyum düzeyinde geçici artışa, E-kaderin seviyelerinin azalmasına veya ortadan kalkmasına sebep olduğu gösterilmiştir. Artmış hücre içi kalsiyum salınımını izleyen, endometrial kalsitonin artışı, E-kadherin ekspresyonunu düzenleyebilir ve blastokist yerleşiminde etkili olabilir. Dolayısıyla epitel fenotipindeki bu değişim blastosistin implantasyonu için kritik bir olaydır (218).

Bakteriyel enfeksiyonlarda artmış olarak üretilen ProCT'nin kaynağının tiroid bezinin C hücreleri olmadığı düşünülmektedir ve sistemik enflamasyon durumlarında salınan PCT'nin üretim yeri hala tam aydınlatılamamıştır. Tiroidektomi uygulanan hastalarda yüksek ProCT seviyelerinin saptanmasında bu görüşün doğruluğunu kanıtlamaktadır (177, 179,184). İnflamatuvar nedenli ProCT'nin akciğer, karaciğer, bağırsaklar ve pankreasta bulunan nöroendokrin hücrelerden salındığı da bilinmektedir (177,184,185).

Prokalsitonin üretimi bakteriyel endotoksinler, ekzotoksinler ve bazı sitokinler tarafından uyarılabilmektedir. Deneysel koşullarda bakteriyel endotoksinler ve TNF- α , en güçlü ProCT indükleyicileridir (177,184). Sağlıklı gönüllülerde yapılan deneylerde az miktarda intravenöz bakteri endotoksini injeksiyonu ile ProCT indüksiyonu gerçekleştirilmiştir. Bir çalışmada ise sağlıklı gönüllülerin kanlarına in vitro endotoksin uygulanmasından sonra kan hücrelerinde ProCT artışı gösterilememiştir (186).

Endotoksin injeksiyonundan 2-4 saat sonra plazmada ProCT saptanabilir ve hızla yükselerek 6-12 saat sonra plato değerine ulaşır. ProCT konsantrasyonu 24-48 saat yüksek olarak kalır ve iki gün sonra bazal seviyesine tekrar iner (177,187).

2.3.3.Prokalsitonin Ölçümü ve Klinik Kullanımı:

Prokalsitonin vücut dışında değerlendirildiğinde, oda ısısında dahi oldukça stabil bir proteindir. Aynı zamanda tekrarlayan dondurma ve eritme işlemleri de plazma ProCT konsantrasyonları üzerine belirgin bir etki göstermez. Arteriyel ve venöz kan örnekleri arasında da plazma ProCT konsantrasyonları bakımından bir fark bulunmamıştır. Arter kanındaki % 4.1'lik bir fark göz ardı edilmektedir. Farklı tipte antikoagülanlarla hazırlanan serum ve plazma örneklerindeki ProCT konsantrasyonları karşılaştırıldığında, sadece lityum-heparinize plazmada bir fark bulunmuştur. Ancak bu fark çok küçüktür ve ortalama % 8 kadardır. Plazma örneklerini depolamada, +4°C'de depolamaya göre +25 °C'de depolamada oluşan ProCT konsantrasyonundaki kayıp oldukça düşüktür. Oda ısısındaki depolamada 24 saat sonra ProCT konsantrasyonunda % 12.4 kayıp olurken, +4 °C'deki depolamada % 6.3 oranında kayıp gerçekleşmektedir. Prokalsitonindeki bu kayıplar ilk saatlerde maksimumdur. Bu saatlerde saat başına kayıp % 2.13 iken, 6 saat sonrasında kayıplar saat başına % 0.21'e inmektedir (177,188).

Özetle ProCT, in vivo koşullarda çok stabil bir protein olup, yarılanma süresi 25- 30 saat kadardır (177). ProCT düzeylerinin ölçümü; oda ısısında stabil olması, sıcağa, donmaya ve erimeye dayanıklı olması ve saptanmasında basit laboratuvar tekniklerinin olması nedeniyle kolaydır (179, 189).

Gereksinim olmasına karşın, günümüzde sadece 116 aminoasitli prokalsitonini ölçen bir yöntem yoktur. Her ölçüm yöntemi, farklı miktarlarda kalsitonin prekürsörlerini de ölçüme dahil etmektedir (190). Bu nedenle günlük minimal prokalsitonin artışlarını analiz edebilecek sensitif ölçüm yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır (191, 192). Araştırmacılar 1995 yılında, prokalsitoninin aminoterminal bölümü yanında intakt prokalsitonin prohormonunu da ölçen bir yöntem geliştirdiler (193). Araştırma amaçlı kullanılan bu yöntem normal düzeyleri (0.033±0.003 ng/ml) ölçmektedir (194). Birçok çalışmada bu yöntemin sistemik enflamasyonu ve sepsisi değerlendirmedeki yararı araştırılmıştır (194, 195).

Yapılan çalışmaların birçoğunda kullanılan immunoluminometrik yöntem, (LUMİtest, BRAHAMS, Henningsdorf, Germany) prokalsitonin prohormon, conjoined kalsitonin segment ve CCP-1'i ölçer. Bu yöntemin sensitivite sınır değeri 0.08 ng/mL (en düşük standart

değer) gibi görünmesine karşın, fonksiyonel sensitivite düzeyi 0.5 ng/mL dir (190). Ancak bazı araştırmacılar 0.5 ng/mL düzeyini fonksiyonel sensitivite sınırı olarak kabul etmemektedir (196). Ayrıca 0.5 ng/mL değeri normal değerlerin ortalamasının on katının üzerinde olduğundan ılımlı prokalsitonin artışları gözden kaçmaktadır (190). Günümüze kadar yapılan çalışmaların birçoğunda kullanılan test, sensitivitesi düşük olan LUMİtesttir. Düşük sensitiviteye sahip LUMİtest ölçümleri sepsis ve bakteriyemi olan birçok hastada kesin olmayan, fonksiyonel sensitivite sınırının altında prokalsitonin değerlerinin çıkmasına neden olmaktadır. Bu hastaların bazılarında daha sensitif yöntemlerle ölçülebilecek gerçek prokalsitonin artışları söz konusu olabilir. Örneğin; intravasküler kateteri olan hastalarda günlük prokalsitonin monitorizasyonu bakteriyemiye daha önce tesbit edebilir ve viral enfeksiyonu, bakteriyel enfeksiyonlardan ayırarak gereksiz antibiyotik kullanımını ortadan kaldırabilir (190). Yakın geçmişte daha sensitif olan 2. jenerasyon bir yöntem (Kryptor assay, BRAHMS) geliştirilmiş ve birçok çalışmada kullanılmıştır (190, 194). Doğrulayıcı çalışmalara gereksinim olmasına rağmen, Kryptor ile seri ölçümlerde ılımlı ProCT artışları saptanabilmektedir. Klinikte küçük konsantrasyon değişimlerini gösterebilir ve birçok örnek düşük maliyetle günlük olarak ölçülebilir. Kryptor ile ProCT ölçümü, alt solunum yolu enfeksiyonlarında antibiyotik gereksinimini belirlemede kullanılmış ayrıca üst solunum yolları ve kronik obstrüktif akciğer hastalıklarında da etkinliği değerlendirilmiştir (197, 198).

Bu çalışmaların güvenilirliği kanıtlandığı takdirde gereksiz tedaviler azaltılarak, rezistan bakterilerin artışı engellenebilir. Üstelik bakteriyel bir enfeksiyonun kesin varlığında, bu yöntemle antibiyoterapi etkinliği değerlendirilebilir (198). LUMİtest, Kryptor'a oranla 8 kat daha düşük sensitiviteye sahiptir. Tüberküloza bağlı pnömonilerde, pnömokistlerde, lejyonella gibi durumlarda LUMİtest ile prokalsitonin ölçümlerinin duyarlılığı düşüktür. Bu nedenle ayırıcı tanı için daha sensitif yöntemlerle ölçümler gerekmektedir (199). Kryptor ile ölçüm, febril yenidoğanlarda ve çocuklarda retroviral enfeksiyon ile inflamatuvar barsak hastalığına bağlı ishalin, bakteriyel enterokolitten ayırımında yardımcı olabilir (220). Ciddi apandisitte de prokalsitonin yüksekliği bildirilmiştir. ProCT'nin sensitif ölçümü apandisit erken dönem tanısına yardımcı olabilir (221). ProCT, cerrahi yapılan hastalarda, postoperatif erken dönem sebebi bilinmeyen ateşi değerlendirmek için kullanılabilir (200). Hafif enflamasyonla karakterize durumlarda ılımlı düzeyde prokalsitonin artışları olmaktadır. Kryptor gibi sensitif yöntemlerle normal düzeyler kesin olarak belirlenerek, yenidoğanda sistemik enfeksiyonun erken dönemde tanınması sağlanabilir (201).

Özetle ,ciddi sistemik enflamasyonda, enfeksiyonda ve sepsiste serum ProCT ölçümünün önemli faydaları vardır. Fakat sonuçlar dikkatli bir şekilde yorumlanmalı ve klinik durum göz önünde bulundurulmalıdır. Artmış serum ProCT düzeyi ciddi sistemik enfeksiyon ve sepsise işaret etse de, benzer düzeyler birçok enfeksiyöz olmayan enflamatuvar durumda da olabilir. Genel olarak travma, yanık, enfeksiyon veya sepsis gibi durumlar da, ProCT düzeyleri ile hastalığın ciddiyeti ve prognoz arasında istatikselsel olarak pozitif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca birçok çalışmada klinik gidiş ile ProCT artışları, ve yüksek düzeylerin persiste etmesi ile progresif bozulma arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Benzer olarak serum ProCT düzeyleri ile yapılan hastalık ciddiyet skorlaması arasında da korelasyon bildirilmiştir. Bildirilen ProCT korelasyonları ve klinik sonuç tartışmalarının bir kısmı belirgin olmayan, yani fonksiyonel sensitivite sınırının altındaki ProCT düzeyleri baz alınarak yapılmıştır (190).

Pediyatrik hastalarda semptomlar, ciddi enfeksiyon ve sepsiste tanı için yetersiz kalabilmekte ve mortalite daha fazla olmaktadır. Bu nedenle bu grupta ProCT düzeylerinin tanıdaki etkinliğine ayrıca önem verilmektedir. Neonatal dönemde ise normal peripartum dönemdeki enflamatuvar değişikliklere bağlı olabilecek normal prokalsitonin artışları olmaktadır (201). Yenidoğanlarda doğumdan 6 saat sonra prokalsitonin değerleri artmaya başlamakta ve 24-36. saate kadar yükselmeye devam ederek, doğumdan 3 gün sonra ise normale dönmektedir (190).

Nazokomiyal kaynaklı sepsis şüphesi taşıyan yenidoğanlarda yapılan büyük bir çalışmada prokalsitonin cut-off değeri 0.59 ng/mL kabul edildiğinde, duyarlılık % 81.4, seçicilik ise % 80.6 bulunmuştur (202). Araştırmacılar ProCT'yi ılımlı güvenilir olarak tanımlamışlar ve tanıdan çok takipte kullanımının daha uygun olacağını vurgulamışlardır.

CRP de popüler bir enflamasyon belirteçidir. Sepsis ve enfeksiyonların tanı ve takibinde sıklıkla kullanılmaktadır. ProCT ve CRP'yi kıyaslayan çalışmaların birçoğu, takipte ProCT monitörizasyonunu daha faydalı bulmuştur (203). Septik yenidoğanlarda ve çocuklarda ProCT'nin, CRP'den daha hızlı arttığı, daha yüksek duyarlılık ve negatif öngörü değerine sahip olduğu gösterilmiştir (204). Benzer olarak diğer çalışmalarda da ProCT'nin, sepsis ve enfeksiyonlarda erken bir belirteç olduğu vurgulanmıştır (205, 206).

Çocuklarda viral ve bakteriyel enfeksiyon ayırımında da ProCT, CRP'den daha anlamlı bulunmuştur (207). Operasyon sonrası persiste eden yüksek prokalsitonin değerleri, komplike enfeksiyonu göstermede CPR'den daha üstündür (208). Ayrıca ProCT'nin, septik hastanın

prognozu ile korelasyonu da daha üstündür (209). İki meta-analiz sepsis ve enfeksiyonda ProCT'yi CRP'den üstün bulmuştur (196, 204). Diğer yandan CRP ve prokalsitonini kıyaslayan diğer bir çalışma, bakteriyemi ile ProCT yüksekliği arasında korelasyon saptamakla birlikte enfeksiyon tanısında CRP'yi üstün bulmuştur (210). Bazı çalışmalar ise CRP ve ProCT kombinasyonunun daha yararlı olabileceğini savunmuştur (211).

Sağlıklı bireylerde ProCT'nin plazma konsantrasyonları pikogram kadar düşük düzeylerde ve mevcut ProCT ölçüm yöntemlerinin belirleyebileceği düzeylerin altındadır (<0.1 ng/ml). ProCT nin 0.5 ng/ml'nin üstündeki tüm değerleri patolojik kabul edilmektedir (177).

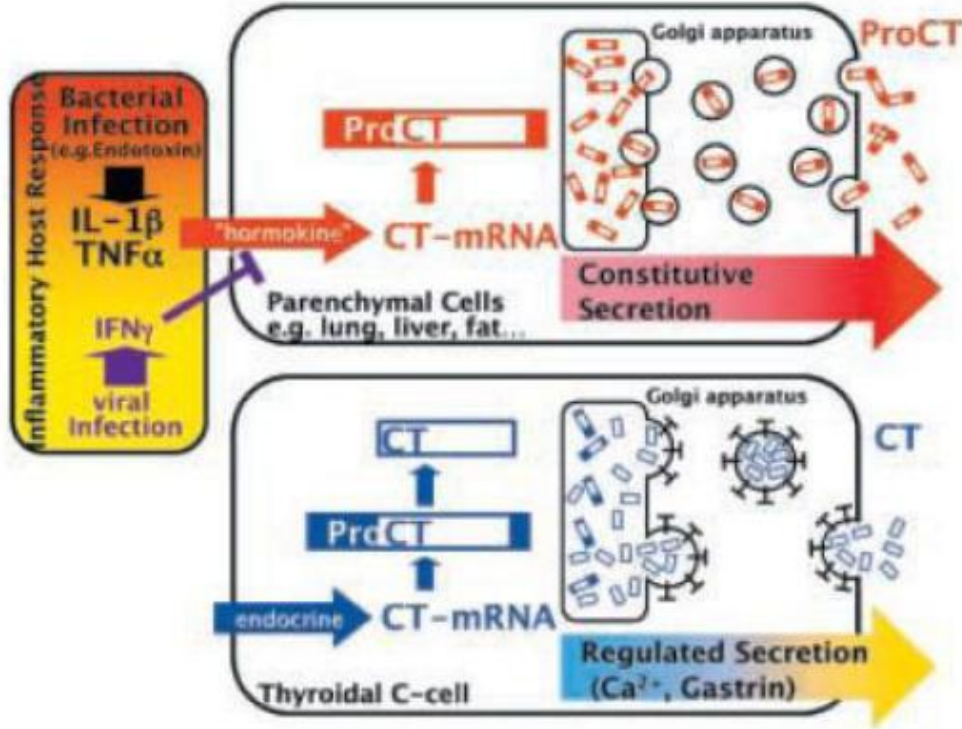
Plazma ProCT konsantrasyonu 0.5-2 ng/ml arası ise hafif yükselmiş, 10 ng/ml'yi aşan değerler yüksek, 1000'e kadar ulaşan değerler ise çok yüksek olarak değerlendirilir. Bu kadar yüksek ProCT değerleri sadece ciddi akut bakteriyel enfeksiyonlarda, bazen de çoklu organ yetmezlik sendromu (Multiple Organ Dysfunction Syndrome-MODS) ve sepsisin hiperinflamatuvar evresinde görülür. Bakteriyel ya da paraziter olmayan hastalıklarda ProCT değerleri genellikle <2 ng/ml olarak bulunur. Ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda ve sepsiste ProCT plazma konsantrasyonları 1 ng/ml'den 1000 ng/ml'ye kadar değişen düzeylerde saptanmıştır (177).

Prokalsitoninin atılım yolu kesin olarak saptanamamıştır. Diğer plazma proteinlerine benzer şekilde proteolizle parçalanması olasıdır. ProCT atılımında böbreklerin çok az rol oynadığı bilinmektedir. Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastaların kanlarında ProCT birikiminin olmadığı ve plazma ProCT düzeylerinin azalması yönünden böbrek fonksiyonları normal olan bireyler ile böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar arasında bir farklılığın olmadığı gösterilmiştir (177).

2.3.4.Prokalsitonin ve Sitokinler

Bakteriyel endotoksinlerin injeksiyonu sonrası gelişen hızlı ProCT yükselmesinin proinflamatuvar sitokinlerde meydana gelen indüksiyon ile yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bakteriyel endotoksinin intravenöz injeksiyonu sonrasındaki ProCT artışı, TNF- α ve IL-6 artışından sonra gelmektedir. Endotoksin injeksiyonu sonrasında TNF- α 90 dakikada, IL-6 ise 180 dakikada doruk değerine ulaşmaktadır. ProCT konsantrasyonları ise 3-6. saatlerde yükselmeye başlamakta, yaklaşık 6-8. saatlerde en yüksek değerlere ulaşmaktadır. ProCT artışına rağmen, endotoksin injeksiyonundan sonraki 6 saat içinde CRP değerlerinde herhangi bir değişme izlenmemektedir. İnflamasyonun sonunda, IL-6'nın düşüşünden sonra

ProCT değerleri de düşmeye başlamaktadır. CRP değerlerindeki düşme ise çok sonra gelişmektedir. Akut bakteriyel enfeksiyonu olan hastalarda PCT'nin TNF- α ve IL-6'dan sonra, CRP'den önce arttığı çalışmalarda gösterilmiştir (177).



Şekil 12: Prokalsitonin üretimi ve salınımı (Linscheid ve ark.,2003)

Ayrıca nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte TNF, IL-1, IL-2 ve IL-6 verilmesi de ProCT düzeyinde bir artışa yol açmaktadır. Kanser tedavisi için TNF ya da IL-2 uygulanan hastalarda da ProCT'nin önemli miktarda salınımı gözlenmektedir (177, 212) (Şekil.12).

TNF- α ve IL-6 gibi sitokinlerin inflamasyona yanıtı özgül değildir; ProCT'nin aksine bu sitokinler transplantasyon rejeksiyonu sırasında, cerrahi sonrasında, viral enfeksiyonlarda ve otoimmün hastalıklarda da yükselir. ProCT ise seçici olarak bakteriyel inflamatuvar durumlarda yükselmektedir (177).

IL-6, ciddi hastalıklarda immün yanıtı gösteren oldukça güvenilir bir parametredir. Güncel çalışmalar sepsisin şiddeti ile orantılı olarak IL-6 düzeylerindeki artışı doğrulamıştır. Ancak ProCT'nin, sepsisin seyri ve prognozunda IL-6'dan daha üstün bir belirteç olduğu bildirilmektedir (177).

IL-8 plazma konsantrasyonları enfeksiyon dışı etiyolojilerde anlamlı düzeyde farklıdır. Ödematöz ve steril pankreatitli hastalar ile enfeksiyöz pankreatitli hastalar karşılaştırıldığında IL-8'in, ProCT'ye göre duyarlılık ve özgüllüğünün daha düşük olduğu gösterilmiştir (177).

Sitokinlerdeki tekrarlayan uyarılara yanıt olarak görülen düşüş ProCT'de görülmemektedir. Yapılan çalışmalarda; tekrarlayan endotoksin enjeksiyonları TNF- α ve IL-6 düzeylerinde azalmaya yol açarken, ProCT değerlerinde belirgin bir azalma yapmadığı saptanmıştır. ProCT değerleri ağır sepsis olgularında normal düzeye inmemekte, sonraki hafif yükselmeler ise çoğunlukla kötü prognozu ve devam eden inflamasyonu göstermektedir (177).

Gönüllü insanlara E.Coli toksini enjekte edilmiş ve 1-3 saat içinde ateş, titreme, myalji gibi semptomlar görülmüştür. Dört saat sonra ProCT konsantrasyonları artmaya başlamış, 6 saat sonra pik yapmış, 8 ila 24 saat boyunca plato çizmiştir (212). Diğer enflamasyon belirteçleri ile kıyaslandığında ProCT, daha geç pik yapmaktadır (TNF-alfa; 90 dakika ve IL-6; 3 saat). Ancak bu sitokinler 6-8 saat içinde normal düzeylere dönmektedir. Dolayısıyla, sınırlı ölçüm zamanı nedeni ile kullanım alanları daralmaktadır. CRP, 12-24 saatte yükselir ve 20 ila 72 saat boyunca plato çizer ve 3-7 gün yüksek kalır. ProCT konsantrasyonları ise 2-3 gün sonra normale döner. Bu nedenle ProCT'nin hastalığı monitörize etmede doğal bir avantajı bulunmaktadır (213). 1991'de ProCT tanımlandığında sadece ciddi bakteriyel sepsiste yükseldiği düşünülmüştür. Günümüzde ProCT'nin otoimmün hastalıklar, ciddi travmalar, cerrahi sonrası, yanıklar, kardiojenik şok, fungal ve parazitik enfeksiyonlarda yükseldiği gösterilmiştir (213). Fakat ayırıcı tanıda, ProCT konsantrasyonlarındaki artış miktarı önem kazanmaktadır. En yüksek konsantrasyonlar (≥ 10 ng/mL) bakteriyel enfeksiyonlarda ve travma sonrası multiorgan yetmezliği durumlarında görülmektedir (214). 0.5 ng/mL ve 10 ng/mL arası değerler sepsisi işaret eder. 0.5 ng/mL nin altındaki değerlerde sepsis olası değildir ancak lokalize enfeksiyonlar görülebilir. Örneğin; antibiyoterapi gereksinimi olan alt solunum yolu enfeksiyonlarında 0.25 ng/mL ile 0.5 ng/mL arası ProCT değerleri saptanmıştır (215).

2.3.5.Prokalsitonin kullanım alanları

PCT, bakteriyel enfeksiyonların tanı ve izleminde kullanımı önerilen bir parametredir. Bakteriyel enfeksiyonlar dışında; akut sıtma ve fungal enfeksiyonlarda da yüksek plazma konsantrasyonlarında bulunmuştur. Lokal bakteriyel kolonizasyon, kapsüllü apseler ve sınırlı

lokal enfeksiyonlarda plazma konsantrasyonlarında artış görülmez. Bir üstünlüğü de, immünsüpre hastalarda yeterli uyarı mevcut ise indüklenbilmesidir (177,212).

PCT'nin klinik yararının kanıtlandığı disiplinler şunlardır (177).

a) Dahili birimler

- Sepsisin erken ve güvenilir tanısında ve sepsis ciddiyetinin saptanmasında
- Akut pankreatitte; enfeksiyon ile steril nekrozun ayırıcı tanısında ve biliyer pankreatiti toksik etiyojiden erken dönemde ayırt etmede
- Nedeni bilinmeyen ateşin enfeksiyöz etiyojisinin belirlenmesinde
- Otoimmün hastalıklarda; viral enfeksiyon veya akut atağı, akut bakteriyel enfeksiyondan ayırt etmede
- Akut respiratuar distres sendromunda enfeksiyöz ile nonenfeksiyöz etiyojiiyi ayırt etmede

b) Hematoloji ve onkoloji

- İmmünsüpre hastaların izlenmesinde
- Kemoterapi sonrasında nötropenik hastaların izlenmesinde
- Onkoloji hastalarında tümör lizisi veya kemoterapinin indüklediği ateş ile enfeksiyöz etiyojilerin ayırıcı tanısında
- Viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayırımında

c) Transplantasyon

- Akut organ reddi veya viral enfeksiyonu, bakteriyel enfeksiyondan ayırt etmede
- Transplantasyon öncesi akut bakteriyel enfeksiyonun dışlanmasında

d) Pediatri

- Akut menenjitte bakteriyel ve viral etiyojilerin ayırımında,
- Yenidoğan ve süt çocuklarındaki akut ateş durumunda, sistemik bakteriyel enfeksiyon veya sepsisi diğer ateş nedenlerinden ayırt etmede kullanılır.

e) Cerrahi ve yoğun bakım ünitesi

- Postoperatif bakteriyel veya septik enfeksiyöz komplikasyonların erken göstergesi olarak,

- Enfeksiyon odağının cerrahi eliminasyonu sonrası tedavi başarısının izlenmesinde,
- Peritonitte, anastomoz kaçağında ve nonspesifik abdominal semptomların varlığında hastalık seyrinin izlenmesinde,
- Sepsisin hızlı tanısında ve sepsis riski altındaki hastaların izlenmesinde,
- Sistemik inflamasyon veya sepsis tanısı alan hastalarda, hastalığın seyri ve tedavisinin izlenmesinde kullanılır.

Özetle, bir enfeksiyon hastalığının tanısında en değerli yöntem, etkenin izole edilerek belirlenmesi olmasına karşın, bu her zaman olanaklı olmayabilir ve hastanın tanısının acil olarak konulması gerekebilir. Yapılan çalışmalar göstermektedir ki PCT, ağır bakteriyel enfeksiyonların ve sepsisin erken dönemde tanımlanmasında önemli bir belirteçtir.

2.4.İNERLÖKİN AİLESİ :

IL-1 monosit ve makrofajlardan salgılanan immün ve inflamatuvar yanıtta anahtar rol oynayan önemli bir medyatördür (363). Türleri olan IL-1 α ve IL-1 β farklı genler tarafından kodlanır ve farklı işlevleri vardır (364). Hücre fonksiyonlarını değiştiren, fonksiyonel sinyal reseptörü tip 1'dir. Tip 2 reseptörü ise tuzak bir IL-1 hedefidir. Reseptör 2 hücre yüzeyinde çözülebilir bir moleküldür, IL-1'i reseptör 1'e yapışmadan yakalamaktadır. Kontrol grupla karşılaştırıldığında endometriyozisli hastalarda IL-1 alfa ve IL-1 alfa reseptörünün artmış olduğu sonucuna varılmıştır (363, 365, 366). Ayrıca, IL-1, IL-6, TNF v integrin ekspresyonunu arttırmaktadır. IL-1, T lenfositleri uyararak İnterferon Gama (IFN- γ) sentezini artırır. Ardından IL-2 ve IL-6 sentezi artmaktadır (367). IL-6, IL-6 reseptörü ve bunun sinyal ileticisi olan gp130 menstrual siklus boyunca immünohistokimyasal olarak incelenmiştir. Menstrual siklusun tamamı boyunca IL-6 reseptörü ve gp130 öncelikle endometrial glandüler hücrelerde, daha az oranda stromal hücrelerde saptanmıştır. Bu proteinlerin immünreaktiviteyi, gp130 proteininin menstrasyon boyunca azalması haricinde, menstrual siklus boyunca endometrial hücrelerde değişmemiştir. IL-6'nın immün boyaması ise proliferatif fazda daha zayıf bulunmuştur. IL-6'nın güçlü immünreaktivitesi ise "implantasyon penceresinde" gözlenmiştir. IL-6 immünreaktivasyonunun epitel hücrelerinde sekretuar faz boyunca kademeli olarak arttığı sonucuna varılmıştır. Geç sekresyon fazında sadece stromal hücrelerin IL-6 için artmış immünreaktivite gösterdiği sonucuna varılmıştır.

Western blotting analizleri de immünokimyasal verileri doğrulamaktadır. Endometrial IL-6 ekspresyonu, menstrual sıklusa bağımlı olarak, endometrium dokusunu implantasyon veya menstrual dökülmeye hazırladığı sonucuna varılmıştır (367).

3. KADIN İNFERTİLİTESİ

Fertilite, hayat veren doğal bir yetenektir. Fertilite gebeliğin gerçekleşmesi için geçen zamanla ölçülebilir. Fekundabilite (bir menstruel siklusa gebe kalabilme olasılığı), diğer memelilerle kıyaslandığında insanlarda %20'dir (228). Popülasyonun %79'unun fertil, %18'inin subfertil veya infertil, % 3'ünün subfertil olduğu tahmin ediliyor (228). Subfertiliteye ek olarak, gebelik kaybı insanlarda göreceli olarak daha fazla, implantasyon öncesi %30, erken gebelik kaybı %30 ve %10 klinik gebelik kaybı (229, 230) . İnsanlarda infertilite prevalansı yüksek olup, üreme çağındaki çiftlerin yaklaşık %10'undan fazlasını etkilemektedir (231).

Subfertilite, çiftin 1 yıl korunmasız ilişkiye rağmen gebelik elde edememesi olarak tanımlanır (232). Dünya çapında 20-44 yaş arası 72 milyon infertil kadın olduğu ve her saniye bir çiftin medikal bakım için başvurduğu tahmin ediliyor (231). İnfertilite sebebi, kadın faktör (>1/3) veya her ikisinin kombinasyonundan kaynaklanan problemler olabilir, %20'si ise açıklanamamaktadır. Kadın fertilitesi hipotalamik-pitüiter-overyan aksın kompleks koordinasyon ve etkileşimleriyle düzenlenir. Kadın infertilitesini bu nedenle, farklı hastalıklardan, reproduktif traktın, nöroendokrin sistem ve immün sistemin disfonksiyonundan veya herhangi bir genel hastalıktan kaynaklanıyor olabilir. Kadın infertilitesinin majör sebepleri; ovulasyon bozuklukları [en çok polikistik over sendromu (PKOS)], tubal faktör, endometriozis ve açıklanamayan infertilitedir (233). Aşağıda ESHRE Capri Workshop (1996; Workshop, 2002)'un tanı ve tedavi klavuzlarında tanımlanan kadın infertilite sebepleri sıralanmıştır. Erkek infertilitesi, genellikle anormal semen analiziyle tanımlanır (Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2010).

Kadın infertilite etyolojisi (ESHRE Capri Workshop 1996 ve 2002):

- Anovulatuvar infertilite
- Prematür overyan yetmezlik ve erken menapoz
- PKOS
- Tuboperitoneal infertilite
- Tubal faktör

- Endometriozis
- Otoimmünite
- Tekrarlayan gebelik kaybı
- İnfertilite ilişkili otoimmünite
- Uterin anomaliler
- Malformasyonlar
- Myomlar
- Açıklanamayan infertilite

4. POLİKİSTİK OVER SENDROMU

Tanım ve Tarihçe: Kronik anovülasyonun % 80 nedeni olan Polikistik Over Sendromu (PKOS), ilk olarak 1935 yılında Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal tarafından amenore, hirsutizm, anovülasyon ve büyük polikistik overlerle karakterize semptom kompleksi olarak tanımlanmıştır (234, 235). İlk biyokimyasal bozukluk, 1950'lerin ortalarında üriner Lüteinize edici hormon (LH) da artış olarak bildirilmiştir. Hemen arkasından artmış androjen üretimi sendromun kardinal bulgusu olarak bildirildi (234, 235, 237). Periferik aromatzasyon nedeniyle, Östron (E₁)/Östradiol (E₂) oranının, E₁ lehine arttığına dikkat çekilmiştir (234, 236, 237). Son olarak bu tanımlara insülin direnci ve hiperinsülinemi de ilave edilmiştir (234, 236). Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 1990 yılındaki PKOS konferansında, "modifiye PKOS tanımı" yapılmış olup bu tanımın özellikleri aşağıda gösterilmiştir. Buna göre, PKOS tanısı için klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ile kronik anovülasyon bulunması ve Cushing sendromu, hiperprolaktinemi, klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi gibi PKOS benzeri kliniğe yol açabilecek diğer nedenlerin ekarte edilmesi gereklidir. Buna karşılık, 2003 yılında düzenlenen ASRM/ESHRE (American Society of Reproductive Medicine/European Society of Human Reproduction and Embriology) ortak toplantısında, 1990 NIH kriterleri yeniden gözden geçirilmiş ve öncekine benzer şekilde diğer etyolojik nedenler ekarte edildikten sonra, sendrom tanısının aşağıdaki üç kriterden ikisinin birlikteliği ile koyulması önerilmiştir (238, 239).

1. Oligo-anovülasyon
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
3. Ultrasonografide polikistik overler

Üreme dönemindeki kadınlar morfolojik ve hormonal kriterler ile değerlendirildiğinde PKOS prevalansı %6-8 arasındadır. Düzenli adet gören kadınların %25'inde ultrasonografik incelemelerinde PKO saptanır (236, 240, 241).

4.1. PKOS'un klinik bulguları

Hiperandrojenemik kadınların öykülerinde, peripubertal başlayan menstrüel düzensizlik sıklıkla görülen bulgulardan biridir ve oligo-amenore şeklinde kliniğe yansır. Oligo-amenore görülme oranı %80'ler civarındadır. Buna rağmen %20 hastada düzenli adetler görülebilmektedir. Vakaların %30'unda ise ciddi disfonksiyonel uterin kanama meydana gelebilmektedir. Bu hastalarda androstenedionun artmış periferik aromatzasyonundan dolayı karşılanmamış yüksek serum östrojen seviyelerine bağlı endometrial hiperplazi ve endometrium kanser riskinde artış söz konusudur (234, 240).

PKOS'da hirsutizm %70 oranında görülür. Hiperandrojenemi yanında genetik olarak kıl foliküllerinin artmış androjen duyarlılığı mevcuttur. Obez kadınlarda bu bulgular daha sık görülür. PKOS'lu hastaların %30'unda akne, %10'unda alopesi görülmektedir. Virilizasyon PKOS'da nadir görülmesine rağmen varlığında overyan veya adrenal neoplazmlar, hipertekozis, konjenital adrenal hiperplazi (KAH) veya eksojen androjen alımı düşünülmelidir (234, 242). PKOS'da %50 oranında android tipte obezite görülür. Android obezitedeki yağ dokusu, metabolik olarak aktiftir. Obez PKOS'lularda genelde insülin ve LH yüksekliği görülürken, seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) ve IGFBP-1 azalmıştır (234, 241) . PKOS'lu olguların %40-70'inde infertilite problemi mevcuttur. Buradaki primer defekt anovülasyondur. Ayrıca artmış LH seviyelerinin oosit üzerine olumsuz etkilerinden dolayı, artmış spontan abortus oranı mevcuttur (234,243). PKOS'da %10 oranında galaktore görülür. Hiperprolaktinemi ile beraber seyreden glukoz intoleransı ile hiperandrojenemi arasındaki ilişki ilk kez 1921'de Archard'ın sakallı, diabetik bir kadın sunması ile gösterilmiştir. Günümüzde Polikistik Over Sendromu ile insülin rezistansı arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Bu hastalarda akantozis nigrikans da sık görülür. İnsülin direnci daha çok obez PKOS'lularda tespit edilir. Bu hastalarda, 40'lı yaşlarda %20-40 oranında tip-I diyabet gelişmektedir (234, 244) .

4.2. PKOS'UN PATOFİZYOLOJİSİ

PKOS'un patofizyolojisi, çok sayıda klinik, laboratuvar ve deneysel verilere rağmen halen yeterince bilinmemektedir. PKOS birkaç sistemin bozuk çalışmasının sinerjistik etkisi sonucu ortaya çıkan multifaktöryel hastalık olarak düşünülebilir.

Bu sistemler:

1. Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon
2. Abartılmış adrenarş
3. İntraoveryan faktörler
4. İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi
5. Genetik faktörler
6. Enzimatik defektler

4.2.1. Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon

PKOS olgularında, %35 oranında artmış LH seviyeleri ile kendini gösteren anormal serum gonadotropin seviyeleri mevcuttur. Bu artış GnRH puls jeneratörünün maksimal hızda çalışmasına, dolayısıyla hipotalamik bir defekte bağlıdır. Özellikle persistan, hızlı LH puls frekansındaki artış, PKOS olgularında LH/FSH oranının artmasına neden olur. PKOS'da yüksek LH seviyelerinin neden olduğu overyan androjenlerdeki artış, LH'n etkisi ile teka hücrelerinde aşırı sentezlenmesi ile açıklanabilir. Teka hücreleri, granüloza hücrelerinin bazal membranına difüze olan çok miktarda androstenedion ve az miktarda testosteron sentezler. Androjenik prekürsörler Folikül Stimulan hormon (FSH) etkisi ile granüloza hücrelerinde aromatzasyonla östron ve östradiole dönüştürülürler. Normal FSH etkisi ile birlikte aşırı LH mevcudiyeti teka hücrelerinde abartılı androjen sentezine neden olur. Anovulatuvar sikluslarda kronik olarak yükselmiş E₂, hipofizdeki GnRH reseptör sayısını ve hipofizin duyarlılığını arttırarak LH'nin pulsatil salınımının artmasına neden olabilir. Çoğu olguda semptomların peripubertal dönemde başlaması, bu dönemde gelişmeye başlayan hipotalamo-hipofizer aksta GnRH salınım frekansı ve amplitüdünün artması ile ilişkili olabilir (234, 245).

4.2.2. Abartılı adrenarş

PKOS olgularında semptomların peripubertal başlaması ve deksametazon supresyonu sonrası Adrenokortikotropik hormon (ACTH) stimülasyonu ile adrenal androjen salınımında aşırı artış olması, adrenal bezin erken ve aşırı aktivitesini gösterir. Bu abartılı adrenarjik aktiviteye bağlı, P450 c 17 geniyle kodlanan 17,20 liyaz ve 17 hidroksilaz aktiviteleri artarak

androjenlerdeki artış oluşur. Periferik dokularda androjenler östrojene dönüşerek kan östrojen düzeyini arttırmaları. Kronik östrojen artışına bağlı olarak hipofizin GnRH'a duyarlılığı artarak LH'nin pulsatil salınımı artar. FSH salınımı negatif geriye dönük etkisi ile azalır (246).

4.2.3. İntraoveryan Faktörler

Androjenler düşük kontranstrasyonlarda aromataz etkisi ile östrojene dönüştürülür. Yüksek androjenik seviyede aromataz yerine 5 alfa redüktaz yoluna kayarlar. Serbest E₂ ve androstenedion'un (A) periferik dönüşümünden oluşan östron'un (E₁) negatif geriye dönük etkisi ile FSH düzeyi düşer. PKOS'lu hastalarda FSH'nin tam deprese olamaması nedeniyle yeni folikül gelişimi sürekli olarak uyarılmasına rağmen, foliküller tam matürasyon sağlayamaz ve ovulasyon safhasına ulaşamazlar. Foliküller 2-8 mm çapında küçük foliküler kistler şeklinde kalıp birkaç ay devamlılık gösterirler. Bir kısım foliküller atreziye giderken başka bir folikül grubu aynı gelişim paternine girer. Foliküler atrezi overyan stromal dokuyu artırır. Artmış stromal doku, LH uyarımı ile A ve testosteron (T) sentezini artırır. Artmış androjen seviyesi normal foliküler gelişmeyi önlerken prematür folikül atreziye indüklenir. Overlere cerrahi wedge rezeksiyon veya laparoskopik koterizasyonu yapılarak stromal dokunun azaltılması, normal ovulatuvar siklusları geri döndürebilmektedir (234, 236).

4.2.4. İnsülin rezistansı ve Hiperinsülinemi

Obez olmayan PKOS'lu kadınların %30'u, obez PKOS'lu kadınların ise %75'inde hiperinsülinemi ve insülin direnci görülmektedir (240). İnsülin direnci, insülin reseptörlerinde azalma, postreseptör defekt, reseptöre karşı antikor veya insülin etkisine karşı inhibitörlere bağlı olabilir. PKOS'daki insülin direncinin etyolojisi tam olarak açıklık kazanmamıştır (237). Hiperandrojenemik kadınlarda hepatik ve periferik insülin direnci birlikte görülür. İlave olarak bu hastalarda beta hücre defekti de görülür. PKOS'lu kadınların lenfosit, adipoz doku ve periferik kas dokularında insülin etkisinin araştırmak üzere yapılan çalışmalarda insülin sinyalizasyonunda postreseptör bir defekt olduğu ileri sürülmüştür (236). Overlerde hem insülin hem de insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) reseptörleri vardır (246). İnsülin overlerdeki insülin reseptörlerini veya IGF-1 reseptörlerini stimüle ederek steroidogenez, aromataz aktivitesi ve overyan gonadotropin reseptörlerini artırır. IGF-1 reseptörlerinin uyarılması ile IGF-1 sentezi artar. Artan IGF-1 LH reseptörlerinin sayısını arttırarak LH'nin bağlanma kapasitesini arttırır. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayan Protein-1 (IGFBP-1) insülinle düzenlenir. IGFBP-1 IGF-1'i bağlayarak etkisini azaltır. Yüksek insülin düzeyleri

IGFBP-1'i baskılayarak IGF-1'in LH ile birlikte teka hücrelerine sinerjistik etki göstermesine neden olur. Sinerjistik etki ile P450 c 17 alfa aktivitesi artarak overyan androjen salınımı artar (234, 237). İnsülin karaciğerden Seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) ve IGFBP-1'in sentezini azaltarak biyolojik olarak aktif androjenlerin ve östrojenin serbest fraksiyonlarının artmasına neden olur (234).

4.2.5. Obezite

PKOS'lu hastaların yaklaşık %50'si obezdir. Çoğu olguda menstrüel bozukluk başlamadan önce belirgin kilo artışı öyküsü bulunur. PKOS'daki obezite android tipte obezitedir. Bu tip obesitede karın duvarında, visseral mezenterik bölgelerde yağ doku birikimi olur. Bu yağ dokusu katekolaminlere karşı duyarlı olduğundan metabolik olarak aktiftir. Android tipte yağ dağılımı ile birlikte, hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, diabetes mellitus (DM) ve androjen yapım hızında artış olur. Androjenlerdeki artış, SHBG düzeyini azaltarak serbest testosteron ve E₂ düzeylerinde artışa neden olmaktadır (234, 242). Zayıf PKOS'lularda serum GH ve LH düzeyi, obez olgulara göre daha yüksektir. Over granüloza hücrelerinde GH reseptörü bulunmakta ve GH, FSH ile sinerjik etki göstererek IGF-1 sentezinin artmasına, dolayısı ile teka hücrelerinde LH etkisinin artmasına neden olur (242).

4.2.6. Genetik faktörler

PKOS'ta ailesel geçiş de düşünülmektedir. Bir çalışmada Human lökosit Antijen (HLA) Drw 6 frekansının PKOS olgularında arttığı ve 6. kromozom üzerindeki HLA-DR bölgesinin PKOS gelişimi ile ilgisinin olduğu belirtilmiştir (247). Başka bir çalışmada ise PKOS'un resesif bir HLA alleli ile ilgili olduğu gösterilmiştir (248).

4.2.7. Anormal Granüloza hücreleri

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, PKOS olgularının folikülleri yüksek konsantrasyonda biyoaktif FSH içermelerine rağmen, granüloza hücrelerinin FSH'ya anormal yanıt gösterdiği saptanmıştır (249).

4.2.8. Enzimatik defektler

İnsan overyan teka hücrelerinde yapılan klinik ve in vitro çalışmalarda androjen sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan sitokrom P450 c17 alfa enzim sisteminde intrinsik bir anormalliğin olduğu saptanmıştır (250).

4.3. PCOS PATOLOJİSİ

Polikistik over, makroskobik olarak normal over büyüklüğünün 2-5 katı kadardır. Gros olarak beyaz bir kapsülle çevrilidir. Aynı sayıda primordial follikül vardır, ancak gelişen ve atreziye giden follikül sayısı iki kat artmıştır. Mikroskobide yüzeyel korteks, fibrotik ve hiposellülerdir ve damarları içerir. Küçük atrofik foliküllere ilaveten, artmış sayıda luteinize teka interna içeren folliküller de vardır (251). En dıştaki tunika kalınlığı %50, kortikal stroma 1/3 kat, subkortikal stroma 5 kat artmıştır. Stromadaki artış, hem teka hücre hiperplazisine hem de aşırı follikül atrezisine bağlıdır. Over hilus hücre toplulukları (hiperplazi) normalden 4 kat fazladır (252).

Hipertekozis terimi; over stromasında dağınık şekilde yerleşmiş, luteinize olmuş teka benzeri hücre grupları olduğunu kastetmektedir. Polikistik overlerin histolojik bulgularının aynısı ile karakterizedir. Hipertekozisin de sürekli anovulasyon olayının bir sonucu olduğu, ancak bu olayın hipertekoziste daha şiddetli seyrettiği söylenebilir. İnsüline karşı olan direnç hipertekozis derecesiyle ilişkilidir (234).

PKOS'da hormonal ve spesifik testler: Polikistik overleri olan kadınlar klinik olarak heterojen bir görünümde ise de biyokimyasal kriterler farklı semptom ve bulgularda birleştirici rol oynar. Normal bir siklustaki hormonal dalgalanmaların aksine sürekli anovulasyon olan PKOS'lu olgularda, gonadotropinler ve seks steroidlerinde bir "sabit hal" olduğu belirlenmiştir. Bu hastalarda östrojen ve androjenlerin günlük ortalama sentez miktarları artmış olup bunlar LH uyarısına bağlıdır (249). Dolaşımda testosteron (T), andosterodian (A), dehidroepiandosteron (DHA) ve dehidroepiandosteron sülfat (DHEAS), 17 OH progesteron ve E₂ düzeyleri yüksektir. T, A ve DHA doğrudan overler tarafından salgılanırken, DHEAS'ın tamamına yakını sürrenallerden salgılanır (253). PKOS'lu olguların %50'sinde DHEAS yüksektir. DHEAS yüksek olan bu olguların %50 kadarında, uzun süreli GnRH agonisti tedavisi ile DHEAS düzeylerinde azalma sağlanmıştır. Bu da over kaynaklı sabit halin, sekonder olarak sürrenal salgısında da değişikliğe yol açtığını düşündürmektedir (253). PKOS'da hiperandrojenemiye adrenal bezin de katkısı olmakla beraber androjenlerin

esas kaynağı overlerdir (254). Overdeki androjen biyosentezinde endokrin etkileşimlerin açıklanabilmesine karşın biyokimyasal temeldeki bozukluklar tam olarak bilinmemektedir.

Normal kadınlarla karşılaştırınca sürekli anovulasyonu olan PKOS'lu olgularda, LH konsantrasyonu daha yüksek, FSH konsantrasyonu ise düşük veya normalin alt sınırındadır (255). LH miktarında ki artışın yanı sıra biyoaktif LH oranında da artış olması önemlidir. LH pulslarının amplitüd ve frekansı (ve sonuçta LH miktarında artma), hipofizin GnRH uyarısına duyarlılığındaki artışa bağlanmıştır (255). Yüksek LH ve düşük FSH şeklindeki gonadotropin tablosunun GnRH salgısının frekansında artış sonucunda hipofizde kısmi duyarlılık kaybına bağlı olması da mümkündür (256). Hipofiz ve hipotalamustaki duyarlılık artışına, östron düzeylerinde yükselmenin neden olduğu düşünülmüş, ama son zamanlarda SHBG konsantrasyonunda azalmanın da bu konuda etkin bir faktör olduğu bildirilmiştir (234). LH düzeyinde yükselme de serbest östradiol düzeyindeki yükselme ile pozitif bir bağlantı gösterir. SHBG, karaciğerde sentezlenen, üretimi T tarafından baskılanan, E₂ ve tiroksin tarafından stimule edilen bir proteindir. Artmış testosteron ve bazı olgularda hiperinsülineminin karaciğer üzerine etkisi ile PKOS olgularının yaklaşık yarısında SHBG %50 civarında azalmış bulunmaktadır, bu da serbest E₂ seviyelerini arttırmaktadır (256). PKOS'ta artmış olan total östrojen, periferik dokularda andostenodionun E₂'ye çevrilmesine bağlıdır (255, 257). FSH düzeyi tam supresyona uğramadığından sürekli olarak yeni folliküller gelişmekte ancak tam olgunluğa erişememekte ve ovulasyon olmamaktadır. Böylece uzun süreler 2-8 mm çapında (bazen 15 mm'ye dek büyüebilir) çok sayıda follikül kistleri oluşmaktadır. Atrezi sırasında granuloza tabakasında dejenerasyon oluşmamakta, overin stroma bölümüne katkıda bulunan teka hücreleri varlığını sürdürmekte ve bu teka hücreleri androjen salgılamaya devam etmektedir. Artmış LH düzeyine cevap olarak androjen salgısı hızlanır. Daha sonra kısır döngü ile yükselmiş androjen düzeyleri ekstraglandüler olarak androjenden östrojene dönüşümü artırır, SHBG sentezini baskılar, sonuçta östrojen düzeyinde yükselmeye neden olur. SHBG'de azalma, serbest testosteronda iki kata yakın bir artışa neden olur (234). Lokal androjen bloku sürekli anovulasyon halinin devam etmesinin en önemli nedenlerinden biridir. Overlerde cerrahi wedge rezeksiyon yapıldıktan sonra ovuluar siklusların geri dönmesi, over içindeki androjen etkisinin anovulasyonu engelleyen en önemli faktör olduğunun kanıtıdır (258).

4.4. PKOS'DA ULTRASONOGRAFİ

PKOS'da pelvik ultrasonografi (USG) önemli olmasına karşın tanı için şart olmamaktadır (241). Reprodüktif yaştaki 257 sağlıklı kadında yapılan bir çalışmada; USG'de %23 oranında PKO görülmüştür. Yine benzer şekilde PKOS'lu hastalarının bir kısmında USG'de normal overler görülmüştür (243, 242). PKOS'ta klasik USG görünümü; overler büyümüş, her overde 2-8 mm'lik en az 10 folikül mevcut ve over stroması belirgin şekilde artmıştır (234).

4.5. PCOS'TA AYIRICI TANI

Hastalar hipofiz ve adrenal bez hastalıklarına bağlı menstrüel bozukluk ve hirsutizm geliştiği düşünülen olgular, hiperprolaktinemi, konjenital adrenal hiperplazi, akromegali açısından değerlendirilmelidir. 21 hidroksilaz eksikliğinde gelişen, geç başlayan konjenital adrenal hiperplazinin ayırımında, kortikotropine 17 alfa hidroksiprogesteron cevabı ölçülerek ayırım yapılabilir (259). Hirsutizmi şiddetli olup kısa sürede gelişen olgularda serum testosteronu 7 nmol/L'nin üzerinde ise over veya adrenal bezin androjen salgılayan tümörlerinden şüphelenilmelidir (260).

4.6. İNFERTİLİTE

Kronik anovulasyon infertilitenin en sık görülen nedenlerinden biridir. PKOS'lu kadınlarda, diğer faktörler, oosit kalitesi veya endometrium ve implantasyon anomalileri gibi de katkıda bulunabilir. Çocuk isteği olan infertil anovulatuvar kadınlar ovulasyon indüksiyonu için adaydırlar (234).

4.7. PKOS'TA OVULASYON İNDÜKSİYONU

PKOS'lu olguların %40-70'inde infertilite mevcuttur (12). Dolaşımdaki insülin ve androjenin düşürülmesi, tek başına spontan ovulasyonu sağlayabileceğinden, zayıflama tedavisi PKOS'ta ilk seçenek olmalıdır. Ağırlıkta % 5-7 oranında bir azalma hiperandrojenemiyi düzeltmekte, insülin direncini azaltmakta ve spontan ovulasyonu % 70 oranında geri döndürerek, fertilitiyi düzeltmektedir. İdeal zayıflamada amaç, vücut kitle indeksini (VKİ) 27'nin altına indirmektir. PKOS'lu kadınlarda ovulasyon ve gebelik sağlamak için 40 yıla yakın bir sürede, farklı ilaçlar ve tedavi protokolleri geliştirilmiştir. Kullanımının kolay olması, ucuz, etkin, yan etki açısından güvenilir olması ve sıkı takip

gerektirmemesinden dolayı ilk seçilecek ilaç klomifen sitrattır (KS) (235, 237,242, 261, 262). Klomifen PKOS’lu kadınlarda ovulasyon indüksiyonu için ilk tercih edilen tedavi olması gerekir ve dirençleri kanıtlanmış olanlarda, metformin ve klomifen ile kombine tedavi overleri delmeden önce veya gonadotropinler tedavisine başlamadan önce değerlendirilmeyi hak eder. Ovulasyon indüksiyonu ile gebe kalamayan hastalarda ise Yardımcı Üreme Teknikleri (YÜT) denenebilir (234).

5. ENDOMETRİOMA

Endometriozis, doğurganlık çağındaki kadınların %10’unu etkisi altına alan iyi huylu östrojen bağımlı jinekolojik bir hastalıktır. Uterus boşluğunun dışında endometrial dokunun, görülmesiyle karakterize edilir ve pelvis bölgesinde ağrılar, ağrılı adet görmeler ve kısırlıkla doğrudan bağlantılıdır (263). Elimizde yıllarca biriktirdiğimiz araştırmalar olmasına rağmen endometriozisin nedenleri ve hastalığın oluşma biçimi hâlâ anlaşılır durumda değildir.

Endometriozis en önemli infertilite sebebidir ve genel popülasyonda %3-5 arasında prevalansı vardır. İnfertilitesi olan hastaların en az %40’ında endometriozise rastlanır (264). Endometriozisin ağrı, doğurganlık kaybı ve infertilite tanı ve tedavisine sadece ABD’de yaklaşık 22 milyon dolar harcanmıştır (265). Endometriozis açıklanamayan şiddetli veya orta şiddetteki infertilitenin endometrial reseptivite defektinin en yaygın sebebidir. Endometriozisli kadınların %50’si infertildir (266).

Endometriozis ilk kez 1800’lü yıllarda tanımlanmış olmasına rağmen hastalığın yaygınlığı ve önemi son çeyrek asırda daha iyi anlaşılmıştır. Hastalığın etyopatogenezi, tanısı ve tedavisi konularında halen açıklığa kavusmamış noktalar vardır.

Endometriozis uterus dışında fonksiyonel endometrial gland ve stromanın varlığı olarak tanımlanan ağrı ve infertiliteye yol açan, sık görülen jinekolojik bir problemdir. Amerika Birleşik Devletleri’nde jinekolojik hospitalizasyonlar arasında üçüncü en sık nedendir (267). Belirtiler inflamasyon, skar ve adezyona yol açan çevre dokulara siklik kanama neticesinde olur. Ultrasonografik görüntülemeye erken evre endometriozis implantları ve adezyonlar izlenemese de overde görülebilecek bir endometrioma kisti tanı aşamasında çok yardımcıdır. Endometriomalar ultrasonografide yoğun homojen içerikli kistler hâlinde izlenir. Tedavi opsiyonları arasında hormonal baskılama ve cerrahi vardır.

Laparoskopi, kronik pelvik ağrı şikâyeti olan hastalarda altın standarttır. Tedavi vermeden önce hemen her zaman bu tanının laparoskopi ile doğrulanması gerekmektedir. Şüpheli durumda ise operasyon esnasında alınacak olan bir biyopsi preparatında 4 ana

histopatolojik kriterden 2'sinin varlığı aranmaktadır: endometrial epitel, endometrial glandlar, endometrial stroma, hemosiderin yüklü makrofajlar.

Over, endometrioziste implant ve adezyonların en sık görüldüğü yerdir. Overdeki implantlar ilerleyerek endometrioma kistine dönüşmektedir.

Yüksek morbiditesine ve endometriozise bağlı yüksek sağlık maliyetlerine rağmen insidansı, prevalansı ve risk faktörleri halen belirsizliğini korumaktadır (268). Endometriozisin reproduktif ve erken postmenopozal döneme sınırlı oluşu patogenezinde östrojenik ortamın rol oynadığı fikrini desteklemektedir. Hormonal faktörlere ek olarak menstrüel siklus karakteristikleri ve reproduktif öykü, vücut özellikleri, yaşam stili ve çevresel faktörler endometriozis için risk faktörleridir.

Menstruasyon maruziyetini arttıran; sık menstruasyon, kanama miktarının fazla olması, menstruasyon başlangıç yaşının küçük olması, geç menopoza, paritenin düşük olması gibi faktörlerin endometriozis riskini arttırdığı düşünülmektedir. Gebeliğin hem belli bir süre menstruasyon olmasını engellemesi hem de serviks dilatasyonuna bağlı menstrüel akışı kolaylaştırması nedeni ile riski azalttığı öne sürülmektedir. Oral kontraseptiflerin riski azalttığını iddia eden yayınlar olmasına rağmen tam tersini iddia eden yayınlar da mevcuttur. Oral kontraseptiflerin koruyucu etkisi menstruasyon miktarını azaltması ve ovulasyonu baskılaması nedeni ile gündeme gelmiş, risk arttırdığını iddia edenler ise düşük doz dahi olsa östrojen ve progesteronun implantasyon ve lezyonun büyümesine katkıda bulunduğunu iddia etmektedir.

Endometriozis ile vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi ve bel-kalça oranı arasında zayıf bir ters ilişki saptanmıştır. Uzun boy ve beyaz ırkta ise endometriozis riskinin arttığı bildirilmiştir. Sigaranın etkisi net olarak bilinmese de alkol ve kafein kullanımının riski hafif arttırdığı, düzenli egzersiz yapanlarda ise riskin azaldığı öne sürülmektedir. İmmün sistem hastalıkları ile endometriozis arasında ilişki olduğu da iddia edilmiştir (269).

Genel popülasyona ait bir insidans bilgisi elde etmek zordur. Houston ve ark. Beyaz ırkta histolojik olarak doğrulanmış endometriozis insidansını 1970 ile 1979 arasında, 15-49 yaşındaki kadınlar arasında 160/100000 kadın-yıl olarak açıklamıştır (270, 271). İnsidansın yaş arttıkça arttığı 45 yaştan sonra tekrar düşmeye başladığı gösterilmiştir. İnsidans 15-19 yaş kadın grubunda 17/100000 kadın-yıl iken, bu oran 40-44 yaş grubunda 285/100000 kadın-yıl olarak bulunmuş ve 45-49 yaş grubunda ise 184/100000 kadın-yıl'a düştüğü gösterilmiştir. Hastane taburculuklarını inceleyen daha güncel bir çalışmada 15-44 yaş grubu kadınlarda 1.3/1000 endometriozis tespit edildiği gösterilmiştir (272). Endometriozisin sık görüldüğü yaşlara bakıldığında bu hastalığın östrojen bağımlı olduğu yorumu yapılabilmektedir.

Tanının cerrahi değerlendirme sonrasında konulabilmesi nedeni ile hastalığın toplum içindeki gerçek prevalansının tam olarak tespit edilmesi çok zordur. Ancak bir genelleme yapılacak olursa reproduktif çağıdaki kadınların % 3-10'u ve infertilite, kronik pelvik ağrı nedeni ile başvuran kadınların % 25-35'inde endometriozis vardır (273, 274). Prevalansın infertilite nedeniyle laparoskopi yapılan popülasyonda % 2.1-78 arasında, pelvik ağrı nedeniyle yapılan laparoskopide ise % 4.5-82 arasında değiştiği bildirilmektedir (267). Literatürde bildirilen prevalanslardaki büyük varyasyon birçok nedene bağlı olabilir. İlk olarak tanı kullanılan metoda bağlı olarak değişebilir. Örneğin; laparoskopi tanı için kullanılan bir yöntemdir ve minimal-hafif endometriozis olgularının tanısında genelde laparotomiden daha iyi bir seçenektir. İkinci neden ise, cerrahın bu konudaki tecrübesinin tanı koymada etkili olmasıdır. Çünkü endometriozis implantlarının görünüm olarak geniş varyasyonları vardır. Asemptomatik kadınlarda laparoskopi esnasında endometriozise ait lezyonların sıklıkla görülmesi endometriozisin semptomatik olmadıkça normal fizyolojik bir gelişim olarak tanımlanabileceği yorumuna neden olmuştur. Ancak semptomatik hâle geldiğinde dismenore, kronik pelvik ağrı ve infertilite ile karşımıza çıkar.

5.1. ETYOPATOGENEZ (HİPOTEZLER)

Endometriozisin patogenezi için çeşitli teoriler öne sürülmüştür.

5.1.1 Retrograd menstruasyon (implantasyon) teorisi

İmplantasyon ya da Sampson teorisi olarak da bilinen retrograd menstruasyon teorisi, menstruasyon sırasında endometrial dokunun fallop tüplerinden geçerek peritoneal yüzeylere veya pelvik organlara implante olmasını savunmaktadır (275). Bu teori 3 varsayım üzerine kurulmuştur. İlki, fallop tüplerinden retrograd menstruasyon olduğudur. İkincisi, endometrial hücreler periton boşluğu içerisinde de yaşamaya devam edebilmektedir. Üçüncüsü ise, endometrial hücreler periton boşluğu içerisinde adezyon, invazyon, implantasyon ve proliferasyon özelliklerini gösterebilmektedir. İlk başlarda retrograd menstruasyonun nadir olması öne sürülerek bu teori büyük ölçüde reddedilirken yapılan çalışmalarda retrograd menstruasyonun nadir olmadığı gösterilerek teori desteklenmiştir. Watkins menstruasyon esnasında yapılan laparotomide fallop tüplerinden menstruasyon kanamasını göstermiştir (276). Bu yayından sonra Goodal menstruasyon esnasında yapılan laparotomilerin %50'sinde retrograd menstruasyon olduğunu rapor etmiştir (277). Yapılan çalışmalarda fallop tüpleri açık olan kadınların % 76-90'ında laparoskopi esnasında retrograd menstruasyon olduğu

tespit edilmiştir (278). Ayrıca endometriozisin en sık pelvik bölgelerde, overlerde, anterior ve posterior cul-de-sac, uterosakral ligamentler, posterior uterus ve posterior broad ligament üzerinde görülmesi bu teoriyi desteklemektedir (279). Sonraki dönemlerde endometrial hücrelerin laboratuvar ortamlarında yaşayabilirliğinin gösterildiği çalışmalar gelmeye başlamıştır. Kettel ve Stein diyafram kullanan 7 kadından alınan menstruasyon kanından endometrial hücreleri kültürde üretmeyi başarmışlardır (280). Uterus lavajı sonrasında elde edilen periton sıvısında da endometrial hücreler elde edilmiş ve kültürde yaşadığı gösterilmiştir. Sürekli periton diyalizine giren hastalarda da retrograd menstruasyonu destekleyecek şekilde endometrial hücreler elde edilmiştir (281).

Endometrial hücreler periton boşluğuna ulaştıktan sonra endometriozis hastalığının gerçekleşebilmesi için bu hücrelerin çevre dokulara yapışabilmesi gerekmektedir. Scott ve TeLinde, 1950'de dökülmüş endometrial hücrelerin implantasyon kapasitelerinin olduğunu göstermişlerdir (282). Yıllar sonra da, menstrüel endometriumun 4 babunun retroperiton bölgesine enjekte edilmesi neticesinde endometriozis geliştiği gösterilmiştir (283). Ridley ve Edwards ikinci gün menstruasyon kanını başka nedenlerle jinekolojik operasyon geçiren hastaların cilt altı yağ dokusuna enjekte etmiş ve 90-180 gün sonra histolojik incelemeler için bu bölgeden yapılan eksizyonda endometrial gland ve stroma yapıları tespit edilmiştir (284). Bu bulgular canlı endometrial hücrelerin adezyon ve implantasyon kabiliyetlerini ispatlamış ve endometriotik lezyon oluşturma potansiyellerini göstermiştir.

5.1.2. Çöломik metaplazi teorisi

Yirminci yüzyıl başlarında öne sürülen bu teoriye göre endometriozis pelvik peritonu döşeyen hücrelerin infeksiyöz, hormonal veya diğer uyanlarla metaplazisi ile oluşmaktadır. Yapılan embriyolojik çalışmalarda pelvik peritonun, overin germinal epitelinin ve mülleryan yapıların çöломik epitelden geliştiği gösterilmiştir.

Meyer, infeksiyöz, hormonal veya diğer uyanlarla metaplazi neticesinde endometriozisin geliştiğini öne sürmüştür (285, 286). Embriyolojik çalışmalarda pelvik periton, overin germ epitel ve müller kanallarının çöломik duvardan köken aldığını göstermiştir (287). Bu teorinin destekçisi olarak endometriozisin plevral kavite gibi atipik yerlerde görülmesi (288), hiç menstruasyon kanaması olmamış kadınlarda gösterilmesi (289), prepubertal vaka sunumlarının olması ve bazı erkeklerde de endometriozisin tespit edilmesi gösterilmektedir.

5.1.3. İndüksiyon teorisi

İndüksiyon teorisi çöloomik metaplazi teorisinin bir uzantısıdır. Bu teoriye göre endojen biyokimyasal ve immünolojik faktörler ile primitif hücrelerin endometrial hücrelere dönüştüğünü savunmaktadır. Bu teori Levander ve Normann'ın dişi tavşanlar üzerinde yaptıkları deney ile desteklenmiştir. Bu araştırmacılar gebe tavşandan aldıkları uterus duvarını öncesinde gonadotropin ile destekledikleri 2 aylık dişi tavşanın cilt altına implante etmişler ve 7 gün içerisinde karakteristik endometrium hücrelerini ve çevre dokuda kist oluşumunu tespit etmişlerdir (290). Yakın zamanda Matsuura ve ark. in vitro over yüzey epitelinde endometrial stromal hücrelerin 17-östradiole maruz bırakıldığında çöloomik metaplazi olduğunu göstermişlerdir (291). Bu çalışmada periton sıvısındaki 10 katı östrojen konsantrasyonu kullanılmıştır. Bu da overde endometriozisin daha sık görülmesini açıklamaktadır.

5.1.4. Embriyonik kalıntı teorisi

Embriyonik kalıntı teorisi Von Recklinghausen (292-293) tarafından 1890'larda ortaya atılan bir teoridir. Bu teori müller sisteminin kalıntısı olan hücrelerin spesifik uyarılarla aktive olduğunu ve endometrial hücrelere farklılaştığını savunmaktadır. Embriyonik kalıntı hücrelerin farklılaşarak endometrial hücrelere dönüşmesi teorisi erkeklerde rapor edilen nadir endometriozis vakalarına da bir dayanak olmaktadır.

5.1.5. Lenfatik ve vasküler metastaz teorileri

1920'lerde Halban (294,295), endometriozisin lenfatik ve hematojen yolla endometrial hücrelerin yayılımı sonucunda olabileceğini öne sürmüşlerdir. Endometrial hücrelerin lenfatik veya hematojen yolla metastaz yapabilecekleri konusunda gözardı edilemeyecek kadar kanıt vardır. Endometrial hücrelerin lenfatik sistem aracılığı ile uzak bölgelere metastaz yapması, örneğin plevra, umbilikus, retroperitoneal bölge, alt ekstremiteler, vajen ve serviks ulaşması anatomik olarak lenfatik sistem aracılığı ile mümkündür (296,297).

Sampson, adenomyozisi olan kadınların uterin venlerinde endometrial doku göstermiştir (298). Lenfadenektomi yapılan 153 kadında % 6,5 oranında, otopsi yapılan 178 kadının da % 6,7'sinde lenf nodunda endometriozis tespit edilmiştir (299).

Lenfatik ve vasküler metastaz teorisi, kemik, kas, beyin, sinir, akciğer parankimi, vertebra ve ekstremiteler gibi nadir yerlerde görülen endometriozis vakalarının patogenezi açıklama noktasında da yardımcıdır (300, 301).

5.2. ENDOMETRIOTİK OVARYEN KİSTLERİN PATOGENEZİ

Endometriotik ovaryen kist ilk olarak 1899'da adenokarsinoma nedeni ile opere edilen premenopozal bir kadının diğer overinde uterin glandların ve interglandüler bağ dokusunun görülmesi ile Russel tarafından tanımlanmıştır. Daha sonra, 1919'da Casler, histerektomi sonrasında overde endometrial mukoza varlığını göstermiştir (302). Bu tarihten itibaren ovaryen endometrioma patogenezinde üç model ortaya atılmıştır:

- Over yüzeyine yapışmış endometrial implantların kanaması ve over korteksinin inversiyonu ile birlikte bu implantların invajinasyonu
- Fonksiyonel over kistlerinin, over yüzeyindeki endometriotik implantlarla sekonder tutulumu
- Overi örten çöломik epitelin metaplazisi

Endometriotik kistlerin iç yüzeylerinin laparoskopi ile inspeksiyonu ve in situ alınan biyopsi ile aktif endometriotik implantların kist inversiyonu olan bölgelerde lokalize olduğu doğrulanmıştır (303). Bu bulgular, çoğu endometriotik kistin, over yüzey epiteline implante olan endometrial hücrelerin invajinasyonu sonucu oluştuğunu desteklemektedir.

Bazı büyük endometriomaların luteal veya folliküler over kistlerinin histolojik karakteristiklerini gösterdiğinin gözlenmesi ve over folliküllerinin transvajinal takibi ile endometrioma kisti gelişebildiğinin gösterilmesi, fonksiyonel over kistlerinin de endometrioma patogenezinde rol oynuyor olabileceğini düşündürmüştür (304, 305).

Endometriozis östrojen bağımlı bir hastalık olması nedeni ile hemen her zaman reproduktif çağıdaki kadınlarda görülmektedir. Diğer risk faktörleri arasında beyaz ırk, kısa menstrüel siklus, uzun süreli ve fazla miktarda kanama olması, menstruasyon kanının akışına engel olabilecek obstrüktif bir faktörün varlığı ve paritenin az oluşudur.

Semptom ve bulgular infertilite, dismenore ve disparoni şikâyeti olan her kadında endometriozisten şüphelenilmelidir. Özellikle daha önceki yıllarda bu semptomların olmadığı not ediliyorsa şüphe artmalıdır (306). Dismenore genellikle progresif olup, menstruasyon ile artmaya başlar ve bitiminden sonra birkaç gün devam eder. Ağrı özellikle alt abdomen ve pelvis lokalizedir. Endometrioziste tutulan pelvik organ ile ağrı arasında ilişki kurulmaya çalışılmıştır. Özellikle disparonin rektum, vajinal septum ve uterosakral ligamanlardaki implantlar ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (307). Ancak çoğu çalışmada endometriozisin evresi ile semptomların sıklığı ve şiddeti arasında bir ilişki saptanamamıştır (308, 309).

Endometriozis tamamen asemptomatik olabileceği gibi, pelvis dışında da semptomlarla gidebilir. Ancak bu ilişkinin net olarak aydınlatılabilmesi için iyi dizayn edilmiş prospektif kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Endometriozis örneğin; belirgin

gastrointestinal semptomlarla (ağrı, bulantı, kusma, erken tokluk, şişkinlik, barsak alışkanlarında değişiklik), karakteristik motilite değişiklikleri (ampulla waterinin duodenal spazmı) ile birlikte bakteri yoğunluğunun artması ile birlikte görülebilir (310). Subaraknoid kanama, başağrısı ile birlikte menstruasyonla ilişkili epilepsiye neden olabilen santral sinir sistemi tutulumu da bildirilmiştir (311).

Endometrioziste çeşitli pelvik semptom ve bulgular görülebilir. Semptom olarak; menstruasyondan önce veya menstruasyon ile birlikte artan pelvik ağrı, hipermenore, premenstrual lekelenme, disparoni, suprapubik ağrı, dizüri, hematüri, diskezi (ağrılı defekasyon) ve bel ağrısı görülebilir. En önemli bulgular arasında ise uterosakral ligamanlarda veya cul-de-sac'da lokal hassasiyet, adnekslerde büyüme veya hassasiyet ve pelvik kitle tespit edilebilir.

Endometriozis odaklarından laparoskopik ile alınan biyopsi örneklerinin histolojik incelemesi kesin tanı açısından "gold standard" olarak kabul edilmektedir. Laparoskopik girişim belirgin endometriotik lezyonların rezeksiyonuna da imkân verdiği için destek bulsa da rutin laparoskopinin yeri tartışmalıdır. Çünkü laparoskopik cerrahiden hastanın fayda görmesi büyük oranda cerrahın deneyimine bağlıdır. Ayrıca endometriotik odaklar her zaman belirgin ve spesifik görünümde değildir. Bu yüzden tanı için yapılan laparoskopik % 25 hastada yeterli olmayabilir (312).

Endometriozis odaklarının görünümü çeşitlilik gösterir. Klasik mavi-siyah barut yanığı görüntüsü dışında lezyonlar kırmızı, siyah, mavi, beyaz ve non-pigmente görünebilir (313). Tipik lezyonların laparoskopik görünümü şu şekilde sıralanabilir;

- Siyah renkli odakların yanısıra sarı-kahverengi peritoneal pigmente alanlar
- Peteşial lezyonlar
- Pseudoperitoneal cepler
- Özellikle over arka yüzünde ve ovaryen fossada adezyonlar

Laparoskopik yapılan hastalarda bazı cerrahi risklerin beraberinde gündeme gelmesi yanında endometriozis tespit edildiğinde pelvik ağrının nedenini kesin olarak saptamak anlamına da gelmeyeceği unutulmamalıdır.

Endometriozisli birçok kadında muayene esnasında herhangi bir bulguya rastlanmaz. Muayene esnasında vulva, vajen ve serviks endometriozisin herhangi bir bulgusu açısından incelenmelidir. Pelvik muayenede olası endometriozis bulguları; uterosakral ligaman veya cul-de-sac'ta nodülarite, uterosakral skar oluşumu nedeni ile serviksin laterale doğru yer değiştirmesi (314), rektovajinal septumda ağrılı şişme ve unilateral ovaryen büyümedir. Daha

ileri endometrioziste pelvik organların mobilitesinin iyice azaldığı ve fikse olduğu tespit edilebilir.

En kıymetli yöntem ovaryen endometrioma ve rektovajinal endometriozisin tanısında kullanılan transvajinal ve transrektal ultrasonografidir (315,316). Endometrial polip ile ilişkili patogenez açısından histerosalpingografi, ayrıca çok kıymetli olmasa da tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme ek bilgi sağlamak amacı ile kullanılabilir. Bu teknikler arasında hem en ucuzu hem de en yararlı ve en yaygın kullanılanı ultrasonografidir.

CA 125, Endometrium, endoserviks, fallop tüpleri, periton, plevra ve perikard gibi embriyonik çöломik epitelden köken alan tüm dokularda eksprese edilmektedir. Endometriozisi olan kadınların serum, menstrüel kan ve periton sıvılarında CA 125 seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir (317). İleri evre endometriozisi olan kadınlarda CA 125 seviyesi özellikle menstruasyonun ilk üç gününde yükselecektir (318). Ancak CA 125 seviyesi endometriozis için spesifik değildir. Pelvik inflammatuar hastalık, pankreatit, peritonit, gebelik, ovaryen hiperstimulasyon sendromu gibi durumlarda ve özellikle epitelyal kanserlerde artmaktadır. Sensitivitesinin % 27-94, spesifitesinin ise % 83-93 arasında değiştiği bildirilmektedir (318). Bir meta-analizde, serum CA 125 değerinin tanısal değerinin sınırlı olduğu ancak yüksek CA 125 değerinin artmış evre III/IV endometriozis ile ilişkisi gösterilmiştir (319). CA 125 değerleri aynı zamanda endometriomaların hemorajik korpus luteum kistlerinden ayırımında da yardımcıdır (317).

5.3. İNFERTİLİTE VE ENDOMETRİOZİS

Endometriozisin infertiliteye yol açıp açmadığı tartışmalı bir konudur. Amerikan Fertilite Cemiyeti'nin açıklamasında orta veya şiddetli düzeydeki endometriozis olgularında hastalık overleri içerisine almış ise ve oluşan adezyonlar tubo-ovaryen motiliteyi ve ovumun yakalanmasını engelliyorsa fertilite oranının azalabileceği ifade edilirken (320), minimal endometriozisli olgulardaki fertilite durumu üzerine etkisi hâlâ tartışmalıdır. Tubal ligasyon sırasında endometriozis gözlenen asemptomatik kadınlardaki hastalık prevalansının infertil kadınlardan farklı olmadığı görülmüştür (278). Fertil kadınların % 80'inde minimal veya hafif, % 20'sinde ise orta veya şiddetli endometriozis rapor edilmiştir (278, 321, 322). Erken evre ve orta dereceli endometriozisi olan kadınlarda endokrin bozuklukların (323), anovulasyonun (324), korpus luteum yetersizliğinin (325), hiperprolaktineminin (326), luteinized unruptured follükül (LUF) sendromunun (327), ve spontan abortusların (328) daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

Endometriozisde belirlenen infertilite nedenleri aşağıdaki gibi özetlenebilir (12).

- Mekanik Faktörler
- Adezyonlar
- Tubal patoloji
- Periton sıvısı ve lokal immün sistem değişiklikleri
- Direkt toksik etki
- Makrofaj aktivasyonu
- Hücrel sekretuar ürünler
- Sistemik immün sistem değişiklikleri
- Antiendometrial antikolar
- Artmış hücrel immün cevap
- Ovuluar disfonksiyon
- Anormal gonadotropin salınması
- Hiperprolaktinemi
- Anormal folliküler büyüme
- Luteinize rüptüre olmamış follikül sendromu
- Luteal faz anormallikleri

5.3.1. Mekanik faktörler

Pelvisteki kitle ve yapışıklıklara bağlı olarak tuba ve over ilişkisinin bozulması, peritubal yapışıklıklara bağlı olarak tuba motilitesinin ve geçirgenliğinin bozulması, hatta tubanın tamamen tıkanması orta ve ileri derecedeki endometriozisteki infertiliteyi açıklayabilir.

5.3.2. Ovuluar bozukluklar

Endometriozisli hastalarda anovulasyon, luteal faz defekti, luteinize rüptüre olmamış follikül gibi ovulasyon bozukluklarının normal popülasyona göre daha sık görüldüğü iddia edilmektedir. Bunun nedeni olarak endometriomaların mekanik etkisi yanında prostaglandinlerin rolü üzerinde de durulmaktadır. Endometriotik odaklar irritasyona, inflamatuvar olayların oluşmasına ve dolayısıyla prostaglandin sentezinin artmasına neden olur. Artan prostaglandin overde follikülogenezi bozar, korpus luteum fonksiyonunu etkiler ve follikülün çatlamasını engeller. Bunun sonucunda da anovulasyon, luteinize rüptüre olmamış follikül ve korpus luteum defekti gelişir.

5.3.3. İmmünolojik bozukluklar ve peritoneal sıvı değişiklikleri

Peritoneal sıvı içerisinde gamet ve embriyoya toksik olabilecek, sperm hareketi ve spermın zonaya tutunmasını engelleyebilecek toksik faktörlerden bahsedilmiştir (329,330). Endometriozisli hastalarda periton sıvısında makrofaj sayısının, immünglobulinlerin ve lenfokinlerin düzeyinin arttığı gösterilmiştir.

5.3.4. Abortus

Endometriozisli hastalarda spontan düşük oranı çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. Al-Azemi ve arkadaşları endometrioma kisti olan hastalarda IVF sikluslarında daha yüksek doz gonadotropin kullanma ihtiyacı olduğunu fakat kümülatif gebelik ve canlı doğum oranlarının etkilenmediğini rapor etmiştir (331). Başka bir çalışmada ise endometriozisi olan hastalarda daha yüksek gebelik kaybı oranının yanısıra oosit sayısı ve embriyo kalitesinde azalma olduğu belirtilmiştir (332).

5.4. ENDOMETRİOZİS SINIFLANDIRMASI

Endometriozisin şiddeti ve yayılımı bu hastalıkta uygulanacak tedaviyi ve prognozu etkilemektedir. Dolayısıyla hastalığın sınıflandırmasında ve klinik cevapların karşılaştırmasında tek bir klasifikasyon sisteminin kullanılması önemlidir. Amerikan Fertilité Cemiyeti (AFS) tarafından laparoskopi ve laparotomideki tarama bulgularına dayanarak bir klasifikasyon sistemi geliştirilmiştir (320). Bu sınıflandırmada ektopik implantların varlığı/büyüklüğü, adezyonların varlığı/tipi/yaygınlığı, Douglas obliterasyonu varlığı/derecesi esas alınmıştır.

Bu sınıflandırmanın bazı sınırlamaları vardır:

- a. Evreleme subjektif olması ve klinik uyumsuzluğun söz konusu olabilmesi;
- b. İnfertil olgularda cerrahi sonrası gebelik hızları açısından prognostik olmaması;
- c) Lezyonların renginin ve infiltrasyon derinliğinin sınıflandırmaya dahil edilmemesi.

1985 yılında revize edilen sınıflandırmaya 1996 yılında lezyonların rengi ile ilgili bilgiler de eklenerek American Fertilité Cemiyeti'nin yenilenen ismi ile birlikte yayınlandı (333).

(Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis:1996)

5.5.ENDOMETRİOZİS TEDAVİSİ

Halen tam olarak aydınlatılamamış bir konudur. Tedaviye rağmen hastaların semptom ve bulgularını sık tekrarlamaktadır. Literatürde hastalığın tekrarlama oranları 1 yıl için yaklaşık % 10 ve 2 yıl için % 25 ve 5 yıl için % 45'tir (334). Ayrıca, endometriozise bağlı ağrı ve infertilitenin patofizyolojisi tam olarak aydınlığa kavuşturulamamıştır. Son olarak,

endometrioziste tanımlanan çeşitli semptomlar hastalığın yaygınlığı ile korelasyon göstermez ve endometriozis olmayan ve başka hastalıkları olan hastalarda da benzer semptomlar görülebilir.

Endometriozis tedavisinin amacı:

- Endometriotik implantlarının tamamını veya büyük kısmını çıkarmak veya tahrip etmek
- Normal anatomik yapıyı tekrar oluşturmak
- Hastalığın ilerlemesini geciktirmek ya da tamamen önlemek
- Hastanın semptomlarını ortadan kaldırmak
- Fertiliteyi sağlamak

Bu konuda karar verirken ilk olarak sorgulanması gereken tedavinin gerekli olup olmadığıdır. Tedaviye karar verdikten sonra da hastanın primer şikâyetine yönelik tedavi planı çıkarılmalıdır. Bu noktada tedavi, semptomların (medikal tedavi) ve hastalığın kendisinin tedavisi (cerrahi tedavi) şeklinde iki grupta ele alınmaktadır.

5.5.1. Medikal Tedavi

Medikal tedavinin infertiliteyi düzeltme etkisi tartışılabilir olsa da semptomlara yönelik etkili olduğuna dair elde kanıtlar vardır. Endometriotik implantlar, bazı biyokimyasal ve histolojik farklılıklarından dolayı hormon tedavisine uyarılmış endometrium gibi yanıt vermezler. Medikal tedavide uygulanan preparatlar buna rağmen hep endometrial büyümeyi baskılayan ve hastayı çoğunlukla amenoreye sokan ilaçlardır. Ancak hasta medikal tedavi döneminde bu baskılamadan dolayı fayda görse de tedavi bitiminde semptomlarda nüks olmaktadır.

Analjezikler, hafif pelvik ağrısı olan kadınlarda non-steroid anti inflammatuar (NSAI) ilaçlar tedavi seçeneği olarak düşünülebilir. Bu ilaçlar pelvik ağrıyı tetiklediği düşünülen prostaglandinlerin üretimini azaltarak etki göstermektedir. Hafif pelvik ağrısı olanlarda NSAI ilaçlar ile % 72 oranında fayda elde edildiği bildirilmiştir (335). Endometrioziste medikal tedavi pelvik ağrı için ilk basamaktır.

Oral kontraseptifler, endometriotik odakların baskılanması için yalancı gebelik durumu oluşturmak üzere yüksek doz oral kontraseptifler ilk kullanılan yöntemlerden biridir. Daha sonra yapılan çalışmalarda düşük doz oral kontraseptif ile de ağrı tedavisinin sağlanabileceği gösterilmiştir. Oral kontraseptifler tek başına veya GnRH (gonadotropin salgılatıcı hormon) analogları veya androjenik ajanlar ile kombine olarak kullanılabilir. GnRH analogları kadar etkili olmasa da semptomların azalmasında etkili olduğu fakat 6 ay sonra belirtilerin tekrar ortaya çıktığı gösterilmiştir (336). Östrojenden

kaynaklanan yan etkilerden dolayı kullanımını sınırlıdır. Bu nedenle ilk seçenek değildir. Ancak, hafif semptomlu ve korunma yöntemi isteyen hastalarda tercih edilebilir.

Antiandrojenik ajanlardan danazol bir 17-etinil testosteron derivesidir. Testosteron reseptörlerine agonist etki ile anovulatuvar, amenoreik bir ortam sağlar ve yüksek serum androjen ve normalden düşük serum östrojen konsantrasyonlarının oluşmasına neden olur. Sıklıkla 6 aylık tedavi kullanılır. Dismenorede % 90'a varan iyileşme bildirilse de kronik pelvik ağrıya etkisi azdır (335). Yan etki olarak androjenik etkiler neticesinde kilo alma, yağlı cilt, akne, hirsutizm, kramp ve meme boyutlarında azalma görülebilmektedir. Lipid profilinde de olumsuz etkileri olmaktadır. Bu yan etkiler tedavi bitiminde tekrar kaybolmaktadır.

Progestinlerden, medroksiprogesteron asetat (MPA) bu ilaç grubundaki uzun zamandır kullanılan bir preparattır. Lipid profili üzerindeki olumsuz etkisi ve tedavi bitiminde ovulasyonu geri dönmesindeki gecikme uzun süreli kullanımını kısıtlamıştır. Bir çalışmada laparoskopik olarak doğrulanmış hafif endometriozisli hastalara 90 gün süre ile 30 mg MPA vermişler ve tekrarlanan laparoskopi veya laparotomide endometriomalarda belirgin glandüler atrofi ve desidualizasyon olduğu gösterilmiştir (336). Tedavi sonrasında ovulasyon 2-3 hafta içerisinde gerçekleşmiştir. En önemli yan etki olarak vajinal kanama belirtilmiştir. Başka bir çalışmada ise laparoskopik olarak doğrulanmış (337), endometriozisli infertil hastaya 3 ay süre ile 50 mg/gün MPA ya da plasebo verilmiş ve tedavi bitiminden 3 ay sonra yapılan kontrol laparoskopide her iki grupta da hastalığın derecesi ve skorunun anlamlı olarak azaldığı görülmüştür (338). Bu çalışmada tedavi kararı alırken spontan regresyon ihtimalinin de göz önünde bulundurulması gerektiği vurgulanmıştır.

GnRH analogları geçici bir menopoz tablosu oluşmasını sağlar. Ön hipofizden gonadotropin sekresyonunu baskılayıp, ovaryen hormon sekresyonunu durdurarak etki gösterdiği için endometriozis tedavisinde kullanılmaktadır. Böylece hipogonadotropik hipogonadizm ortamı oluştururlar. Pelvik ağrı, dismenore ve diğer semptomlarda rahatlama sağladığı için kullanılmaktadır. Leuprolid asetat, goserelin asetat, nafarelin asetat bu ilaç grubundan birkaçıdır. Tedavinin bırakılmasını takiben endometriozis semptomları genellikle 9-12 ay içerisinde geri döner (335). GnRH analoglarının kullanımı sonrasında tedavi süresine bağlı olarak kemik mineral dansitesinde bazen 6 yıl kadar geriye dönmeyen kayıp olabilir (339, 340). GnRH analogu tedavisine hormon replasman tedavisi eklenerek menopozal semptomların giderilebileceği ve vertebral kemiklerden demineralizasyon ve osteoporozun önlenilebileceği ve bu sayede endometriozise yönelik verilecek tedavinin uzun süre yapılabileceği fikrinden ortaya yola çıkarak add-back tedavi yöntemi tercih edilebilmektedir. Burada verilecek hormon replasman tedavisinin endometriozisi baskılayacak kadar düşük ve

beklenen yararlı etkileri elde edecek kadar yüksek olması gerekmektedir. Bu amaçla çeşitli preparatlar kullanılmıştır:

- Transdermal 17-östradiol ve oral medroksiprogesteron asetat kombinasyonu
- Östradiol ve noretinderon asetat kombinasyonu
- Sadece progesteron
- Tibolon

Klinik çalışmalarda hormon replasman tedavisi eklenmesinin GnRH analogları ile yapılan tedavinin etkinliğini azaltmadığı ve endometriozisin alevlenmesine yol açmadığı gösterilmiştir (341, 342). Randomize kontrollü beş çalışmanın “Cochrane review” sonucunda GnRH analoglarının tek başlarına veya add-back tedavi ile birlikte verilmesi karşılaştırıldığında ağrı ve AFS skorlarında bir farklılık olmadığı ancak add-back tedavi verilen grupta klimakterik yakınmaların azaldığı belirtilmiştir (343).

Kemikler üzerinde olumsuz etkileri olması nedeni ile GnRH analoglarının osteoporoz eğilimli hastalarda kullanılmaması önerilmektedir. Tedavi öncesinde hastalara kemik mineral yoğunluğu ölçümü yapılması önerilmektedir. Bir diğer seçenek de add-back tedavisi eklenmesidir.

Antiprogesterinlerden mifepriston (RU-486) hem ovulasyonu inhibe eder hem de endometrial bütünlüğü bozar. Bu nedenle endometriozis tedavisinde etkili olabileceği düşünülmüştür (344). Mifepriston, anti-progesteron, anti-glukokortikoid ve antiöstrojenik özellikleri olan steroid bir ajandır. Progesteron reseptörlerine progesterondan daha uzun süreli bağlanır. Amenoreye neden olur (345). Bu konuda yapılan ilk çalışma 9 hasta ile yapılmış ve hastalara 6 ay boyunca günde 50 mg mifepriston verilmiştir. Hastalarda amenore gelişmiş ve pelvik ağrılarında azalma saptanmıştır (346).

GnRH analog tedavisi sonrasında ağrı şikâyetleri büyük oranda tekrarlamaktadır (347). Bunun nedeni yağ dokusu, cilt ve endometrial implantlarda östradiol üretiminin devam etmesi olabilir. Aromataz inhibitörleri de endometriozis tedavisinde eldeki alternatiflerden birisidir. Klinik çalışmalar halen premenopozal kadınlarda endometriozis tedavisinde aromataz inhibitörlerinin yerini incelemeye devam etmektedir (348). Aromataz, C19 steroidlerini (örneğin, testosteron ve androstendion) östrojenlere (örneğin, östradiol ve östron) dönüştürmektedir. Normal endometrium dokusunun bu yeteneği olmasa da, endometriozis implantlarında bu kapasite vardır. Persiste eden lezyonların etyolojisi adrenal androjenlerin östrojenlere çevirilmesi ise tedavi de aromataz inhibitörleri kullanmak mantıklı bir yöntem olacaktır (349).

5.5.2. Cerrahi Tedavi

Günümüzde çoğu durumda hastalığın tanısının konması yanında tedaviye de imkân tanıdığı için endometriozisin tedavisinde cerrahi önerilmekte olup laparotomiden çok laparoskopi tercih edilmektedir (349). Laparoskopi aynı zamanda morbidite ve estetik sonuçlar açısından da laparotomiden üstündür. Endometriozis cerrahisinde genellikle konservatif cerrahi uygulanmaktadır. Bu da reproduktif fonksiyonun devamını normal anatomik ilişkileri tekrar kurarak ve endometriozis odaklarını mümkün olduğu kadar uzaklaştırarak olur. Burada önemli olan implantlara nasıl yaklaşılabileceği, nasıl tahrip edileceği veya uzaklaştırılacağıdır.

Bu amaçla eksizyon, vaporizasyon, fulgurizasyon hem laparoskopi hem de laparotomi ile uygulanabilir. Özellikle endometriomalar çıkarılırken over dokusunun mümkün olduğu kadar korunması önemlidir. Bir overin 1/10'unun bırakılması bile over fonksiyonunun devamı ve fertilité için yeterli olabilmektedir.

İnfertil hastalarda ovaryen endometrioma kistlerine hangi boyutta iken cerrahi tedavi yapılması gerektiği hala tartışmalı bir konudur. Orta derece hastalıkta (AFS skoru 16-40) gebelik oranı % 65 iken, şiddetli hastalıkta (AFS skoru 40'dan fazla) bu oran % 35'e düşmektedir (350). Erken evre endometriozisin cerrahi tedavisinin infertilite üzerine etkili olduğu konusunda yeterli kanıt yoktur (351).

Histerektomi ile birlikte her iki adneksin uzaklaştırılması özellikle medikal tedaviye yanıt alınamayan ve konservatif cerrahiden fayda görmeyen hastalarda düşünülebilir. Fertilitésini tamamlamış olan bazı hastalar bu yaklaşımı ilk tercih olarak da seçebilmektedir. Böyle bir durumda overlerin bırakılmasını savunanlar olmasına rağmen overler bırakıldığında pelvik ağrıda nüks riskinin yüksek olduğunu ifade edenler de vardır. Endometriozisin östrojen bağımlı bir hastalık olduğunu düşünürsek histerektomi yapılacaksa overlerinde çıkarılması hastanın durumu da göz önünde bulundurularak ön planda tutulmasında fayda vardır.

Cerrahi tedavinin pelvik ağrı üzerine etkinliğinin araştırıldığı iyi dizayn edilmiş bir çalışmada % 60-100 hastada, en azından ağrıda belirgin bir hafifleme olduğu ifade edilmiştir. Ağrıda hafifleme oranları, şiddetli endometriozisi olan hastalarda daha yüksek olarak bulunmuştur. Ancak her geçen yılda % 10-20 oranında nüks rapor edilmiştir (337).

6. AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE

Açıklanamayan infertilite; infertilite nedenleri için yapılan tetkikler sonucunda herhangi bir neden saptanamaması olarak tanımlanır. Merkezler ve çalışmalar arasında değişkenlik olmakla beraber başvuran çiftlerin ortalama % 15'i açıklanamayan infertilite tanısı almakta ve açıklanamayan infertilite insidansı merkezler arasında infertilite referanslarındaki farklılıklar ve çalışmalara dâhil edilen grup farklılıkları nedeniyle % 0 ile % 37 arasında değişmekteydi (352,353). Açıklanamayan infertilitesi olan çiftler değerlendirilirken bu gerçekler göz önüne alınmalıdır. Tedavi ve yaklaşımında en kritik nokta gerçek açıklanamayan infertilite vakalarının tanısının konması aşamasıdır. Açıklanamayan infertilite'de olası etiolojiler Tablo 3'da belirtilmiştir.

Tablo 2: Açıklanamayan infertilite olası etiolojileri (362)

- 1) Antagonist servikal sekresyonlar
- 2) Erken embriyonel implantasyonda defektif endometrial reseptivite
- 3) Anormal tubal siliyal aktivite
- 4) Defektif ovum pick-up mekanizması
- 5) Luteinize unrüptüre follikül sendromu
- 6) Ek hormonal anormaliteleri, örnek. Luteal faz defekti
- 7) Bozulmuş oosit ve/veya sperm fertilizasyon kapasitesi
- 8) Minimal veya orta düzeyde endometriozis
- 9) İmmünolojik faktörler
- 10) Bozulmuş peritoneal makrofaj aktivitesi
- 11) Bozulmuş peritoneal sıvı antioksidan fonksiyonu

Temel inceleme arasında 1992 AFS (354) ve 1996 ESHRE (355) pratik yaklaşım önerilerine göre semen analizi ile yeterli sperm üretiminin, çeşitli teknikler ile (HSG, ve/veya histeroskopi ve L/S) endometrial kavitenin durumu ile tubal patensin gösterilmesi ve 21. gün serum progesteron veya endometrial biyopsi ile ovulasyonun tesbitinin yeterli olduğu

düşünülmektedir. Ancak rutin tetkikler arasında sayılması önerilmeyen PCT veya ASA varlığının tesbiti ve laparoskopi seçilmiş vakalarda çalışılabilmektedir (356).

Birçok otör normal sonuçların uzamış infertilite süresi durumunda sperm analizlerinin tekrar edilmesini düşünmektedir. Ancak en az iki normal analiz sonrasında açıklanamayan infertilite tanısının sağlıklı olacağı vurgulanmıştır. Son yıllarda laparoskopinin açıklanamayan infertilite vakalarında yaklaşımda yeri tartışmalı hale gelmiştir. Bu teknikle yaklaşım maliyeti artmakta ve vakaların sadece % 25'inde patoloji tesbit edilmektedir. Hafif ve orta derecede endometriozis veya peritoneal adhezyon ön tanıda düşünülmediği vakalar dışında yaklaşım maliyeti açısından laparoskopi önerilmesi akılcı bir yaklaşım değildir (357).

Aİ olgularında tedavi yaklaşımları; Bekle-gör, Oİ, Oİ+IUI, ya da intraservikal inseminasyon veya fallopian sperm perfüzyonu ile ileri teknikler olan IVF, GIFT veya ICSI tekniklerini içermektedir.

Geniş randomize kontrollü çalışmalarda halen eksik olsada GİFT başarı oranları hala IVF başarısı üzerinde görülmektedir (358). Guzik ve ark. Hesapladığı düzeltilmiş gebelik oranlarında IVF ve GIFT için sırası ile ortalama % 20,7 ve % 27 gebelik oranları bildirilmiştir. 11 IVF tedavisi sözkonusu olduğunda tedavinin başarısını; kadının yaşı, önceki gebelikleri, mevcut FSH düzeyi, infertilitenin süresi ve tedavi esnasında elde edilen transfere uygun yumurta ve embriyoların sayısı belirler. IVF günümüzde açıklanamayan infertilite tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak siklus başına beklenen canlı doğum oranları % 13 ile % 28 arasında değişmektedir.

Açıklanamayan infertilite vakalarında altta yatan bir diğer sebepte fertilizasyon başarısızlıkları olmasıdır. Mackenna ve ark. Tubal infertilite vakaları (% 87,3) ile karşılaştırıldığı Aİ vakalarında (% 60,4) fertilizasyonun düşük olduğunu göstermişlerdir (359). Bir çalışmada embriyo morfolojisi ve gebelik oranları açısından ICSI ve klasik IVF arasında bir fark gözlenmesede IVF'te % 11 civarında fertilizasyon başarısızlığının olduğu ICSI ile ise fertilizasyon başarısızlığının olmadığı vurgulanmıştır (360). Fishel ve ark. özellikle yüksek fertilizasyon oranları ile embriyo sayısını ve gebelik oranlarını maksimize eden yöntem olarak ICSI'yi açıklanamayan infertilite vakalarında ilk tercih olarak göstermektedir (361).

Sonuç olarak günümüzde eldeki bilgiler ışığında Aİ tedavi yaklaşımında genç (<35 yaş) ve kısa infertilite süresi (<2 yıl) olan grup haricinde bekle-gör tedavisinin uygulanması önerilmemektedir. Ancak çiftlere her konuda bilgi ve destek vermek en önemli konudur. Maliyet/Etkinlik göz önüne alındığında canlı gebelik için kullanılan prosedürlerin ucuz ve kolaydan ileri tedavi tekniklerine doğru planlanması mantıklı gözükmektedir.

AMAÇ

Bu çalışmanın amacı polikistik over sendromu, endometrioma, açıklanamayan infertilite tanısı alan hastalar ile daha önce doğum yapmış fertil sağlıklı kadınların geç luteal faz endometrial yıkama sıvısında endometrial implantasyon faktörü olarak corin ve prokalsitonin'in karşılaştırılmasıdır.

MATERYAL VE METOD

Bu kesitsel kontrollü çalışma Ocak 2013-Haziran2013 tarihleri arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma için, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığına başvurularak 12/12/2013 tarih ve 198 nolu kararla gerekli onay alınmış ve çalışmada kullanılan kitlerin maliyeti İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından karşılanmıştır (2013-T2-TSBP-09). Çalışmaya katılan tüm gönüllülere araştırma hakkında detaylı bilgi verilmiş ve hem sözlü hem de yazılı olarak aydınlatılmış onamları alınmıştır.

Çalışma gönüllüler İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği infertilite polikliniğine başvuran toplam 80 hastadan oluşmaktadır.

Gönüllüler için araştırmaya dahil olma kriterleri (inklüzyon kriterleri): 20 – 40 yaş arası, polikistik over sendromu, endometrioma ve açıklanamayan infertilite tanısı alan hastalar çalışma gruplarını oluşturdu.Kontrol grubu herhangi bir jinekolojik rahatsızlığı olmayan ,sağlıklı ,rahim içi araç, hormonal kontrasepsiyon veya endometriumu etkileyebilecek ilaç tedavisi almayan ve çalışma hakkında bilgilendirilmeyi anlayıp yazılı onam belgesi verebilecek entellektüel kapasiteye sahip fertil kadınlardan oluşmaktaydı.

Gönüllüleri araştırmadan dışlama kriterleri ise kişinin gebe olması, sigara kullanması, pelvik enfeksiyon bulgusu, luteal fazda serum progesteron seviyesinin < 3 ng/dL olması, transvaginal ultrasonografide veya endometrial sıvı örnekleme sırasında endometrial patoloji (endometrial polip, submüköz myom v.b.) saptanması, kendisinin çalışmadan çıkma isteği idi.

Çalışmaya ESHRE Rotterdam 2003 kriterlerine göre polikistik over sendromu tanısı alan ve ovulatuvar fenotipi olan toplam 20 hasta, klinik öykü ,fizik muayene ve transvaginal ultrasonografi (Medison SonoAce X8 Seul,Güney Kore) ile endometrioma tanısı alan toplam 20 hasta ve ACOG tanı kriterlerine göre temel infertilite araştırmaları yapıp açıklanamayan infertilite tanısı konulan toplam 20 hasta dahil edildi. Kontrol grubu daha önce infertilite hikayesi olmayan doğum yapmış sağlıklı toplam 20 kadından oluşmaktadır.

Helsinki Kriterleri ve iyi klinik uygulamalar kılavuzu doğrultusunda, menstrüasyonun 21. günü kan progesteron düzeyi ile ovulasyon teyid edildikten sonra, salin infüzyon sonografi uygulama tekniğine benzer şekilde, ince bir kanül ile endometrial kaviteye 5 nolu

(sarı renkli) menstrüel regulasyon kanülü yardımıyla verilen 0.154 mol/L sodyum klorür (uterin kaviteye her uygulamada 2 mL olmak üzere toplam 5 kez yapılan sıvı toplama örneğinden sonra total 10 mL) Aspirat'ın 1 ml'si standart 1,5 ml'lik mikro test tüpü (Eppendorf, Hamburg, Almanya) içerisine boşaltılıp geçici olarak -20C'de dondurulup daha sonra biyokimya analizleri yapılana kadar – 80 derece derin dondurucuda saklamaya alındı. Tüm hastalardan endometrial sıvı örnekleri toplandıktan sonra, corin ve prokalsitonin düzeyleri Biotec marka elisa cihazıyla çalışıldı. Hastalar o menstrual siklüste endometrial sıvı alana dek cinsel birleşme olmaması konusunda uyarıldı. Endometrial sıvı örnekleme sonrası yaklaşık yarım saat gözlem altında tutuldu.

İstatistiksel analiz için SPSS(version 15.0, 2006; SPSS Inc, Chicago, IL, USA) programı kullanılmıştır. Verilerin dağılımı Shapiro-Wilks ve Levene's testleri ile kontrol edilmiştir. Parametrik istatistiğin temel varsayımlarının karşılanamaması nedeniyle, parametrik MANOVA yerine, parametrik olmayan testlerin kullanılması uygun görülmüştür. Dolayısıyla, her iki değişken için önce Kruskal-Wallis testleri yapılarak dört grup aynı hipotezde test edilmiş, istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar elde edilmesi durumunda takip testleri olarak Mann-Whitney U testleri aracılığıyla gruplar arasında ikili karşılaştırmalar yapılmıştır. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Bu kesitsel çalışmaya dahil edilen toplam 80 gönüllünün 20 tanesini ovulatuvar PKOS' lu hastalar, 20 tanesini açıklanamayan infertilite, 20 tanesini endometriomalı hastalar ve 20 tanesini sağlıklı fertil kadınlar oluşturmaktaydı. Hastalar endometrial sıvı örnekleme işlemi iyi tolere ettiler. İşlem sırasında sadece bir hastada işlemden sonra 2 saat gözlemi gerektirecek pelvik ağrı oldu. İşlem yapılan hiçbir hastamızda erken (uterin rüptür v.b.) veya geç (pelvik enfeksiyon v.b.) komplikasyon gelişmedi.

Tablo 3. Grupların demografik ve bazal verileri

	PKOS (n:20)	Aİ (n:20)	Endometrioma (n:20)	Kontrol (n:20)	P- değeri*
Yaş(yıl)	29,3±5,36	28,15±4,56	33,15±6,65	32,15±5,18	0,012
VKI(kg/m²)	27,15±5,55	23,37±3,97	23,35±4,09	24,93±3,67	0,057
Gravida (n)	0,55±0,6	0,5±1	1±1,21	3,75±1,77	0,000
Parite(n)	0,4±0,6	0,2±0,52	0,85±1,04	2,9±1,37	0,000
Progesteron düzeyi (ng/ml)	10,06±4,5	10,1±5,25	5,85±3,06	8,75±3,67	0,003

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir, *; Kruskal Wallis testi, VKI; Vücut kitle indeksi, PKOS; Polikistik over sendromu, Aİ: Açıklanamayan İnfertilite

Tablo 4. Demografik ve bazal parametrelerin ikili gruplar arası karşılaştırılması*

	PKOS vs Kontrol	Aİ vs Kontrol	End.vs Kontrol	PKOS vs Aİ	PKOS vs End.	Aİ vs End.
Yaş(yıl)	0,061	0,010	0,266	0,378	0,043	0,013
VKI(kg/m ²)	0,234	0,144	0,181	0,033	0,025	0,978
Gravida (n)	0,000	0,000	0,000	0,250	0,360	0,083
Parite(n)	0,000	0,000	0,000	0,173	0,185	0,016
Progesteron düzeyi (ng/ml)	0,465	0,507	0,009	0,925	0,001	0,003

VKI; Vücut kitle indeksi, PKOS; Polikistik over sendromu, Aİ: Açıklanamayan İnfertilite, End.; Endometrioma, vs; - e karşı, *; Mann Whitney U testi

Çalışmaya katılan gönüllülerin demografik verileri ve bazal serum progesteron düzeyleri Tablo 3 de verilmiştir. Hastaların ortalama yaşları PKOS, açıklanamayan infertilite, endometrioma ve kontrol gruplarında sırasıyla 29.3, 28.15, 33.15 ve 32.15 idi. PCOS – Açıklanamayan infertilite (P=0.378), Endometrioma - Kontrol (p=0.266) ve PCOS - Kontrol (p=0.061) grupları arasında istatistiksel anlamlı fark yok iken, diğer tüm ikili grup karşılaştırmalarında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu (Tablo 4).

Ortalama vücut kitle indeksi PKOS (27.15) grubunda en yüksek olup endometrioma (23.35) grubunda ise en düşük değerde iken açıklanamayan infertilite (23.37) ve kontrol (24.93) gruplarında ise benzerdi (Tablo 3). Dört grup kendi arasında ikişerli olarak karşılaştırıldığında ise anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4).

Ortalama gravida ve parite değerlerine de bakıldığında (Tablo 3), her iki parametrenin de en yüksek kontrol grubunda ve en düşük ise açıklanamayan infertilite grubunda olduğu dikkat çekmektedir. Dört grup kendi arasında ikişerli olarak karşılaştırıldığında ise gravida açısından sadece PKOS – endometrioma, PKOS- Açıklanamayan infertilite ve Endometrioma – Açıklanamayan infertilite arasında istatistiksel anlamlı fark yok iken parite açısından sadece PKOS – endometrioma ve PKOS- Açıklanamayan infertilite grupları arasında anlamlı fark saptanmadı. Diğer tüm karşılaştırmalarda gruplar arasında [PKOS-kontrol (P<0.001), endometrioma-kontrol (P<0.001), Açıklanamayan infertilite - kontrol (P<0.001),

Açıklanamayan infertilite - endometrioma (P<0.05)] istatistiksel anlamlı fark mevcuttu (Tablo 4).

Orta luteal faz ortalama serum progesteron düzeyi PKOS (10,06), açıklanamayan infertilite (10,1) ve kontrol gruplarında (8.75) iken , endometrioma (5,85) grubunda bu üç grup ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü (Tablo 3 ve 4).

Tablo 5. CORİN ve PROKALSİTONİN değerlerinin gruplara göre dağılımı

	PKOS (n:20)	Aİ (n:20)	Endometrioma (n:20)	Kontrol (n:20)	P- değeri*
CORİN, (ng/ml)	0,45±0,2	0,54±0,16	0,46±0,16	0,49±0,18	0,341
PROKALSİTONİN, (pg/ml)	76,79±44,94	112,21±58,39	75,57±30,55	90,41±44,63	0,098

VKI; Vücut kitle indeksi, PKOS; Polikistik over sendromu, Aİ:Açıklanamayan İnfertilite Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir, *; Kruskal Wallis testi

Tablo 6. CORİN ve PROKALSİTONİN değerlerinin ikili gruplar arası karşılaştırılması
*

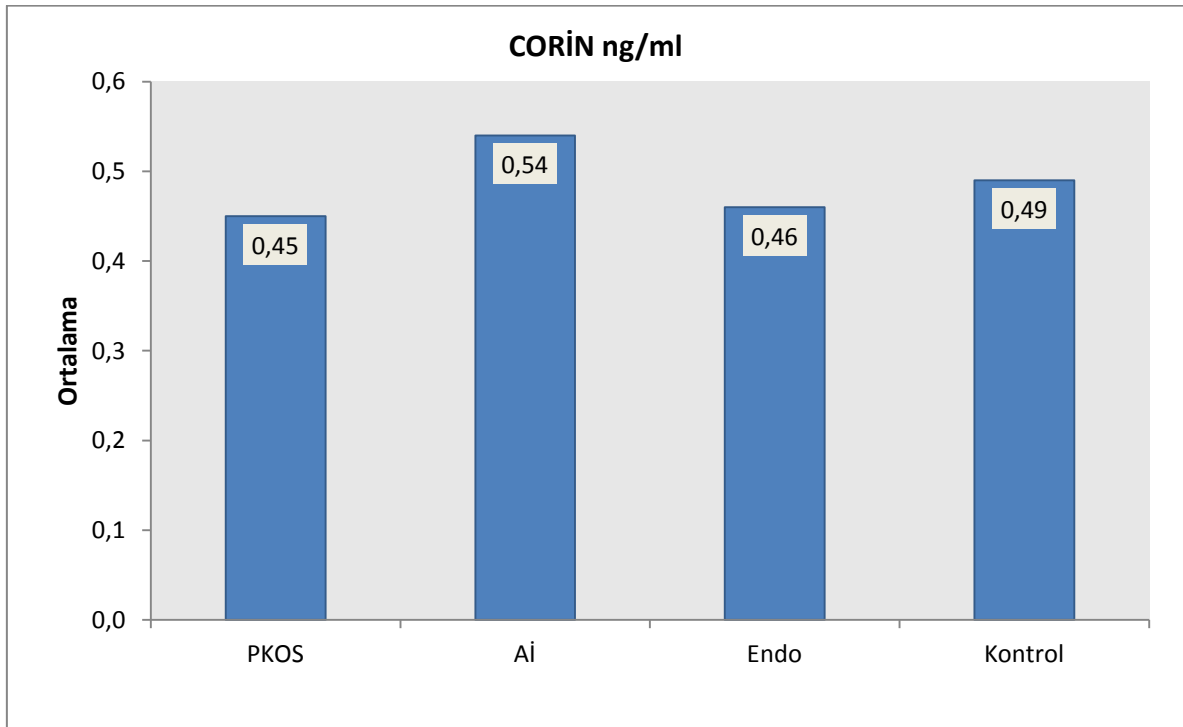
	PKOS vs Kontrol	Aİ vs Kontrol	End.vs Kontrol	PKOS vs Aİ	PKOS vs End.	Aİ vs End.
CORİN, (ng/ml)	0,534	0,297	0,626	0,133	0,797	0,104
PROCALCİTONİN, (pg/ml)	0,304	0,239	0,330	0,029	0,735	0,040

PKOS; Polikistik over sendromu, End.; Endometrioma, vs; - e karşı, *; Mann Whitney U testi

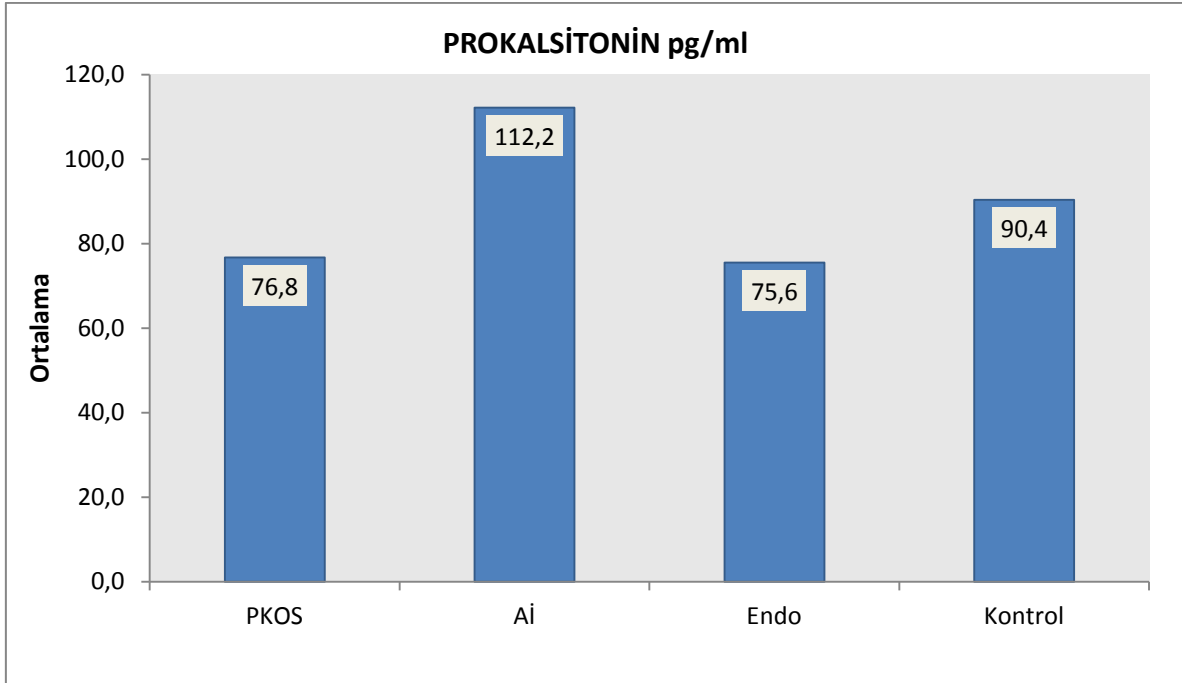
Ortalama endometrial yıkama sıvısı CORİN düzeyi açıklanamayan infertilite (0,54) grubunda en yüksek olup PKOS (0,45) grubunda ise en düşük değerde iken, kontrol grubunda (0,49) ve endometrioma grubunda (0,46) idi. (Tablo 5). Ayrıca Tablo 6' te görüldüğü gibi, CORİN düzeyi ikili gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark mevcut değildi. [PKOS-kontrol (P = 0,534), Endometrioma-kontrol (P = 0,626), Açıklanamayan infertilite - kontrol (P = 0,297), PKOS - endometrioma (P = 0,797), Açıklanamayan infertilite

- endometrioma (P = 0,104), PKOS – açıklanamayan infertilite (P = 0,133)] (Tablo 6 ve Şekil 13).

Ortalama endometrial yıkama sıvısı PROCALCİTONİN düzeyi en yüksek Açıklanamayan infertilite (112.21) grubunda olup endometrioma (75.57) grubunda ise en düşük değerde iken , PKOS grubunda ; 76.79 ve kontrol grubunda 90.41 idi. İkili gruplar arası karşılaştırma yapıldığında PROCALCİTONİN düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. [PKOS-kontrol (P = 0.304), endometrioma-kontrol (P = 0.330), Açıklanamayan infertilite - kontrol (P = 0.239), PKOS - endometrioma (P = 0.735), Açıklanamayan infertilite - endometrioma (P = 0.40)]. PKOS – açıklanamayan infertilite (P = 0.029), (Tablo 6 ve Şekil 14).



Şekil 13. Gruplara göre CORİN dağılımı



Şekil 14. Gruplara göre PROKALSİTONİN dağılımı

TARTIŞMA

Bu kesitsel çalışmada infertileteye neden olabilecek endometrial disfonksiyon ve implantasyon başarısızlığı ile seyredebilecek ovulatuvar polikistik over sendromu, endometrioma ve açıklanamayan infertilite ile daha önce doğum yapmış infertilite hikayesi olmayan sağlıklı fertil ovulatuvar kadınların midluteal endometrial yıkama sıvısında endometrial reseptivite belirteçleri olarak CORİN ve PROKALSİTONİN düzeyleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın bulgularına göre CORİN ve PROKALSİTONİN düzeylerinde karşılaştırılan gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Büyüme faktörleri ve sitokinler, proteinler ve peptid sınıfından oluşur. Peptid ve proteinler spesifik hücre yüzey reseptörüne otokrin, parakrin veya endokrin mekanizmalar tarafından bağlandığında hücre sel mitoz veya farklılaşmalar oluşur. Bunlar pek çok dokuda mevcut iken endometriyumda birçok büyüme faktörü, sitokinler, onların reseptörleri ve onların bağlanma proteinleri siklusa bağımlılık gösterir (375). Siklusun sekretuar fazı esnasında erken gebelik döneminde de devam eder. Böylece endometrial reseptivitenin yanı sıra konseptus ve desidua arasında moleküler dialoglar sağlanmış olur. Bu molekülerden bazıları embriyonun endometriyuma appozisyonu, bazıları ise invazyon fazında etkili olurken bazıları da implantasyonun her iki fazında da görev alırlar (376).

Anovülasyon, PKOS olan kadınlarda infertilitenin belirgin bir nedeni olsa da, ortaya çıkan veriler endometrial reseptivitenin de infertiliteye yol açabileceğini ileri sürmektedir. Kilo kaybı ve insülin resistansı, dolaşımdaki androjen düzeylerini ve aynı zamanda üreme performansını düşürdüğü kanıtlanmıştır (368). Bununla birlikte daha sonraki araştırmanın, endometrial işlevde insülin etki mekanizmalarının ve PKOS olan kadınlara ilişkin olarak infertilite tedavisinde en uygun terapilerin ortaya koyulması için implantasyonun tam olarak belirlenmesi gerekmektedir.

PKOS olan kadınların endometriyumunda uterin reseptivitesi belirteçlerinin düzensiz ekspresyonuna ilişkin artış gösteren kanıtlar vardır. Ovulatuvar PKOS hastalarda; avb3 integrin, HOXA-10 ve IGFBP-1 ekspresyonu salgılama fazında azalır (369, 370, 371) . In vitro HOXA10 ekspresyonu doğrudan testosteron tarafından azaltılmıştır ve bu durum, endometrial reseptiviteyi iyileştirmedeki rolü için androjen azalmasını ön plana getirir. PKOS olan kadınlar ayrıca, verimli kontrol grubu ile karşılaştırıldığında steroid reseptörlerini ve koaktivatörlerini tamamlamada önemli farklılıklar gösterirler. PKOS endometriyum androjen reseptörlerini aşırı üretir ve implantasyon penceresinde östrojen reseptör-a'yı azaltarak düzenler (371, 372).

PKOS'da ovulatuvar disfonksiyon temel infertilite nedeni gibi görünse de ovulasyon indüksiyonunu takiben ovulasyon ile gebelik arasındaki makasın açık olması ve ovulasyon sağlanmasına karşı düşük gebelik oranları olası endometrial disfonksiyon açısından önemli bir göstergedir. Son zamanlarda fertilitiyi etkileyebilecek bazı jinekolojik hastalıkların yanı sıra PKOS'da da endometrial reseptivite çalışmaları endometrial reseptivite markerları üzerine yoğunlaşmıştır.

Ovulatuvar fenotipli PKOS hastalarımızda prokalsitonin dağılımı kontrol grubundan daha düşük olmasına karşın aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız idi.

Endometriyozis, hidrosalpink, leiomyom ve polikistik over sendromu (PKOS) da dahil olmak üzere çeşitli iyi huylu jinekolojik rahatsızlıklar, azalmış doğurganlık döngüsü ve bozulmuş endometrium reseptivitesiyle ilişkilidir (373). Bu belki de, in vitro fertilizasyon (IVF) ortamında en iyi şekilde örneklenmiştir. Yüksek kaliteli embriyoların seçimini etkinleştiren yardımcı üreme teknikleri (ART) araçlarına ulaşabilirsiniz ve ART protokolleri, yüksek gebelik oranları, daha az çoklu doğum ve aynı zamanda genetik olarak etkilenen öncü hücrelerden sağlıklı bebekler elde etmek amacıyla gelişmeye devam etmektedir. Ancak bu gelişmelere rağmen, implantasyon oranları hala nispeten düşüktür ve son on yılda tek embriyo transferinin kabul görmesini sağlamak için yeterince önemli bir artış göstermemiştir (374). Endometrium reseptivitesi başarılı gebelik oluşturulmasında önemli bir rol oynar ve bozulması ART başarısını sınırlayabilir ve önce bahsedilen jinekolojik hastalıklarda subfertiliteye katkıda bulunabilir (373).

Açıklanamayan infertilite tanısı dışlama tanısı olup birçok kılavuzda ovulasyon, tuboperitoneal faktör ve erkek faktörünün dışlanması ile konur. Ancak bu tanının tüm infertil çiftlerdeki yüksek prevalansı ve terminolojik olarak tedavinin olmadığı algısı hem hekim hem de infertil çiftler için ciddi algı sorunlarına yol açmaktadır. Bununla birlikte infertilitenin temel araştırmalar ile gözden kaçabilecek birçok nedeni olabilir. Açıklanamayan infertilitede endometrial disfonksiyon son zamanlara kadar göz ardı edilmiştir.

Çalışmamızda endometrial yıkama sıvısındaki ortalama CORİN düzeyi kontrol , endometrioma, PKOS ve açıklanamayan infertilite grupları arasında karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir.

Kaitu'u-Lino ve ark. 2013 gebe olmayan endometriumda menstrual siklus boyunca CORİN protein üretimini değerlendirmiş ve CORİN, endometriumun proliferatif fazında yokken, erken sekretuar faz endometriumunda zayıf glandüler boyanma gözlenirken buna karşın orta ve geç sekretuar fazda güçlü glandüler epitelyal boyanma gözlenmiştir. Geç sekretuar fazda, CORİN ekspresyonu desidualize stromal hücrelerde kaydedilmiştir.

Desidualizasyonun henüz meydana gelmediği menstural siklusun erken fazları sırasında gözlenemeyen stromal hücre boyamalarıyla desidualize stromal hücrelerde CORİN ekspresyonu kaydedilmiştir (176).

Geç sekretuar fazda corin ekspresyonuyla ilgili bulgularla uyumlu olarak, ilk trimester implantasyonu bölgesindeki glandüler epitelyal hücrelerde corin ekspresyonu gözlemlenmiştir. Yine ex vivo insan endometrial stromal hücrelerinde desidualizasyonla CORİN mRNA ekspresyonunu arttığını gözlemlenmiş olup bu fonksiyonel olarak desidualizasyonla CORİN ekspresyonunda artışı doğrulamıştır (176).

Corinin gebe olmayan sekretuar faz endometriumunda eksprese edildiğini bulmaları yeni bir gelişmedir. Transmembran protein olan corinin, daha tam olarak anlaşılammış uterin biyolojisinde önemli bir lokal enzimatik rol oynayabilme olasılığı yüksektir. Ayrıca bu çalışmada, corinin sekretuar faza spesifik görünmesi, endometrial glandlardaki varlığı ve böylece uterin lümen içine sekrete edilebileceği göz önüne alındığında, endometrial glandlardan üretilen CORİN endometrial reseptivite ve blastokist-endometrium dialogunda rol oynayabileceği düşünülebilir. Böylece corin, trofoblast invazyonunu teşvikte potansiyel rolü yanı sıra, gebelik implantasyonunun çok erken evrelerinde bir role sahip olabilir.

Kaitu'u-Lino ve ark. 2013 yine ilginç olarak spiral arterleri çevreleyen Corin pozitif desidual hücrelerin olduğu ilk trimester implantasyon alanları buldular ve ayrıca plasental yatak boyunca güçlü CORİN pozitif desidua gözlemlədiler (176). Bu bulgular Cui ve ark. 2012 tarafından önerildiği gibi spiral arter remodelingini kolaylaştırmada CORİN in rolüyle uyumluydu.

Bu bulgular , Cui ve ark. son raporlarıyla ele alındığında corinin erken plasentasyonda önemli bir rol oynayabileceği ve onun disregulasyonun preeklampsi ve FGR gibi hastalıkların patogeneğinde katkıda bulunabileceği düşündürmektedir.

Corinin stromal hücre desidualizasyonunla up-regule olması ve gebeliğin desidual hücrelerde güçlü lokaliza olmasının gösterilmesi sonrasında trofoblast invazyonunun gerçekleşeceği bu hücrelerde ANP aktivasyonundaki corinin rolünü desteklemeye yönelik ikna edici kanıtlar sağlamıştır. Tabi ki çok sayıda çalışma göstermiştir ki desidual hücreler tarafından üretilen soluble faktörler trofoblast migrasyonunu geliştirebilir ve ekstravillöz trofoblast protein ekspresyonunu değiştirebilir (Hannan ve ark.,2006; Menkhorst ve ark.,2012). Bu nedenle, corinin desidual hücrelerden üretildiği pro-ANP' nin aktivasyonunu sağlayarak spiral arterlerde trofoblast invazyonunun sağladığı, bu mekanizmanın preeklampside değişmiş olabileceği son derece makuldür.

Desidual immun hücreler (dentritik hücre,T-regulätör hücreler,makrofajlar ve uterin natural killer (uNK)) plasental implantasyonu kolaylaştıran aktif katılımcılardır (Smith ve ark..2009; Harris,2010) ve onların disregulasyonu preeklampsinin erken patogenezinde rol oynayabilir (Matthiesen ve ark.,2005). Örneğın, uNK hücrelerin desiduaya trofoblastların invazyonuna yardım eden önemli parakrin rolü olabilir ve bu etkileşim preeklampside bozulabilir (Redman ve Sargent ,2005).

Kaitu'u-Lino ve ark. 2013 , insan endometrium ve gestasyonel dokularında corin mRNA ve CORİN proteinin karakterize edildiğı ve desidualizasyonla corin ekspresyonunu arttığının gösterildiğı ilk çalışmalardır ve bu veriler , Cui ve ark. önerdiğı corinin insanda erken trofoblast migrasyon ve spiral arter remodelinginde anahtar protein olabilir önerisini destekler (176).

Yine de erken gebelikte CORİN biyolojisiyle ilgili daha fazla çalışmalar erken gebeliklerde implantasyon kalitesini artırmaya amaçlayan yeni tedavileri aydınlatılabilir. Ve yetersiz implantasyondan kaynaklı gebelik komplikasyonlarının oranını potansiyel olarak azaltılabilir.

Son çalışmalara göre sistemik inflamatuvar yanıt sendromlu hastalarda serum prokalsitonin ölçümü, sepsis ya da sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, bakteriel ya da viral menenjit, infeksiyöz ya da steril nekrotizan pankreatit, septik ya da nonseptik şok, otoimmun hastalıkların alevlenmesi ya da otoimmun hastalıkla enfeksiyonun birarada olması ve transplant hastalarında akut greft rejeksiyonu ya da enfeksiyon arasında erken ayırıcı tanı için kullanılabilir.

Sepsis sırasında prokalsitoninin esas üretim yeri belirsizdir. Katakalsine karşı antikolar kullanılarak yapılan son zamanlardaki çalışmalar lökositlerde prokalsitonin benzeri aktivite belirlenmiştir. Diğer araştırmalar, nöroendokrin hücrelerinin ve akciğierlerin prokalsitonin üretiminde olası yerler olduğunu ileri sürmüşlerdir. Dikkat çekici olarak enfeksiyonlar sırasında yüksek prokalsitonin seviyelerine rağmen kalsitonin ve kalsiyum serum seviyelerinde paralel bir artış görülmemektedir (177).

Sistemik enflamasyon durumlarında kalsitonin düzeyi plazmada değışmezken PCT düzeyi anlamlı şekilde artar. Normal sağılıklı bireylerde PCT düzeyi 0,1-0,5 ng/ml arasındadır. Ciddi enflamatuvar durumlarda plazma PCT düzeyi 1 ng/ml'den 1000 ng/ml'ye kadar değışen düzeylerde bulunmuştur (181).

Serum prokalsitonin ölçümlerinin diagnostik önemi belirlenmiş olmasına rağmen, endometrial yıkama sıvısında bu peptidin varlığını işaret eden uluslararası literatürde kapsamlı araştırmalara rağmen yayınlanmış çalışma bulmak imkansız olmuştur. Bizim

bildiğimiz kadarıyla şimdiye kadar endometrial yıkama sıvısında prokalsitonin varlığını tanımlayan ve bunun kadın reproduktif sisteminde endometrial reseptivitede biyolojik bir role sahip olabileceği düşünülerek yapılan ilk çalışma budur.

Serum dışındaki biyolojik sıvılarda prokalsitonin düzeylerinin ölçümü ile ilgili sınırlı sayıda referanslar bulunmaktadır. Brunkhorst ve arkadaşları serebrospinal, plevral, asit sıvısında ve bronkoalveolar lavajda prokalsitonin seviyelerini ölçtüler. Onların hastalarında sepsis ya da çeşitli sebeplerden enfeksiyon tanıları vardı (377). Bu durum şu soruları yöneltmek için makul bir sebep olabilir: Endometrial yıkama sıvısı prokalsitonin içeriyor mu? , Prokalsitonin kadın reproduktif sisteminde bir role sahip mi?

Kesitsel çalışmamızda midluteal prokalsitonin ekspresyonu endometriomali ve ovulatuvar PKOS tanılı hastalarda benzer dağılım gösterip açıklanamayan infertilite ve kontrol grubundan daha düşük olmasına karşın fark istatistiksel olarak anlamsızdı. Bu çalışma, endometrial yıkama sıvısında prokalsitonin varlığı için kanıt sağlamıştır. Bu proteinin endometriumdaki rolünü saptamak için daha çok araştırmalara ihtiyaç vardır.

Literatürde açıklanamayan infertilite ile implantasyon penceresi dönemindeki endometrial disfonksiyonu araştıran çalışmalar oldukça sınırlıdır. Son 20 yılda genomik çalışmalarda son derece dikkat çeker bir artış saptanmış ve öngörülemez miktarda veri toplanmıştır (378). Tanımlanmış 1453 gen çifti implantasyondan sorumlu tutulurken bunlarda 200'e yakını oldukça önemli fonksiyona sahiptir. Ancak bu genin her birinin eksprese ettiği tek bir biyomarker implantasyonun biyomekanizmasını açıklamada yeterli değildir. Çünkü implantasyon kompleks bir fizyopatolojiye sahiptir ve bir genin eksprese ettiği proteinde azalma bir başka genin eksprese ettiği proteinde artış ile kompanse edilir (378). Çalışmamızın güçlü yanları grup seçimindeki literatürde pek yer almayan hastalıkların seçilmiş olması, olgu sayısının yeterli olması, çalışılan biyomarkerların çeşitliliği ve subgrupların analize dahil edilmesidir. Bununla birlikte çalışmanın zayıf yanları ise endometrioma tanısının görüntüleme yöntemleri ile konulmuş olması, kontrol grubunun ardışık toplama nedeniyle tesadüfi ileri yaş fertil sağlıklı kadınlardan oluşması ve gen ekspresyonundaki limitasyon nedeniyle daha az sayıda biyomarkerin çalışmaya dahil edilmesi idi.

SONUÇ

Endometriozis, hidrosalpinks, leiomyom ve polikistik over sendromu (PKOS) da dahil olmak üzere çeşitli iyi huylu jinekolojik rahatsızlıklar, azalmış doğurganlık döngüsü ve bozulmuş endometrium reseptivitesiyle ilişkilidir. Ancak bu gelişmelere rağmen, implantasyon oranları hala nispeten düşüktür ve son on yılda tek embriyo transferinin kabul görmesini sağlamak için yeterince önemli bir artış göstermemiştir. Sonuç olarak; bu kesitsel çalışmamızda CORİN ve PROKALSİTONİN açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. 200'e yakın genlerin her birinin eksprese ettiği iki biyomarker implantasyon biyomekanizmasını açıklamada yeterli olmadığı için ve endometrial reseptivitede çok sayıda biyomarker rol alması nedeniyle ekspresyon bozukluklarında fazla sayıda marker içeren daha geniş serilere ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Johnson MH, Everitt BJ. 2000. *Essential Reproduction*. UK: Blackwell Science Ltd.
2. Aplin JD, Fazleabas AT, Glasser SR, Giudice LC. 2008. *The endometrium. Molecular, cellular, and clinical perspectives*. London: Informa Healthcare.
3. Tabibzadeh S. 1998. Molecular control of the implantation window. *Hum Reprod Update* 4(5):465-71.
4. Meseguer M, Aplin JD, Caballero-Campo P, O'Connor JE, Martin JC, Remohi J, Pellicer A, Simon C. 2001. Human endometrial mucin MUC1 is up-regulated by progesterone and down-regulated in vitro by the human blastocyst. *Biol Reprod* 64(2):590-601.
5. McRae AC, Kennedy TG. 1983. Selective permeability of the blood-uterine lumen barrier in rats: importance of molecular size. *Biol Reprod* 29(4):879-885.
6. Critchley HO, Jones RL, Lea RG, Drudy TA, Kelly RW, Williams AR, Baird DT. 1999. Role of inflammatory mediators in human endometrium during progesterone withdrawal and early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 84(1):240-8
7. Salamonsen LA, Lathbury LJ. 2000. Endometrial leukocytes and menstruation. *Hum Reprod Update* 6(1):16-27
8. Jabbour HN, Kelly RW, Fraser HM, Critchley HO. 2006. Endocrine regulation of menstruation. *Endocr Rev* 27(1):17-46
9. Noyes RW, Hertig AT, Rock J. 1975. Dating the endometrial biopsy. *Am J Obstet Gynecol* 122(2):262-3
10. Hillier SG, Whitelaw PF, Smyth CD. 1994. Follicular oestrogen synthesis: the 'two-cell, two-gonadotrophin' model revisited. *Mol Cell Endocrinol* 100(1-2):51-4.
11. Snijders MP, de Goeij AF, Koudstaal J, Thunnissen EB, de Haan J, Bosman FT. 1992. Oestrogen and progesterone receptor immunocytochemistry in human hyperplastic and neoplastic endometrium. *J Pathol* 166(2):171-7
12. Speroff L, Fritz MA. 2005. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
13. Harper MJ. 1992. The implantation window. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 6(2):351-71
14. Lopata A. 1996. Blastocyst-endometrial interaction: an appraisal of some old and new ideas. *Mol Hum Reprod* 2(7):519-25

15. Giudice LC: Application of functional genomics to primate endometrium: insights into biological processes. *Reprod Biol Endocrinol* 4 Suppl 1:S4, 2006
16. Aghajanova L, Simón C, Horcajadas JA. 2008b. Are favorite molecules of endometrial receptivity still in favor? *Expert Review of Obstetrics & Gynecology* 3(4):487- 501
17. Giudice LC. 1999. Potential biochemical markers of uterine receptivity. *Hum Reprod* 14 Suppl 2:3-16.
18. Stavreus-Evers A, Simon C, Critchley HO, Gomez R, Saunders PT, Cha JY, Dey SK, Macklon NS. 2011. Molecular and Clinical Perspectives on Endometrial Receptivity.
19. Wang H, Dey SK. 2006. Roadmap to embryo implantation: clues from mouse models. *Nat Rev Genet* 7(3):185-99.
20. Horcajadas JA, Pellicer A, Simon C. 2007. Wide genomic analysis of human endometrial receptivity: new times, new opportunities. *Hum Reprod Update* 13(1):77-86.
21. Nikas G. 1999. Pinopodes as markers of endometrial receptivity in clinical practice. *Hum Reprod* 14 Suppl 2:99-106.
22. Martel D, Monier MN, Roche D, Psychoyos A. 1991. Hormonal dependence of pinopode formation at the uterine luminal surface. *Hum Reprod* 6(4):597-603.
23. Nikas G, Develioglou OH, Toner JP, Jones HW, Jr.: Endometrial pinopodes indicate a shift in the window of receptivity in IVF cycles. *Hum Reprod* 14:787-792, 1999
24. Achache H, Revel A. 2006. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Hum Reprod Update* 12(6):731-46.
25. Aghajanova L, Hamilton AE, Giudice LC. 2008a. Uterine receptivity to human embryonic implantation: histology, biomarkers, and transcriptomics. *Semin Cell Dev Biol* 19(2):204-11
26. Bentin-Ley U, Sjogren A, Nilsson L, Hamberger L, Larsen JF, Horn T. 1999. Presence of uterine pinopodes at the embryo-endometrial interface during human implantation in vitro. *Hum Reprod* 14(2):515-20.
27. Stavreus-Evers A, Nikas G, Sahlin L, Eriksson H, Landgren BM. 2001. Formation of pinopodes in human endometrium is associated with the concentrations of progesterone and progesterone receptors. *Fertil Steril* 76(4):782-91.
28. Nardo LG, Nikas G, Makrigiannakis A, Sinatra F, Nardo F. 2003b. Synchronous expression of pinopodes and alpha v beta 3 and alpha 4 beta 1 integrins in the endometrial surface epithelium of normally menstruating women during the implantation window. *J Reprod Med* 48(5):355-61.
29. Lessey BA. 2003. Two pathways of progesterone action in the human endometrium: implications for implantation and contraception. *Steroids* 68(10-13):809-15.

30. Stavreus-Evers A, Mandelin E, Koistinen R, Aghajanova L, Hovatta O, Seppala M. 2006. Glycodelin is present in pinopodes of receptive-phase human endometrium and is associated with down-regulation of progesterone receptor B. *Fertil Steril* 85(6):1803-11.
31. Stavreus-Evers A, Nikas G, Sahlin L, Eriksson H, Landgren BM. 2001. Formation of pinopodes in human endometrium is associated with the concentrations of progesterone and progesterone receptors. *Fertil Steril* 76(4):782-91.
32. Sharkey AM, Smith SK. 2003. The endometrium as a cause of implantation failure. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 17(2):289-307.
33. Tabibzadeh S, Babaknia A: The signals and molecular pathways involved in implantation, a symbiotic interaction between blastocyst and endometrium involving adhesion and tissue invasion. *Hum Reprod* 10:1579-1602, 1995
34. Vinatier D, Monnier JC: [The fetal-maternal interface. Description of its elements from an immunologic perspective]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 19:691-700, 1990
35. Burrows TD, King A, Loke YW: Trophoblast migration during human placental implantation. *Hum Reprod Update* 2:307-321, 1996
36. Schatz F, Aigner S, Papp C, Toth-Pal E, Hausknecht V, Lockwood CJ: Plasminogen activator activity during decidualization of human endometrial stromal cells is regulated by plasminogen activator inhibitor 1. *J Clin Endocrinol Metab* 80:2504-2510, 1995
37. Paria BC, Reese J, Das SK, Dey SK: Deciphering the cross-talk of implantation: advances and challenges. *Science* 296:2185-2188, 2002
38. Makrigiannakis A, Minas V, Kalantaridou SN, Nikas G, Chrousos GP: Hormonal and cytokine regulation of early implantation. *Trends Endocrinol Metab* 17:178-185, 2006
39. Croxatto HB. 2002. Physiology of gamete and embryo transport through the fallopian tube. *Reprod Biomed Online* 4(2):160-9.
40. Duranthon V, Watson AJ, Lonergan P. 2008. Preimplantation embryo programming: transcription, epigenetics, and culture environment. *Reproduction* 135(2):141-50.
41. Bell CE, Calder MD, Watson AJ. 2008. Genomic RNA profiling and the programme controlling preimplantation mammalian development. *Mol Hum Reprod* 14(12):691-701.
42. Hamatani T, Carter MG, Sharov AA, Ko MS. 2004. Dynamics of global gene expression changes during mouse preimplantation development. *Dev Cell* 6(1):117-31.
43. Meseguer M, Aplin JD, Caballero-Campo P, O'Connor JE, Martin JC, Remohi J, Pellicer A, Simon C. 2001. Human endometrial mucin MUC1 is up-regulated by progesterone and down-regulated in vitro by the human blastocyst. *Biol Reprod* 64(2):590-601.

44. Chen HW, Chen JJ, Yu SL, Li HN, Yang PC, Su CM, Au HK, Chang CW, Chien LW, Chen CS and others. 2005. Transcriptome analysis in blastocyst hatching by cDNA microarray. *Hum Reprod* 20(9):2492-501.
45. Merviel P, Evain-Brion D, Challier JC, Salat-Baroux J, Uzan S. 2001. The molecular basis of embryo implantation in humans. *Zentralbl Gynakol* 123(6):328-39.
46. Loke YW, King A, Burrows TD. 1995. Decidua in human implantation. *Hum Reprod* 10 Suppl 2:14-21.
47. Croxatto HB. 2002. Physiology of gamete and embryo transport through the fallopian tube. *Reprod Biomed Online* 4(2):160-9.
48. Aplin JD, Kimber SJ. 2004. Trophoblast-uterine interactions at implantation. *Reprod Biol Endocrinol* 2:48.
49. Enders AC, Schlafke S, Hendrickx AG. 1986. Differentiation of the embryonic disc, amnion, and yolk sac in the rhesus monkey. *Am J Anat* 177(2):161-85.
50. Teklenburg G, Salker M, Molokhia M, Lavery S, Trew G, Aojanepong T, Mardon HJ, Lokugamage AU, Rai R, Landles C and others. 2010b. Natural selection of human embryos: decidualizing endometrial stromal cells serve as sensors of embryo quality upon implantation. *PLoS One* 5(4):e10258.
51. Teklenburg G, Salker M, Heijnen C, Macklon NS, Brosens JJ. 2010a. The molecular basis of recurrent pregnancy loss: impaired natural embryo selection. *Mol Hum Reprod* 16(12):886-95.
52. Carson DD, Bagchi I, Dey SK, Enders AC, Fazleabas AT, Lessey BA, Yoshinaga K. 2000. Embryo implantation. *Dev Biol* 223(2):217-37.
53. Teklenburg G, Macklon NS. 2009. Review: in vitro models for the study of early human embryo-endometrium interactions. *Reprod Sci* 16(9):811-8.
54. Haouzi D, Dechaud H, Assou S, Monzo C, de Vos J, Hamamah S. 2011. Transcriptome analysis reveals dialogues between human trophectoderm and endometrial cells during the implantation period. *Hum Reprod*.
55. Aghajanova L, Hamilton AE, Giudice LC: Uterine receptivity to human embryonic implantation: histology, biomarkers, and transcriptomics. *Semin Cell Dev Biol* 19:204-211, 2008
56. Kao LC, Tulac S, Lobo S, Imani B, Yang JP, Germeyer A, Osteen K, Taylor RN, Lessey BA, Giudice LC: Global gene profiling in human endometrium during the window of implantation. *Endocrinology* 143:2119-2138, 2002
57. Strowitzki T, Germeyer A, Popovici R, von Wolff M: The human endometrium as a fertility-determining factor. *Hum Reprod Update* 12:617-630, 2006

58. Lee J, Oh J, Choi E, Park I, Han C, Kim do H, Choi BC, Kim JW, Cho C: Differentially expressed genes implicated in unexplained recurrent spontaneous abortion. *Int J Biochem Cell Biol* 39:2265-2277, 2007
59. Han SW, Lei ZM, Rao CV: Treatment of human endometrial stromal cells with chorionic gonadotropin promotes their morphological and functional differentiation into decidua. *Mol Cell Endocrinol* 147:7-16, 1999
60. Bonduelle ML, Dodd R, Liebaers I, Van Steirteghem A, Williamson R, Akhurst R: Chorionic gonadotrophin-beta mRNA, a trophoblast marker, is expressed in human 8-cell embryos derived from tripronucleate zygotes. *Hum Reprod* 3:909-914, 1988
61. Lopata A, Hay DL: The surplus human embryo: its potential for growth, blastulation, hatching, and human chorionic gonadotropin production in culture. *Fertil Steril* 51:984- 991, 1989
62. Stewart DR, Overstreet JW, Nakajima ST, Lasley BL: Enhanced ovarian steroid secretion before implantation in early human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 76:1470-1476, 1993
63. Stevens VC: Potential control of fertility in women by immunization with HCG. *Res Reprod* 7:1-2, 1975
64. Hausermann HM, Donnelly KM, Bell SC, Verhage HG, Fazleabas AT: Regulation of the glycosylated beta-lactoglobulin homolog, glycodelin [placental protein 14:(PP14)] in the baboon (*Papio anubis*) uterus. *J Clin Endocrinol Metab* 83:1226-1233, 1998
65. Kim JJ, Jaffe RC, Fazleabas AT: Blastocyst invasion and the stromal response in primates. *Hum Reprod* 14 Suppl 2:45-55, 1999
66. Licht P, Russu V, Wildt L: On the role of human chorionic gonadotropin (hCG) in the embryo-endometrial microenvironment: implications for differentiation and implantation. *Semin Reprod Med* 19:37-47, 2001
67. Yagel S, Geva TE, Solomon H, Shimonovitz S, Reich R, Finci-Yeheskel Z, Mayer M, Milwidsky A: High levels of human chorionic gonadotropin retard first trimester trophoblast invasion in vitro by decreasing urokinase plasminogen activator and collagenase activities. *J Clin Endocrinol Metab* 77:1506-1511, 1993
68. Das SK, Wang XN, Paria BC, Damm D, Abraham JA, Klagsbrun M, Andrews GK, Dey SK: Heparin-binding EGF-like growth factor gene is induced in the mouse uterus temporally by the blastocyst solely at the site of its apposition: a possible ligand for interaction with blastocyst EGF-receptor in implantation. *Development* 120:1071-1083, 1994.
69. Hemmings R, Langlais J, Falcone T, Granger L, Miron P, Guyda H: Human embryos produce transforming growth factors alpha activity and insulin-like growth factors II. *Fertil Steril* 58:101-104, 1992

70. Sueoka K, Dharmarajan AM, Miyazaki T, Atlas SJ, Wallach EE: Platelet activating factor-induced early pregnancy factor activity from the perfused rabbit ovary and oviduct. *Am J Obstet Gynecol* 159:1580-1584, 1988.
71. Makrigiannakis A, Minas V, Kalantaridou SN, Nikas G, Chrousos GP: Hormonal and cytokine regulation of early implantation. *Trends Endocrinol Metab* 17:178-185, 2006.
72. van der Weiden RM, Helmerhorst FM, Keirse MJ: Influence of prostaglandins and platelet activating factor on implantation. *Hum Reprod* 6:436-442, 1991
73. Holmes PV, Sjogren A, Hamberger L: Prostaglandin-E2 released by pre-implantation human conceptuses. *J Reprod Immunol* 17:79-86, 1990
74. Keys JL, Kennedy TG: Effect of indomethacin and prostaglandin E2 on structural differentiation of rat endometrium during artificially induced decidualization. *Am J Anat* 188:148-162, 1990
75. Meseguer M, Aplin JD, Caballero-Campo P, O'Connor JE, Martin JC, Remohi J, Pellicer A, Simon C: Human endometrial mucin MUC1 is up-regulated by progesterone and down-regulated in vitro by the human blastocyst. *Biol Reprod* 64:590-601, 2001
76. Simon C, Gimeno MJ, Mercader A, O'Connor JE, Remohi J, Polan ML, Pellicer A: Embryonic regulation of integrins beta 3, alpha 4, and alpha 1 in human endometrial epithelial cells in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 82:2607-2616, 1997
77. Simon C, Gimeno MJ, Mercader A, Frances A, Garcia Velasco J, Remohi J, Polan ML, Pellicer A: Cytokines-adhesion molecules-invasive proteinases. The missing paracrine/autocrine link in embryonic implantation? *Mol Hum Reprod* 2:405-424, 1996
78. Cullinan EB, Abbondanzo SJ, Anderson PS, Pollard JW, Lessey BA, Stewart CL: Leukemia inhibitory factor (LIF) and LIF receptor expression in human endometrium suggests a potential autocrine/paracrine function in regulating embryo implantation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93:3115-3120, 1996
79. Lindhard A, Bentin-Ley U, Ravn V, Islin H, Hviid T, Rex S, Bangsboll S, Sorensen S: Biochemical evaluation of endometrial function at the time of implantation. *Fertil Steril* 78:221-233, 2002
80. Clark DA, Slapsys R, Croy BA, Krcek J, Rossant J: Local active suppression by suppressor cells in the decidua: a review. *Am J Reprod Immunol* 5:78-83, 1984
81. Loke YW, King A: Recent developments in the human maternal-fetal immune interaction. *Curr Opin Immunol* 3:762-766, 1991.
82. Burrows TD, King A, Loke YW: Trophoblast migration during human placental implantation. *Hum Reprod Update* 2:307-321, 1996

83. Lessey BA, Castelbaum AJ, Buck CA, Lei Y, Yowell CW, Sun J: Further characterization of endometrial integrins during the menstrual cycle and in pregnancy. *Fertil Steril* 62:497-506, 1994
84. Sutherland AE, Calarco PG, Damsky CH: Developmental regulation of integrin expression at the time of implantation in the mouse embryo. *Development* 119:1175-1186, 1993.
85. Vacca RA, Marra E, Loverro G, Maiorano E, Napoli A, Lovecchio M, Selvaggi L, Perlino E: Differential expression of beta 1c integrin messenger ribonucleic acid and protein levels in human endometrium and decidua during the menstrual cycle and pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 88:720-729, 2003
86. Hamilton GS, Lysiak JJ, Han VK, Lala PK: Autocrine-paracrine regulation of human trophoblast invasiveness by insulin-like growth factor (IGF)-II and IGF-binding protein (IGFBP)-1. *Exp Cell Res* 244:147-156, 1998
87. Gleeson LM, Chakraborty C, McKinnon T, Lala PK: Insulin-like growth factor binding protein 1 stimulates human trophoblast migration by signaling through alpha 5 beta 1 integrin via mitogen-activated protein Kinase pathway. *J Clin Endocrinol Metab* 86:2484-2493, 2001
88. Klentzeris LD, Bulmer JN, Trejdosiewicz LK, Morrison L, Cooke ID: Beta-1 integrin cell adhesion molecules in the endometrium of fertile and infertile women. *Hum Reprod* 8:1223-1230, 1993
89. Church HJ, Vicovac LM, Williams JD, Hey NA, Aplin JD: Laminins 2 and 4 are expressed by human decidual cells. *Lab Invest* 74:21-32, 1996
90. Fujiwara H, Yoshioka S, Tatsumi K, Kosaka K, Satoh Y, Nishioka Y, Egawa M, Higuchi T, Fujii S: Human endometrial epithelial cells express ephrin A1: possible interaction between human blastocysts and endometrium via Eph-ephrin system. *J Clin Endocrinol Metab* 87:5801-5807, 2002
91. Sobel JS, Nebel L: Changes in concanavalin A agglutinability during development of the inner cell mass and trophoblast of mouse blastocysts in vitro. *J Reprod Fertil* 52:239- 248, 1978
92. Queenan JT, Jr., Kao LC, Arboleda CE, Ulloa-Aguirre A, Golos TG, Cines DB, Strauss JF, 3rd: Regulation of urokinase-type plasminogen activator production by cultured human cytotrophoblasts. *J Biol Chem* 262:10903-10906, 1987
93. Moll UM, Lane BL: Proteolytic activity of first trimester human placenta: localization of interstitial collagenase in villous and extravillous trophoblast. *Histochemistry* 94:555- 560, 1990

94. Roldan AL, Cubellis MV, Masucci MT, Behrendt N, Lund LR, Dano K, Appella E, Blasi F: Cloning and expression of the receptor for human urokinase plasminogen activator, a central molecule in cell surface, plasmin dependent proteolysis. *EMBO J* 9:467- 474, 1990
95. Raga F, Casan EM, Wen Y, Huang HY, Bonilla-Musoles F, Polan ML: Independent regulation of matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1), and TIMP-3 in human endometrial stromal cells by gonadotropin-releasing hormone: implications in early human implantation. *J Clin Endocrinol Metab* 84:636-642, 1999
96. Paulson RJ, Sauer MV, Lobo RA: Embryo implantation after human in vitro fertilization: importance of endometrial receptivity. *Fertil Steril* 53:870-874, 1990
97. Lessey BA: Adhesion molecules and implantation. *J Reprod Immunol* 55:101-112, 2002
98. Simon C, Martin JC & Pellicer A 2000 Paracrine regulators of implantation. *Baillie`re’s Clinical Obstetrics and Gynaecology* 14 815–826.
99. Guzeloglu-Kayisli O, Kayisli UA & Taylor HS 2009 The role of growth factors and cytokines during implantation: endocrine and paracrine interactions. *Seminars in Reproductive Medicine* 27 62–79. (doi:10.1055/ s-0028-1108011
100. Gaye Erten İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Bağışıklık Sistemi ve Yetersizlikleri Sempozyum Dizisi No: 80 • 6-7 Mayıs 2013; s. 55 – 62 .
101. Ghosh D & Sengupta J 1998 Recent development in endocrinology and paracrinology of blastocyst implantation in the primate. *Human Reproduction Update* 4 153–168.
102. von Wolff M, Classen-Linke I, Heid D, Krusche CA, Beier-Hellwig K, Karl C & Bier HM 1999 Tumor necrosis factor - alpha (TNF-alpha) in human endometrium and uterine secretion: an evaluation by immunohistochemistry, ELISA and semiquantitative RT-PCR. *Molecular Human Reproduction* 5 146–152.
103. Hill JA, Haimovici F & Anderson DJ 1987 Products of activated lymphocytes and macrophages inhibit mouse embryo development in vitro. *Journal of Immunology* 139 2250–2254.
104. Lachapelle MH, Miron P, Hemmings R, Falcone T, Granger L, Bourque J & Langlais J 1993 Embryonic resistance to tumor necrosis factor-alpha mediated cytotoxicity: novel mechanism underlying maternal immunological tolerance to the fetal allograft. *Human Reproduction* 8 1032–1038.
105. PGL Lalitkumar, J Sengupta and D Ghosh Endometrial tumor necrosis factor a (TNF α) is a likely mediator of early luteal phase mifepristone-mediated negative effector action on the preimplantation embryo *Reproduction* (2005) 129 323–335.

106. Yan W, Sheng N, Seto M, Morser J, Wu Q. Corin, a mosaic transmembrane serine protease encoded by a novel cDNA from human heart. *J Biol Chem* 1999;274:14926-35.
107. Knappe S, Wu F, Masikat MR, Morser J, Wu Q. Functional analysis of the transmembrane domain and activation cleavage of human corin: design and characterization of a soluble corin. *J Biol Chem* 2003;278:52363-70.
108. Antalis TM, Bugge TH, Wu Q. Membrane-anchored serine proteases in health and disease. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2011;99:1-50.
109. Wu Q. Type II transmembrane serine proteases. *Curr Top Dev Biol* 2003;54:167-206.
110. Gladysheva IP, Robinson BR, Houg AK, Kovats T, King SM. Corin is coexpressed with pro-ANP and localized on the cardiomyocyte surface in both zymogen and catalytically active forms. *J Mol Cell Cardiol* 2008;44:131-42.
111. Wu F, Yan W, Pan J, Morser J, Wu Q. Processing of pro-atrial natriuretic peptide by corin in cardiac myocytes. *J Biol Chem* 2002;277:16900-5.
112. Gladysheva IP, King SM, Houg AK. N-glycosylation modulates the cell surface expression and catalytic activity of corin. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;373:130-5.
113. Qi X, Jiang J, Zhu M, Wu Q. Human corin isoforms with different cytoplasmic tails that alter cell surface targeting. *J Biol Chem* 2011;286:20963-9.
114. Jiang J, Wu S, Wang W, Chen S, Peng J, Zhang X, et al. Ectodomain shedding and autocleavage of the cardiac membrane protease corin. *J Biol Chem* 2011; 286:10066-72.
115. Wu Q, Xu-Cai YO, Chen S, Wang W. Corin: new insights into the natriuretic peptide system. *Kidney Int* 2009;75:142-6.
116. Zhou Y, Jiang J, Cui Y, Wu Q. Corin, atrial natriuretic peptide and hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1071-3.
117. McGrath MF, de Bold ML, de Bold AJ. The endocrine function of the heart. *Trends Endocrinol Metab* 2005;16:469-77.
118. Potter LR, Abbey-Hosch S, Dickey DM. Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions. *Endocr Rev* 2006;27:47-72.
119. Chusho H, Tamura N, Ogawa Y, Yasoda A, Suda M, Miyazawa T, et al. Dwarfism and early death in mice lacking C-type natriuretic peptide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:4016-21.

120. Suga S, Nakao K, Itoh H, Komatsu Y, Ogawa Y, Hama N, et al. Endothelial production of C-type natriuretic peptide and its marked augmentation by transforming growth factor-beta. Possible existence of "vascular natriuretic peptide system". *J Clin Invest* 1992;90:1145-9.
121. Wu Q. The serine protease corin in cardiovascular biology and disease. *Front Biosci* 2007;12:4179-90.
122. Yan W, Wu F, Morser J, Wu Q. Corin, a transmembrane cardiac serine protease, acts as a pro-atrial natriuretic peptide-converting enzyme. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:8525-9.
123. Chan JC, Knudson O, Wu F, Morser J, Dole WP, Wu Q. Hypertension in mice lacking the proatrial natriuretic peptide convertase corin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:785-90.
124. Wang W, Shen J, Cui Y, Jiang J, Chen S, Peng J, et al. Impaired sodium excretion and salt-sensitive hypertension in corin-deficient mice. *Kidney Int* 2012;82:26-33.
125. Buckley CL, Stokes AJ. Corin-deficient W-sh mice poorly tolerate increased cardiac afterload. *Regul Pept* 2011;172:44-50.
126. Wang W, Cui Y, Shen J, Jiang J, Chen S, Peng J, et al. Salt-sensitive hypertension and cardiac hypertrophy in transgenic mice expressing a corin variant identified in blacks. *Hypertension* 2012;60:1352-8.
127. John SW, Krege JH, Oliver PM, Hagaman JR, Hodgins JB, Pang SC, et al. Genetic decreases in atrial natriuretic peptide and salt-sensitive hypertension. *Science* 1995;267:679-81.
128. Melo LG, Veress AT, Chong CK, Pang SC, Flynn TG, Sonnenberg H. Salt-sensitive hypertension in ANP knockout mice: potential role of abnormal plasma renin activity. *Am J Physiol* 1998;274:R255-61.
129. Dries DL, Victor RG, Rame JE, Cooper RS, Wu X, Zhu X, et al. Corin gene minor allele defined by 2 missense mutations is common in blacks and associated with high blood pressure and hypertension. *Circulation* 2005;112:2403-10.
130. Rame JE, Drazner MH, Post W, Peshock R, Lima J, Cooper RS, et al. Corin I555(P568) allele is associated with enhanced cardiac hypertrophic response to increased systemic afterload. *Hypertension* 2007;49:857-64.
131. Wang W, Liao X, Fukuda K, Knappe S, Wu F, Dries DL, et al. Corin variant associated with hypertension and cardiac hypertrophy exhibits impaired zymogen activation and natriuretic peptide processing activity. *Circ Res* 2008;103:502-8.
132. Dong N, Chen S, Yang J, He L, Liu P, Zhen D, et al. Plasma soluble corin in patients with heart failure. *Circ Heart Fail* 2010;3:207-11.
133. Ibebuogu UN, Gladysheva IP, Houg AK, Reed GL. Decompensated heart failure is associated with reduced corin levels and decreased cleavage of proatrial natriuretic peptide. *Circ Heart Fail* 2011;4:114-20.

134. Rame JE, Tam SW, McNamara D, Worcel M, Sabolinski ML, Wu AH, et al. Dysfunctional corin I555(P568) allele is associated with impaired brain natriuretic peptide processing and adverse outcomes in blacks with systolic heart failure: results from the genetic risk assessment in heart failure substudy. *Circ Heart Fail* 2009;2:541-8.
135. Semenov AG, Tamm NN, Seferian KR, Postnikov AB, Karpova NS, Serebryanaya DV, et al. Processing of pro-B-type natriuretic peptide: furin and corin as candidate convertases. *Clin Chem* 2010;56:1166-76.
136. Semenov AG, Seferian KR. Biochemistry of the human B-type natriuretic peptide precursor and molecular aspects of its processing. *Clin Chim Acta* 2011;412:850-60.
137. Wu C, Wu F, Pan J, Morser J, Wu Q. Furin-mediated processing of pro-C-type natriuretic peptide. *J Biol Chem* 2003;278:25847-52.
138. Hooper JD, Scarman AL, Clarke BE, Normyle JF, Antalis TM. Localization of the mosaic transmembrane serine protease corin to heart myocytes. *Eur J Biochem* 2000;267:6931-7.
139. Polzin D, Kaminski HJ, Kastner C, Wang W, Kramer S, Gambaryan S, et al. Decreased renal corin expression contributes to sodium retention in proteinuric kidney diseases. *Kidney Int* 2010;78:650-9.
140. Chung S, Moon JI, Leung A, Aldrich D, Lukianov S, Kitayama Y, et al. ES cell-derived renewable and functional midbrain dopaminergic progenitors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:9703-8.
141. Ono Y, Nakatani T, Sakamoto Y, Mizuhara E, Minaki Y, Kumai M, et al. Differences in neurogenic potential in floor plate cells along an anteroposterior location: midbrain dopaminergic neurons originate from mesencephalic floor plate cells. *Development* 2007;134:3213-25.
142. Enshell-Seijffers D, Lindon C, Morgan BA. The serine protease Corin is a novel modifier of the Agouti pathway. *Development* 2008;135:217-25.
143. Cui Y, Wang W, Dong N, Lou J, Srinivasan DK, Cheng W, et al. Role of corin in trophoblast invasion and uterine spiral artery remodelling in pregnancy. *Nature* 2012;484:246e50.
144. Soloff MS, Jeng YJ, Izbán MG, Sinha M, Luxon BA, Stamnes SJ, et al. Effects of progesterone treatment on expression of genes involved in uterine quiescence. *Reprod Sci* 2011;18:781-97.
145. Wu Q, Sheehan JP, Tsiang M, Lentz SR, Birktoft JJ, Sadler JE. Single amino acid substitutions dissociate fibrinogen-clotting and thrombomodulin-binding activities of human thrombin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88:6775-9.

146. Cameron VA, Aitken GD, Ellmers LJ, Kennedy MA, Espiner EA. The sites of gene expression of atrial, brain, and C-type natriuretic peptides in mouse fetal development: temporal changes in embryos and placenta. *Endocrinology* 1996;137:817-24.
147. Reis AM, Jankowski M, Mukaddam-Daher S, Tremblay J, Dam TV, Gutkowska J. Regulation of the natriuretic peptide system in rat uterus during the estrous cycle. *J Endocrinol* 1997;153:345-55.
148. Cootauco AC, Murphy JD, Maleski J, Blakemore KJ, Slodzinski MK. Atrial natriuretic peptide production and natriuretic peptide receptors in the human uterus and their effect on myometrial relaxation. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(429):e421-426.
149. Vaillancourt P, Omer S, Deng XF, Mulay S, Varma DR. Differential effects of rat pregnancy on uterine and lung atrial natriuretic factor receptors. *Am J Physiol* 1998;274:E52-6.
150. Bek T, Ottesen B, Fahrenkrug J. The effect of galanin, CGRP and ANP on spontaneous smooth muscle activity of rat uterus. *Peptides* 1988;9:497-500.
151. Poulsen H, Sjoberg NO, Stjernquist M, Zia E. Atrial natriuretic peptide antagonizes the contractile effect of angiotensin II in the human uterine artery. *Hum Reprod* 1994;9:1939-43.
152. Red-Horse K, Zhou Y, Genbacev O, Prakobphol A, Foulk R, McMaster M, et al. Trophoblast differentiation during embryo implantation and formation of the maternal-fetal interface. *J Clin Invest* 2004;114:744-54.
153. Burton GJ, Jauniaux E. Placental oxidative stress: from miscarriage to preeclampsia. *J Soc Gynecol Investig* 2004;11:342-52.
154. Wang Y, Lewis DF, Alexander JS, Granger DN. Endothelial barrier function in preeclampsia. *Front Biosci* 2007;12:2412-24.
155. Hutchinson HG, Trindade PT, Cunanan DB, Wu CF, Pratt RE. Mechanisms of natriuretic-peptide-induced growth inhibition of vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Res* 1997;35:158-67.
156. Itoh H, Pratt RE, Dzau VJ. Atrial natriuretic polypeptide inhibits hypertrophy of vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1990;86:1690-7.
157. Itoh H, Pratt RE, Ohno M, Dzau VJ. Atrial natriuretic polypeptide as a novel antigrowth factor of endothelial cells. *Hypertension* 1992;19:758-61.
158. Lara-Castillo N, Zandi S, Nakao S, Ito Y, Noda K, She H, et al. Atrial natriuretic peptide reduces vascular leakage and choroidal neovascularization. *Am J Pathol* 2009;175:2343-50.
159. Kuhn M, Volker K, Schwarz K, Carbajo-Lozoya J, Flogel U, Jacoby C, et al. The natriuretic peptide/guanylyl cyclase system functions as a stressresponsive regulator of angiogenesis in mice. *J Clin Invest* 2009;119: 2019-30.

160. Tokudome T, Kishimoto I, Yamahara K, Osaki T, Minamino N, Horio T, et al. Impaired recovery of blood flow after hind-limb ischemia in mice lacking guanylyl cyclase-A, a receptor for atrial and brain natriuretic peptides. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:1516-21.
161. Yamahara K, Itoh H, Chun TH, Ogawa Y, Yamashita J, Sawada N, et al. Significance and therapeutic potential of the natriuretic peptides/cGMP/ cGMP-dependent protein kinase pathway in vascular regeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:3404-9.
162. Davison RL, Hoffmann DS, Butz GM, Aldape G, Schlager G, Merrill DC, et al. Discovery of a spontaneous genetic mouse model of preeclampsia. *Hypertension* 2002;39:337-42.
163. Podjarny E, Losonczy G, Baylis C. Animal models of preeclampsia. *Semin Nephrol* 2004;24:596-606.
164. Carter AM, Enders AC, Jones CJ, Mess A, Pfarrer C, Pijnenborg R, et al. Comparative placentation and animal models: patterns of trophoblast invasion e a workshop report. *Placenta* 2006;27(Suppl. A):S30-3.
165. Georgiades P, Ferguson-Smith AC, Burton GJ. Comparative developmental anatomy of the murine and human definitive placentae. *Placenta* 2002;23:3-19.
166. Lain KY, Roberts JM. Contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia. *Jama* 2002;287:3183-6.
167. Dong N, Chen S, Wang W, Zhou Y, Wu Q. Corin in clinical laboratory diagnostics. *Clin Chim Acta* 2012;413:378-83.
168. Peleg A, Jaffe AS, Hasin Y. Enzyme-linked immunoabsorbent assay for detection of human serine protease corin in blood. *Clin Chim Acta* 2009;409:85-9.
169. Zaki MA, El-Banawy SE-DS, El-Gammal HH. Plasma soluble corin and Nterminal pro-atrial natriuretic peptide levels in pregnancy induced hypertension. *Pregnancy Hypertens* 2012;2:48-52.
170. Tran KL, Lu X, Lei M, Feng Q, Wu Q. Upregulation of corin gene expression in hypertrophic cardiomyocytes and failing myocardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;287:H1625-31.
171. Chen S, Sen S, Young D, Wang W, Moravec CS, Wu Q. Protease corin expression and activity in failing hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010;299:H1687-92.
172. Chapman AB, Abraham WT, Zamudio S, Coffin C, Merouani A, Young D, et al. Temporal relationships between hormonal and hemodynamic changes in early human pregnancy. *Kidney Int* 1998;54:2056-63.
173. Tihtonen KM, Koobi T, Vuolteenaho O, Huhtala HS, Uotila JT. Natriuretic peptides and hemodynamics in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196(328):e321-327.

174. Pan J, Hinzmam B, Yan W, Wu F, Morser J, Wu Q. Genomic structures of the human and murine corin genes and functional GATA elements in their promoters. *J Biol Chem* 2002;277:38390-8.
175. Knappe S, Wu F, Madlansacay MR, Wu Q. Identification of domain structures in the propeptide of corin essential for the processing of proatrial natriuretic peptide. *J Biol Chem* 2004;279:34464-71.
176. Kaitu'u-Lino TJ1, Ye L, Tuohey L, Dimitriadis E, Bulmer J, Rogers P, Menkhorst E, Van Sinderen M, Girling JE, Hannan N, Tong S. Corin, an enzyme with a putative role in spiral artery remodeling, is up-regulated in late secretory endometrium and first trimester decidua. *Hum Reprod.* 2013;28:1172-80.
177. Meisner M. Procalcitonin-a new, innovative infection parameter biochemical and clinical aspects. 3. revised and expanded edition. Thieme, Stuttgart, New York, 2000.
178. Oczenski W, Fitzgerald R:D and Scwarz S. Procalcitonin: a new parameter for the diagnosis of bacterial infection in the peri-operative perion. *European Journal of Anesthesiology* 1998; 15: 202-09.
179. Gandrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dic J* . 2000; 19:679-688.
180. Ding Y. Q, Zhu, L. J, Bagchi, M. K, and Bagchi, I. C. Progesterone stimulates calcitonin gene expression in the uterus during implantation. *Endocrinology* 1994; 135: 2265-2274.
181. Meisner M. Procalcitonin: A new and innovative parameter in diagnosis of infection. *Brahms Diagnostica*. Berlin 1996;162-183
182. Ghillani PP, Matte P, Troalen F, et al. Identification and measurement of calcitonin precursors in serum of patients with malignant diseases. *Cancer Res.* 1989;49(23):6845-51.).
183. Oczenski W, Fitzgerald RD , Schwarz S. Procalcitonin:a new parameter for the diagnosis of bacterial infection in the peri-operative period. *European Journal of Anaesthesiology.* 1998; 15:202-209.
184. Maruna P, Nedelnikova K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin.
185. Ortatatlı M, Özgüven V, Şengül A. Sepsis ve ağır enfeksiyonların tanı ve takibinde yeni bir belirteç: Prokalsitonin. *Flora.* 1999; 4:151-155.
186. Monneret G, Laroche B, Bienvenu J. Procalcitonin is not produced by circulating blood cells. *Infection.* 1999; 27:34-35.
187. Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrob Agents.* 2002; 20:1-9.
188. Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem.* 2001; 38: 483-93.

189. Meisner M, Tschakowsky K, Schnabel S, Schmidt J, Katalinic AL, Schuttler J. Procalcitonin-influence of temperature, storage, anticoagulation and arterial or venous asservation of blood samples on procalcitonin concentrations. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1997; 35(8): 597-601.
190. Becker KL, Snider R, Nylén ES.:Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: Clinical utility and limitations. *Crit Care Med* 2008;36:941-952
191. Nylén E, Müller B, Becker KM, ve ark: The future diagnostic role of procalcitonin levels: The need for improved sensitivity. *Clin Infect Dis* 2003;36:823-824
192. Müller B, Christ-Crain M, Nylén ES, ve ark: Limits to the use of the procalcitonin level as a diagnostic marker. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1867-1868
193. Nylén ES, Jeng J, Jordan MH, ve ark: Late pulmonary sequela following burns: Persistence of hyperprocalcitonemia using a 1-57 amino acid N-terminal flanking peptide assay. *Respir Med* 1995;89:41-46
194. Snider RH Jr, Nylén ES, Becker KL: Procalcitonin and its component peptides in systemic inflammation: Immunochemical characterization. *J Investig Med* 1997;45:552- 560
195. Ammori BJ, Becker KL, Kite P, ve ark., Calcitonin precursors: Early markers of gut barrier dysfunction in patients with acute pancreatitis. *Pancreas* 2003;27:239-243
196. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, ve ark., Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2006;34:1996-2003
- 197.Briel M, Christ-Crain M, Young J, ve ark., Procalcitonin-guided antibiotic use versus a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care: Study protocol - 60 - for a randomized controlled trial and baseline characteristics of participating general practitioners. *BMC Fam Pract* 2005;6:34-40
198. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, ve ark., Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: A randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with Standard therapy. *Chest* 2007;131:9-19
- 199.Chua AP, Lee KH: Procalcitonin in severe acute respiratory syndrome (SARS). *J Infect* 2004;48:303-306.
200. Laifer G, Wasner M, Sendi P, ve ark.: Dynamics of serum procalcitonin in patients after major neurosurgery. *Clin Microbiol Infect Dis* 2005;11:679-681
201. Llorente E, Prieto B, Cardo L, ve ark.: Umbilical cord blood serum procalcitonin by Time-Resolved Amplified Cryptate Emission (TRACE) technology: Reference values of a potential marker of vertically transmitted neonatal sepsis. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45:1531-1535

202. Lopez Sastre JB, Perez Solis D, Roques Serradilla V, ve ark.: Procalcitonin is not sufficiently reliable to be the sole marker of neonatal sepsis of nosocomial origin. *BMC Pediatr* 2006; 6:16-23
203. Chan YL, Tseng CP, Tsay PK, ve ark.: Procalcitonin as a marker of bacterial infection in the emergency department: An observational study. *Crit Care* 2004;8:12-20
204. Simon L, Gauvin F, Amre DK, ve ark.: Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004; 39:206-217
205. Distefano G, Cured R, Betta P, ve ark.: Procalcitonin serum levels in perinatal bacterial and fungal infection of preterm infants. *Acta Pediatr* 2004; 93:216-219
206. Claeys R, Vinken S, Spapen H ve ark.: Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: Clinical and biological correlates. *Crit Care Med* 2002; 30:757-762
207. Gendrel D, Raymond J, Coste J, ve ark.: Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatr Infect Dis* 1999; 18:875-881
208. Macrina F, Tritapepe L, Pompei F, ve ark. : Procalcitonin is useful whereas C-reactive protein is not, to predict complications following coronary artery bypass surgery. *Perfusion* 2005; 20:169-175
209. Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, ve ark.: Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31:1737-1741
210. Ugarte H, Silva E, Mercan D, ve ark.: Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27:498-504
211. Thayvil S, Shenoy M, Hamaluba M, ve ark.: Is procalcitonin useful in early diagnosis of serious bacterial infections in children? *Acta Pediatr* 2005; 94:155-158.
212. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 679-88.
213. Schneider HG, Lam QT. Procalcitonin for the clinical laboratory: a review. *Pathology* 2007;39(4):383-390
214. Wanner GA, Keel M, Steckholzer U, Beier W, ve ark. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients. *Crit Care Med* 2000;28: 950–957.
215. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, ve ark. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: clusterrandomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004;363: 600–607

216. Wu F, Wu Q. Corin-mediated processing of pro-atrial natriuretic peptide in human small cell lung cancer cells. *Cancer Res* 2003;63:8318-22.
217. Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Annu* 1972;1:177-91.
218. Li Q, Wang J, Armant DR, Bagchi MK, Bagchi IC. Calcitonin down-regulates E-cadherin expression in rodent uterine epithelium during implantation. *J Biol Chem* 2002; 277: 46447-46455. 88
219. Zhu LZ, Cullinan-Bove K, Polihronis M, Bagchi MK, Bagchi IC. Calcitonin is a progesterone regulated marker which forecasts the receptive state of endometrium during implantation. *Endocrinology* 1998; 139: 3923-3934.
220. Maniaci V, Weiss S, Dauber A, ve ark.: Utility of procalcitonin to identify young febrile infants at risk of serious bacterial infections. *Acad Emerg Med* 2007;14:588-591
221. Kafetzis DA, Velissariou IM, Nikolaidis P, ve ark.: Procalcitonin a predictor of severe appendicitis in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:484-487
222. Kumar S, Zhu LZ, Polihronis M, Cameron ST, Baird DT, Schatz F ve ark. Progesterone induces calcitonin gene expression in human endometrium within the putative window of implantation. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 4443–4450.
223. Dong YL, Vegiraju S, Gangula PR, Yallampalli C. Involvement of CGRP in control of human fetoplacental vascular tone. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: 230-239.
224. Lin HY, Harris TL, Flannery MS, Aruffo A, Kaji EH, Gorn A ve ark. Expression cloning of an adenylate cyclase-coupled calcitonin receptor. *Science* 1991; 254: 1022-1024.
225. Tsatsaris V, Tarrade A, Merviel P, Garel JM, Segond N, Jullienne A ve ark. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and CGRP receptor expression at the human implantation site. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4383-4390.
226. Dong YL, Vegiraju S, Gangula PR, Kondapaka S, Wimalawansa SJ, Yallampalli C. Expression and regulation of calcitonin gene-related peptide receptor in rat placentas. *Biol Reprod* 2002; 67: 1321-1326
227. Ding Y. Q, Zhu, L. J, Bagchi, M. K, and Bagchi, I. C. Progesterone stimulates calcitonin gene expression in the uterus during implantation. *Endocrinology* 1994; 135: 2265-2274
228. Evers JL. 2002. Female subfertility. *Lancet* 360(9327):151-9.

229. Blohm F, Friden B, Milsom I. 2008. A prospective longitudinal population-based study of clinical miscarriage in an urban Swedish population. *BJOG* 115(2):176-82; discussion 183.
230. Macklon NS, Geraedts JP, Fauser BC. 2002. Conception to ongoing pregnancy: the 'black box' of early pregnancy loss. *Hum Reprod Update* 8(4):333-43
231. Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. 2007. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod* 22(6):1506-12.
232. Workshop TEC. 2002. Physiopathological determinants of human infertility. *Hum Reprod Update* 8(5):435-47.
233. Smith S, Pfeifer SM, Collins JA. 2003. Diagnosis and management of female infertility. *JAMA* 290(13):1767-70.
234. Speroff L, Marc A. Fritz, ;Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Williams & Wilkins, Baltimore. eighth Edition, güneş tip kitapçevleri 2013: 495-533.
235. Imani B, Eijkemans MJC, Velde ER, et al. Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhoeic infertility. *Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2361-2365.
236. Taylor Ann E. Polycystic Ovary Syndrome *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 877-903.
237. Barnes R, Rosenfield R L. The Polycystic Ovary Syndrome: Pathogenesis and Treatment. *Ann intern Med* 1989; 110: 386-399.
238. Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81:19-25.
239. Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19:41-7.
240. Acien P, Ouereda F, Matallin P. et al. Insulin, androgens, and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders. *Fertil Steril* 1999;72:32-40.
241. Chang RJ, Katz SE. Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:397-407.

242. Futterweit W. Polycystic Ovary Syndrome: Clinical Perspectives and Management. *Obstet Gynaecol Survey* 1999; 18: 403-413.
243. Kousta E, White DM, Cela E, et al. The prevalence of polycystic ovaries in women with infertility. *Hum Reprod* 1999;14: 2720-2723.
244. Loumaye E. The control of endogenous secretion of LH by gonadotrophinreleasing hormone agonists during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod* 1990; 5: 357-376
245. Marshall JC and Eagieson CA. Neuroendocrine aspects of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 295-323.
246. Anthill L, Ying-Oing D, Ruutiainen K et al. Clinical features and circulating gonadotropin, insulin, and androgen interactians in women with polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1991; 55:
247. Hague WM, Adams J, Algar V, et al. HLA associations in patients with polycystic ovaries and in patients with congenital adrenal hyperplasia caused by 21- hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol*-1990; 32: 407-415.
248. Ober C, Weil S, Steck T, et all. Increased risk for polycystic ovary syndrome associated With human leukocyte antigen DQAI*0501. *Am J Obsict Gynecol.* 1992; 167: 1803-1806.
249. Chang RJ. Ovorian steroid secretion in PCOS. *Seminars Reprod Endocrinology* 1984; 2: 244-246
250. Gilling-Smith C, Willis DS, Beard R\V, Franks S. Hypersecretion of androstenodione by isolated thecal celis from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1158-1165.
251. Novak's Gynecology; Berek J, Adashi EY, Hillard P. Chapter: 25, 1996; 837
252. Hugheston PE. Morphology and morphogenesis of Stein-Leventhal ovary. *Obstet Gynec Survey* 1982; 37: 59-62
253. Gonzoles F, Hatala DA, Speroff L. Basal and dynamic responses to gonadotropin releasing hormone agonist treatment in women with polycystic ovaries with high and low dehydroepiandrosterone sulphate levels. *Am J Obstet Gynec* 1991; 165: 535-541
254. Yen SSC. The PCOS. *Clinical Endoc* 1980; 12: 177-207
255. Rebor RW. Gonadotropin secretion in PCOS. *Seminars Reprod Endoc* 1984; 2: 223

256. Waldstreicher J, Santoro NF, Hail JE, Filicori M. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with PCOS; indirect evidence of partial gonadotropin desensitization. *J Clin Endoc Metab* 1988; 66: 165-169
257. Rosenfield RL, Barnes RB, Cara JF, Lucky AW. Dysregulation of cytochrome P 450 17a as the cause of PCOS. *Fertility & Sterility* 1990; 53: 785-791
258. Casper RF, Greenblatt EM. Laparoscopic ovarian cautery for induction of ovulation in women with PCOS. *Seminars Reprod Endocrinology* 1990; 8: 208-210
259. Hague WM, Honours JW, Adams J, Vescei P. Steroid responses to ACTH in women with PCOS. *Clin Endocrinology* 1989; 30: 355-365
260. Franks S. Polycystic ovarian syndrome. (Review) *European Journal Medicine* 1995; 13:853-861
261. White DM, Polson DW, Kiddy D, et ali. Induction of ovulation with low-dose gonadotropins in polycystic ovary syndrome: an analysis of 109 pregnancies in 225 women. *Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3821-3824.
262. Sagle MA, Hamilton-Fairley D, Kiddy DS, Franks S. A Comparative, randomized study of low-dose human menopausal gonadotropin and folliclestimulating hormone in woman with polycystic ovarian syndrome. *Fertil steril* 1991; 55: 56-60.
263. Ulukus M, Cakmak H, Arici A. The role of endometrium in endometriosis. *J Soc Gynecol Investig* 2006;13:467-476.
264. D'Hooghe TM, Debrock S, Hill JA, Meuleman C. Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved? *Semin Reprod Med* 2003;21:243-54.
265. Simoens S, Hummelshoj L, D'Hooghe T. Endometriosis: cost estimates and methodological perspective. *Hum Reprod Update* 2007;13:395-404.
266. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility. *Fertil Steril* 2006;86:S156-60.
267. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997;24:235-58.
268. Missmer SA, Cramer DW. The epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin.North Am* 2003;30:1-19, vii..

269. Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML, Nieman LK, Stratton P. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum.Reprod.* 2002;17:2715-24.
270. Pellicer A, Ardiles G, Neuspiller F, Remohi J, Simon C, Bonilla-Musoles F. Evaluation of the ovarian reserve in young low responders with normal basal levels of follicle-stimulating hormone using three-dimensional ultrasonography. *Fertil.Steril.* 1998;70:671-75.
271. Houston DE, Noller KL, Melton LJ, III, Selwyn BJ, Hardy RJ. Incidence of pelvic endometriosis in Rochester, Minnesota, 1970-1979. *Am J Epidemiol.* 1987;125:959-69.)
272. Pokras R, Kozak LJ, McCarthy E. Ambulatory and inpatient procedures in the United States, 1994. *Vital Health Stat.* 13 1997;1-113.
273. Olive DL, Schwartz LB. Endometriosis. *N.Engl.J Med.* 1993;328:1759-69.)
274. Cramer DW. Epidemiology of endometriosis. In: Wilson E, editor. *Endometriosis.* New York: Alan R. Liss; 1977. p. 5-22.
275. Sampson J. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of the endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927;14:422-69.
276. Watkins RE. Uterine retrodisplacements, retrograde menstruation and endometriosis. *West J Surg Obstet Gynecol* 1938;46:480-94.
277. Goodall JR. *A study of endometriosis.* Philadelphia: JB Lippincott; 1944.
278. Liu DT, Hitchcock A. Endometriosis: its association with retrograde menstruation, dysmenorrhoea and tubal pathology. *Br.J Obstet Gynaecol.*1986;93:859-62.
279. Jenkins S, Olive DL, Haney AF. Endometriosis: pathogenetic implications of the anatomic distribution. *Obstet Gynecol* 1986;67:335-38.
280. Keettel WC, Stein RJ. The viability of the cast-off menstrual endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1951;61:440-42
281. Blumenkrantz MJ, Gallagher N, Bashore RA, Tenckhoff H. Retrograde menstruation in women undergoing chronic peritoneal dialysis. *Obstet Gynecol* 1981;57:667-70.
282. Scott RB, Telinde RW. External endometriosis--the scourge of the private patient. *Ann.Surg* 1950;131:697-720.

283. D'Hooghe TM, Bambra CS, Raeymaekers BM, De J, I, Lauweryns JM, Koninckx PR. Intrapelvic injection of menstrual endometrium causes endometriosis in baboons (*Papio cynocephalus* and *Papio anubis*). *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:125-34.
284. Ridley JH, Edwards IK. Experimental endometriosis in the human. *Am J Obstet Gynecol* 1958;76:783-89.
285. Meyer R. Über den stauung der frage der adenomyosites adenomyoma in allgemeinen und adenomyonitis sarcomatosa. *Zentralbl Gynakol* 1919;36:745
286. Meyer R. Über endometrium in der tube, sowie u̇ber die hierausentstehenden wirklichen und vermantlichen folgen. *Zentralbl Gynakol* 1927;51:1482.
287. Gruenwald P. Origin of endometriosis from the mesenchyme of the coelomic walls. *Am J Obstet Gynecol* 1942;44:470..
288. Van Schil PE, Vercauteren SR, Vermeire PA, Nackaerts YH, Van Marck EA. Catamenial pneumothorax caused by thoracic endometriosis. *Ann.Thorac.Surg* 1996;62:585-86.
289. El-Mahgoub S, Yaseen S. A positive proof for the theory of coelomic metaplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1980;137:137-40.
290. Levander G, Normann P. The pathogenesis of endometriosis; an experimental study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1955;34:366-98..
291. Matsuura K, Ohtake H, Katabuchi H, Okamura H. Coelomic metaplasia theory of endometriosis: evidence from in vivo studies and an in vitro experimental model. *Gynecol Obstet Invest* 1999;47 Suppl 1:18-20.
292. Von Recklinghausen F. Adenomyomas and cystadenomas of the wall of the uterus and tube: their origin as remnants of the wolffian body. *Wien Klin Wochenschr* 1896;8:530.
293. Russell WW. Aberrant portions of the mu̇llerian duct found in an ovary: ovarian cysts of mullerian origin. *Bull John Hopkins Hospital* 1899;10:8-10.
294. Halban J. Metastatic hysteroadenosis. *Zentralbl Gynakol* 1925;7:387-91.
295. Sampson J. Heterotopic or misplaced endometrial tissue. *Am J Obstet Gynecol* 1925;10:649-64.,
296. Ridley J. The histogenesis of endometriosis: a review of facts and fancies. *Obstet Gynecol Surv* 1938;23.
297. Scott R, Novak R, Tindale R. Umbilical endometriosis and Cullen's sign: study of lymphatic transport from pelvis to umbilicus in monkeys. *Obstet Gynecol* 1958;11:556.
298. Sampson J. Metastatic or embolic endometriosis, due to menstrual dissemination of endometrial tissue into venous circulation. *Am J Pathol* 1927;3:93.

299. Javert CT. The spread of benign and malignant endometrium in the lymphatic system with a note on coexisting vascular involvement. *Am J Obstet Gynecol* 1952;64:780-806..
300. Batson O. The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastasis. *Ann Surg* 1940;112:138.
301. Jubanyik KJ, Comite F. Extrapelvic endometriosis. *Obstet Gynecol Clin.North Am* 1997;24:411-40.
302. Laparoscopic treatment of ovarian endometriomas. *Endoscopic surgery for gynecologists*. WB Saunders; 1998. p. 221-32
303. Brosens IA, Puttemans PJ, Deprest J. The endoscopic localization of endometrial implants in the ovarian chocolate cyst. *Fertil.Steril.* 1994;61:1034- 38.
304. Nezhat F, Nezhat C, Allan CJ, Metzger DA, Sears DL. Clinical and histologic classification of endometriomas. Implications for a mechanism of pathogenesis. *J Reprod.Med.* 1992;37:771-76.
305. Jain S, Dalton ME. Chocolate cysts from ovarian follicles. *Fertil.Steril.* 1999;72:852 56.
306. Fedele L, Bianchi S, Bocciolone L, Di NG, Parazzini F. Pain symptoms associated with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1992;79:767-69.
307. Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, Lesaffre E, Cornillie FJ. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil.Steril.* 1991;55:759-65.
308. Relationship between stage, site and morphological characteristics of pelvic endometriosis and pain. *Hum.Reprod.* 2001;16:2668-71.
309. Vercellini P, Trespidi L, De GO, Cortesi I, Parazzini F, Crosignani PG. Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization. *Fertil.Steril.* 1996;65:299-304.
310. Yang JZ, Yagminas A, Foster WG. Stimulating effects of 4-chlorodiphenyl ether on surgically induced endometriosis in the mouse. *Reprod.Toxicol.* 1997;11:69-75.
311. Honore GM. Extrapelvic endometriosis. *Clin.Obstet Gynecol* 1999;42:699-711.
312. Surrey E. An economically rational method of managing early-stage endometriosis. *Med.Interface* 1997;10:119-24.
313. Jansen R, Russel F. Nonpigmented endometriosis: clinical, laparoscopic and pathological definition. *Am J Obstet Gynecol* 1976;155:1154-59.
314. Propst AM, Storti K, Barbieri RL. Lateral cervical displacement is associated with endometriosis. *Fertil.Steril.* 1998;70:568-70.

315. Guerriero S, Mais V, Ajossa S, Paoletti AM, Angiolucci M, Melis GB. Transvaginal ultrasonography combined with CA-125 plasma levels in the diagnosis of endometrioma. *Fertil.Steril.* 1996;65:293-98.
316. Fedele L, Bianchi S, Portuese A, Borruto F, Dorta M. Transrectal ultrasonography in the assessment of rectovaginal endometriosis. *Obstet Gynecol* 1998;91:444-48.
317. Duleba AJ. Diagnosis of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin.North Am* 1997;24:331-46.
318. Brosens J, Timmerman D, Starzinski-Powitz A, Brosens I. Noninvasive diagnosis of endometriosis: the role of imaging and markers. *Obstet Gynecol Clin.North Am* 2003;30:95-ix..
319. Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, Wiegerinck MA, Bongers MY, van d, V et al. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. *Fertil.Steril.* 1998;70:1101-08.
320. American Fertility Society classification of endometriosis. *Fertil.Steril.* 1975;43:351-52.
321. Moen MH. Endometriosis in women at interval sterilization. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1987;66:451-54.;
322. Mahmood TA, Templeton A. Prevalence and genesis of endometriosis. *Hum.Reprod.* 1991;6:544-49.
323. Bancroft K, Vaughan Williams CA, Elstein M. Pituitary-ovarian function in women with minimal or mild endometriosis and otherwise unexplained
324. Matorras R, Rodriguez F, Perez C, Pijoan JI, Neyro JL, Rodriguez-Escudero FJ. Infertile women with and without endometriosis: a case control study of luteal phase and other infertility conditions. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1996;75:826-31., korpus luteum yetersizliğinin
325. Pittaway DE, Maxson W, Daniell J, Herbert C, Wentz AC. Luteal phase defects in infertility patients with endometriosis. *Fertil.Steril.* 1983;39:712-13.,
326. Hirschowitz JS, Soler NG, Wortsman J. The galactorrhoea-endometriosis syndrome. *Lancet* 1978;1:896-98
327. Mio Y, Toda T, Harada T, Terakawa N. Luteinized unruptured follicle in the early stages of endometriosis as a cause of unexplained infertility. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:271-73.
328. Wheeler JM, Johnston BM, Malinak LR. The relationship of endometriosis to spontaneous abortion. *Fertil.Steril.* 1983;39:656-60
329. Oak MK, Chantler EN, Williams CA, Elstein M. Sperm survival studies in peritoneal fluid from infertile women with endometriosis and unexplained infertility. *Clin.Reprod.Fertil.* 1985;3:297-303.

330. Coddington CC, Oehninger S, Cunningham DS, Hansen K, Sueldo CE, Hodgen GD. Peritoneal fluid from patients with endometriosis decreases sperm binding to the zona pellucida in the hemizona assay: a preliminary report. *Fertil.Steril.* 1992;57:783-86.
331. Al-Azemi M, Bernal AL, Steele J, Gramsbergen I, Barlow D, Kennedy S. Ovarian response to repeated controlled stimulation in in-vitro fertilization cycles in patients with ovarian endometriosis. *Hum.Reprod* 2000;15:72-75.
332. Yanushpolsky EH, Best CL, Jackson KV, Clarke RN, Barbieri RL, Hornstein MD. Effects of endometriomas on oocyte quality, embryo quality, and pregnancy rates in in vitro fertilization cycles: a prospective, case-controlled study. *J Assist.Reprod Genet.* 1998;15:193-97.
333. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis:1996. *Fertil.Steril.* 1997;67:817-21.
334. Evers JL, Dunselman GA, Land JA, Bouckaert PX. Is there a solution for recurrent endometriosis? *Br.J Clin.Pract.Suppl* 1991;72:45-50.
335. Moghissi KS. Medical treatment of endometriosis. *Clin.Obstet Gynecol* 1999;42:620-32.
336. Moghissi KS, Boyce CR. Management of endometriosis with oral medroxyprogesterone acetate. *Obstet Gynecol* 1976;47:265-67
337. Kim AH, Adamson GD. Surgical treatment options for endometriosis. *Clin.Obstet Gynecol* 1999;42:633-44.
338. Harrison RF, Barry-Kinsella C. Efficacy of medroxyprogesterone treatment in infertile women with endometriosis: a prospective, randomized, placebocontrolled study. *Fertil.Steril.* 2000;74:24-30.
339. Taga M, Minaguchi H. Reduction of bone mineral density by gonadotropinreleasing hormone agonist, nafarelin, is not completely reversible at 6 months after the cessation of administration. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1996;75:162-65.
340. Orwoll ES, Yuzpe AA, Burry KA, Heinrichs L, Buttram VC, Jr., Hornstein MD. Nafarelin therapy in endometriosis: long-term effects on bone mineral density. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1221-25.
341. Moghissi KS, Schlaff WD, Olive DL, Skinner MA, Yin H. Goserelin acetate (Zoladex) with or without hormone replacement therapy for the treatment of endometriosis. *Fertil.Steril.* 1998;69:1056-62.
342. Kiilholma P, Tuimala R, Kivinen S, Korhonen M, Hagman E. Comparison of the gonadotropin-releasing hormone agonist goserelin acetate alone versus goserelin combined with estrogen-progestogen add-back therapy in the treatment of endometriosis. *Fertil.Steril.* 1995;64:903-08.

343. Prentice A, Deary AJ, Goldbeck-Wood S, Farquhar C, Smith SK. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2000;CD000346.
344. Kettel LM, Murphy AA, Morales AJ, Ulmann A, Baulieu EE, Yen SS. Treatment of endometriosis with the antiprogestosterone mifepristone (RU486). *Fertil.Steril.* 1996;65:23-28.
345. Kettel LM, Murphy AA, Mortola JF, Liu JH, Ulmann A, Yen SS. Endocrine responses to long-term administration of the antiprogestosterone RU486 in patients with pelvic endometriosis. *Fertil.Steril.* 1991;56:402-07
346. Kettel LM, Murphy AA, Morales AJ, Ulmann A, Baulieu EE, Yen SS. Treatment of endometriosis with the antiprogestosterone mifepristone (RU486). *Fertil.Steril.* 1996;65:23-28.
347. Waller KG, Shaw RW. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the treatment of endometriosis: long-term follow-up. *Fertil.Steril.* 1993;59:511-15.
348. Mahutte NG, Arici A. Medical management of endometriosis-associated pain. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003;30:133-50.
349. Martin DC, Ling FW. Endometriosis and pain. *Clin.Obstet Gynecol* 1999;42:664-86.
350. Olive DL, Lee KL. Analysis of sequential treatment protocols for endometriosis-associated infertility. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:613-19.
351. Adamson GD, Hurd SJ, Pasta DJ, Rodriguez BD. Laparoscopic endometriosis treatment: is it better? *Fertil.Steril.* 1993;59:35-44.
352. Templeton AA, Penney GC. The incidence, characteristics, and prognosis of patients whose infertility is unexplained. *Fertil Steril* 1982;37:175-82.
353. American Fertility Society. Investigations of the infertile couple. Birmingham, American Society for Reproductive Medicine 1992.
354. Collins JA, Corsignani PG. Unexplained infertility: A review of diagnosis, prognosis, treatment efficacy and management. *Int J Gynecol Obstet* 1992;39:267-75.
- 355.ESHRE Capri Workshop. Guidelines to the prevalence, diagnosis, treatment and management of infertility. *Hum Reprod* 1996;11:1775-807.
- 356.Corsignani PG, Rubin BL. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. The ESHRE Capri Workshop Group. *Hum Reprod* 2000;15:723-32.
- 357.Thanahatoe SJ, Hompes PGA, Lambalk CB. Should diagnostic laparoscopy be performed in the infertility work up programme in patients undergoing intrauterine insemination? *Human Reproduction* 2003; 8-11

358. Homer HA, Li TC, Cooke ID. The septate uterus: review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril* 2000;73:1-14
359. Mackenna AJ, Zeges-Hochschild F, Fernandez EO, Fabres CV, Huidobro CA, Prado JA, Roblero LS, Altieri EL, Guadarrama AR, Lopez TH. Fertilization rate in couples with unexplained infertility. *Hum Reprod* 1992;7:233
360. Ruiz A, Remohi J, Minguez Y, Guanes PP, Simon C, Pellicer a. The role of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection in couples with unexplained infertility after failed intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1997;68:171-3.
361. Fishel S, Aslam I, Lisi F, Rinaldi L, Timson J, Jacobson M, Gobetz L, Green S, Campbell A, Lisi R. Should ICSI be the treatment of choice for all cases of in vitro conception? *Hum Reprod* 2000;15:1278-83.
362. Tıraş MB, Aybar F. İnvitro Fertilizasyon (ivf)-intrasitoplazmik Sperm İnjesiyonu (icsi) Endikasyonları. *Turkiye Klinikleri, J Surg Med Sci* 2006, 2(5):37-41
363. Kondera-Anasz Z, Sikora J, Mielczarek-Palacz A, Jońca M. Concentrations of interleukin (IL)-1 α , IL-1 soluble receptor type II (IL-1 sRII) and IL-1 receptor antagonist (IL-1 Ra) in the peritoneal fluid and serum of infertile women with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005 Dec 1;123(2):198-203. Epub 2005 Jul 19. PubMed PMID: 16046047.
364. C.A. Dinarello Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood.* 1996 Mar 15;87(6):2095-147. Review. PubMed PMID: 8630372.
365. Colotta F, Dower SK, Sims JE, Mantovani A. The type II ‘decoy’ receptor: a novel regulatory pathway for interleukin 1. *Immunol Today* 1994;15:562–6.
366. Symons JA, Young PR, Duff GW. Soluble type II interleukin 1 (IL-1) receptor binds and blocks processing of IL-1 beta precursor and loses affinity for IL-1 receptor antagonist. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:1714–8.
367. Tabibzadeh S, Kong QF, Babaknia A, May LT. Progressive rise in the expression of interleukin-6 in human endometrium during menstrual cycle is initiated during the implantation window. *Hum Reprod.* 1995 Oct;10(10):2793-9. PubMed PMID: 8567815.
368. AE. T. Insulin-lowering medications in polycystic ovary syndrome. . *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000;27:583–95.
369. Cermik D SB, Taylor HS. . Regulation of HOXA-10 expression by testosterone in vitro and in the endometrium of patients with polycystic ovary syndrome. . *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:238–43.

370. Suikkari AM RK, Erkkola R, Seppala M. Low levels of low molecular weight insulin-like growth factor-binding protein in patients with polycystic ovarian disease. . *Hum Reprod Update*. 1989;4:136–9.
371. Apparao KB LL, Gui Y, Lininger RA, Lessey BA. Elevated endometrial androgen receptor expression in women with polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biol Endocrinol*. 2002;66:297–304.
372. Gregory CW WE, Apparao KB, Lininger RA, Meyer WR, Kowalik A, Fritz MA, Lessey BA. Steroid receptor coactivator expression throughout the menstrual cycle in normal and abnormal endometrium. . *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:2960–6.
373. Donaghay M LB. Uterine receptivity: alterations associated with benign gynecological disease. *Semin Reprod Med* 2007;25:461–75
374. Andersen AN GL, Felberbaum R, de Mouzon J, Nygren KG. . Assisted reproductive technology in Europe, 2001. Results generated from European registers by ESHRE. . *Hum Reprod Update*. 2005;20:1158–76.
375. Tabibzadeh and Sun, 1992; Hamovici and Anderson,1993; Giudice, 1994; Tazuke and Giudice, 1996.
376. Tazuke, S.I. and Giudice, L.C. (1996) Growth factors and cytokines in the endometrium, embryonic development, and maternal:embryonic' intersections. *Sem. Reprod. Endocrinol.*, 14, 231-246
377. Brunkhorst FM, Forycki ZF, Wagner J. Identification of immunoactivation of infectious origin by procalcitonin—immunoreactivity in different body fluids [abstract]. *Clin Intensive Care* 1996;7:41.
378. Zhang D SC, Ma C, Dai H, Zhang W. . Data mining of spatial-temporal expression of genes in the human endometrium during the window of implantation. *Reproductive Sciences* 2012;19(10):1085-98.