

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**POLİKİSTİK OVER SENDROMU, ENDOMETRİOMA,
AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE TANISI ALAN HASTALAR İLE
DAHA ÖNCE DOĞUM YAPMIŞ İNFERTİLİTE HİKÂYESİ OLMAYAN
SAĞLIKLI KADINLARIN ENDOMETRİAL YIKAMA SIVISINDA
ENDOMETRİAL RESEPTİVİTE BELİRTEÇLERİ OLAN IGFBP 1,
OSTEOPONTİN VE PGE2 DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Emine DEMİREL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR

2014

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**POLİKİSTİK OVER SENDROMU, ENDOMETRİOMA,
AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE TANISI ALAN HASTALAR İLE
DAHA ÖNCE DOĞUM YAPMIŞ İNFERTİLİTE HİKÂYESİ OLMAYAN
SAĞLIKLI KADINLARIN ENDOMETRİAL YIKAMA SIVISINDA
ENDOMETRİAL RESEPTİVİTE BELİRTEÇLERİ OLAN IGFBP 1,
OSTEOPONTİN VE PGE2 DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Emine DEMİREL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Sefa Kelekçi

İZMİR

2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, modern jinekolojik yöntemlerin kliniğimizde uygulanması hususundaki yoğun gayretleri ile mesleki gelişimimde her türlü desteğini bizden esirgemeyen, bilim adamı kimliği ile meslek hayatım boyunca örnek almaktan gurur duyacağım, tez çalışmamın tüm aşamalarında değerli bilgi ve zamanını benimle paylaşan, büyük bir özveriyle ve sabırla gerek asistanlığım gerek tez çalışmam süresince hoşgörülü yaklaşımıyla, fedakârlığıyla desteğini esirgemeyen tez danışmanım ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Ana Bilim Dalı Başkanı saygıdeğer hocam Prof. Dr. Sefa KELEKÇİ'ye,

Kendileriyle uzun süreler çalışma imkânı bulamasam da kısıtlı çalışma süremiz boyunca bilgi birikimlerini seminer ve toplantılarda paylaşan Doç. Dr. Ahmet Akın SİVASLIOĞLU ve Op. Dr. Mehmet Hakan YETİMALAR'a,

Asistanlık sürem boyunca emekleri ve benimle paylaştıkları deneyimleri için; Yrd. Doç. Dr. Serpil AYDOĞMUŞ, Doç. Dr. İncim BEZİRCİOĞLU, Op. Dr. Hüseyin AYDOĞMUŞ, Op. Dr. Selda UYSAL, Op. Dr. Çetin AYDIN, Op. Dr. Dilek UYSAL, Op. Dr. Fatih DEMİR, Op. Dr. Havva SÜTÇÜ, Op. Dr. Orkan TATLI, Op. Dr. Levent ERKAN, Op. Dr. Şadiye MAVİ, Yrd. Doç. Dr. Burcu HARMANDAR KASAP, Op. Dr. Çağrı GÜVEN'e

Tezimin hazırlık aşamasındaki yardımları açısından; Doç. Dr. Bülent YILMAZ, Yrd. Doç. Dr. Bülent ÖZKAN, Dr. Mustafa DEMİR, Dr. Fulya OĞUZ ve Op. Dr. Özgün AKGÜL'e

Berber çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma,

İhtisas sürem boyunca yardım ve gülüyüzlerini esirgemeyen tüm hemşire, ebe ve personellerimize,

Zorlu eğitim ve mesleki hayatımda hiçbir zaman destek ve sevgilerini benden esirgemeyen, hayatta sahip olduğum en değerli hazinem olan aileme

Sonsuz teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunarım...

Dr. Emine DEMİREL

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER	ix
TABLolar.....	x
ÖZET:	xi
ABSTRACT	xiii
GİRİŞ	1
1.ENDOMETRİUM.....	1
1.1. ENDOMETRİAL SİKlusun HORMONAL REGÜLASYONU	2
1.2. ENDOMETRİAL RESEPTİVİTE	3
1.3. İMPLANTASYON VE PREİMPLANTASYON EMBRİYO GELİŞİMİ.....	6
1.3.1. İmplantasyon Aşamaları:.....	8
1.3.2. Preimplantasyon Embriyo Gelişimi	10
2. İMPLANTASYON BELİRTEÇLERİ VE SİTOKİNLER	12
2.1. SİTOKİNLER.....	18
2.2. İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ BAĞLAYICI PROTEİN-1 (IGFBP 1):.....	23
2.2.1. IGFBP 1'in Genetik Regülasyonu	25
2.2.2. Normal ve Patolojik Overlerde IGFBP-1	27
2.2.3. Gebelik Dışı Endometriumda IGFBP-1'in Rolü.....	30
2.2.4. IGFBP-1'in İmplantasyon ve Gebelik Endometriumundaki Rolü	33
2.3. OSTEOPONTİN:.....	35
2.3.1. Osteopontinin Genel Yapısı:.....	35
2.3.2. Osteopontinin İzofomları:.....	36
2.3.3. Osteopontinin Biyosentezi:	37

2.3.4. Osteopontinin Regülasyonu	37
2.3.5. Osteopontinin Endometriyal ve İmplantasyondaki Fonksiyonu	38
2.4. PROSTOGLANDİN E2:	38
2.4.1. PGE2 Üretimi ve Reseptörleri.....	39
2.4.2. PGE2'nin Östrojen Seviyesi Üzerine Etkisi.....	40
2.4.3. Apoptozis İnhibisyonu ve Hücre Proliferasyonu	41
2.4.4. İmmüsupresyon.....	42
2.4.5. Anjiogeneziste PGE2'nin Rolü	42
2.4.6. Endometrioziste Tedavi.....	44
2.5. İNTERLÖKİN AİLESİ:	45
3. KADIN İNFERTİLİTESİ.....	46
4. POLİKİSTİK OVER SENDROMU	47
4.1. PKOS'UN KLİNİK BULGULARI	48
4.2. PKOS'UN PATOFİZYOLOJİSİ.....	49
4.2.1. Hipotalamo-Hipofizer Disfonksiyon	49
4.2.2. Abartılı Adrenarş	50
4.2.3. İntroovaryan Faktörler	50
4.2.4. İnsülin Rezistansı ve Hiperinsülinemi	51
4.2.5. Obezite	51
4.2.6. Genetik Faktörler.....	52
4.2.7. Anormal Granüloza Hücreleri.....	52
4.2.8. Enzimatik Defektler	52
4.3. PCOS PATOLOJİSİ.....	52
4.4. PKOS'DA ULTRASONOGRAFİ	54
4.5. PCOS'TA AYIRICI TANI.....	55
4.6. İNFERTİLİTE.....	55

4.7. PKOS'TA OVULASYON İNDÜKSİYONU	55
5. ENDOMETRİOMA	56
5.1. ETYOPATOGENEZ (HİPOTEZLER)	59
5.1.1 Retrograd Menstruasyon (İmplantasyon) Teorisi	59
5.1.2. Çöломik metaplazi teorisi.....	60
5.1.3. İndüksiyon teorisi	60
5.1.4. Embriyonik Kalıntı Teorisi.....	61
5.1.5. Lenfatik ve Vasküler Metastaz Teorileri	61
5.2. ENDOMETRİOTİK OVARYEN KİSTLERİN PATOGENEZİ.....	62
5.3. İNFERTİLİTE VE ENDOMETRİOZİS	65
5.3.1. Mekanik Faktörler	66
5.3.2. Ovulatuvar Bozukluklar	66
5.3.3. İmmünolojik Bozukluklar ve Peritoneal Sıvı Değişiklikleri	66
5.3.4. Abortus.....	66
5.4. ENDOMETRİOZİS SINIFLANDIRMASI	67
5.5. ENDOMETRİOZİS TEDAVİSİ:.....	67
5.5.1. Endometriozis tedavisinin amacı.....	68
5.5.2. Medikal Tedavi	68
5.5.3. Cerrahi Tedavi	71
6. AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE	72
AMAÇ.....	75
MATERYAL VE METOD.....	76
BULGULAR	78
TARTIŞMA.....	85
SONUÇ.....	90
KAYNAKLAR	91



SİMGELER VE KISALTMALAR

- A:** Androstenedion
- ACTH:** Adrenokortikotropik hormon
- AFS Skoru:** American Fertility Society skoru
- ASH:** Antijen sunan hücreler
- BSF-2:** Beta hücre uyarıcı faktör 2
- BSF-2:** Beta hücre uyarıcı faktör 2
- CRH:** Kortikotropin relasing hormon
- DHA:** Dehidroepiandrosteron sülfat
- DIF:** Diferansiasyon indükleyici faktör
- DMNC:** Desidual mononükleer hücreler
- E₁:** Östron
- E₂:** Estradiol
- FSH:** Folikül sitümulan hormon
- G-CSF:** Granülosit koloni stimulan faktör
- GM-CSF:** Granülosit monosit koloni uyarıcı faktör
- GnRH:** Gonadotropin serbestleştirici hormon
- HCG:** İnsan koryonik gonadotropin
- HIV:** Human immunodeficiency virus
- HLA:** İnsan lökositik antijeni
- HOXA10:** Homeobox protein Hox-A10
- HPGF veya IL-HP 1:** Hibridoma/plazmositom büyüme faktörü
- HPGF:** Hibridoma/plazmositom büyüme faktörü
- HSF:** hepatosit uyarıcı faktör
- HSF:** Hepatosit uyarıcı faktör
- ICAM-1:** İntersellüler 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

- IL-6:** İnterlökin 6
- KAH:** Konjenital adrenal hiperplazi
- 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
- MGI-2:** monosit-granülasit indükleyici tip 2
- MMPs:** Matriks metalloproteinazlar
- MPA:** Medroksiprogesteron asetat
- MUC-1:** Mucin 1
- NK:** Naturel killer hücreleri
- NKCF:** Naturel killer koloni stimülan faktör
- NK-CIA:** Naturel killer koloni inhibitör faktör
- OPN:** Osteopontin
- PAF:** Platelet aktive edici faktör
- PAI-1:** Plazminojen aktivatörü inhibitörü – 1
- PDGF:** Platelet kaynaklı büyüme faktörü
- PGE2:** Prostaglandin E2
- PKOS:** Polikistik over sendromu
- PRL:** Prolaktin
- SHBG:** Seks hormon bağlayıcı globulin
- T:** Testosteron
- TGF – β :** Transforming growth faktör beta
- TH 1:** T Helper 1
- TIMP:** MMP doku inhibitörleri
- TNF α :** Tümör nekroz faktör alfa
- TNF β :** Tümör nekroz faktör beta
- UEI:** Unexplain infertility – Açıklanamayan infertilite
- α -SMA:** Alfa – düz kas aktini

ŞEKİLLER

Şekil 1 İmplantasyon penceresi (reseptif dönem)	4
Şekil 2. Endometriumun elektron mikroskopisi ile incelenmesi	5
Şekil 3.İmplantasyon	7
Şekil 4. İmplantasyon aşamaları	8
Şekil 5. İmplantasyon embriyo-endometrium diyalogu.....	9
Şekil 6. Menstrüel siklus ile blastokist-endometrium arasındaki sitokinler	16
Şekil 7. IGFBP-1 ve IGFBP-3'ün kromozomal lokalizasyonu.	27
Şekil 8. Teka ve granüloza hücrelerinin endokrin ve parakrin etkileşimlerinin önerilen mekanizmalar.	28
Şekil 9. Stroma ve endometrial epitelyum arasındaki parakrin etkileşimi gösteren, gebelik dışı endometriumun şeması	31
Şekil 10. Gebelik endometriumun şeması	35
Şekil 11. Total OPN (OPN-FL) 'nin proteolitik bölünmesi.	36
Şekil 12. OPN 'nin bilinen immünolojik fonksiyonları	37
Şekil 13. PGE2'nin yapısı.....	38
Şekil 14. PGE2 üretimi ve reseptörleri.	40
Şekil 15. Östrojen sentezinde ve anjiogeneziste PGE2'nin etkisi.	44
Şekil 16. Gruplara göre IGFBP-1 dağılımı	82
Şekil 17. Gruplara göre PGE2 dağılımı.....	83
Şekil 18. Gruplara göre OPN dağılımı	84

TABLÖLAR

Tablo 1 İmplantasyon Belirteçleri:	13
Tablo 2. IGFBP 1'in insan dişi üreme fizyolojisinde ve patolojisindeki rollerinin özetini	24
Tablo 3. Açıklanamayan infertilite olası etiyolojileri	73
Tablo 4. Grupların demografik ve bazal verileri.....	78
Tablo 5. Demografik ve bazal parametrelerin ikili gruplar arası karşılaştırılması	79
Tablo 6. IGFBP – 1, PGE2 ve OPN değerlerinin gruplara göre dağılımını	80
Tablo 7. IGFBP-1, PGE2 ve OPN değerlerinin ikili gruplar arası karşılaştırılması	81

POLİKİSTİK OVER SENDROMU, ENDOMETRİOMA, AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE TANISI ALAN HASTALAR İLE FERTİL SAĞLIKLI KADINLARIN ENDOMETRİAL YIKAMA SIVISINDA ENDOMETRİAL RESEPTİVİTE BELİRTEÇLERİ OLAN IGFBP 1, OSTEOPONTİN VE PGE2 DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

ÖZET:

GİRİŞ: Endometrial reseptivite, luminal epitelyumun blastokist implantasyon 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 polikistik over sendromu, endometrioma, açıklanamayan infertilite tanısı alan hastalar ile daha önce doğum yapmış infertilite hikâyesi olmayan sağlıklı kadınların endometrial yıkama sıvısında endometrial reseptivite belirteçleri olan IGFBP 1, Osteopontin ve PGE 2 düzeylerinin karşılaştırılmasıdır.

MATERYAL VE METOD: Ocak 2013 – Haziran 2013 tarihleri arasında yaşları 20 ile 40 arasında değişen polikistik over sendromu (n=24), endometrioma (n=17) ve açıklanamayan subfertilite (n=25) çalışma grubu olarak ve sağlıklı fertil kadınlar (n=18) kontrol grubu olarak dahil edildi. Tüm hastaların implantasyon penceresi döneminde endometrial yıkama örneklerinde IGFBP 1, osteopontin ve PGE2 düzeyleri çalışıldı ve gruplar arasında karşılaştırıldı.

SONUÇ: Gruplar demografik açıdan benzerdi. PGE2 polikistik over sendromunda 367.75 ± 96.37 iken kontrol grubunda ise 239.25 ± 106.97 idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.002$). IGFBP – 1, PGE2 ve OPN değerleri endometriozis ve açıklanamayan subfertilite grubunda kontrol grubuna göre dağılımı benzerdi. Ortalama endometrial yıkama sıvısı IGFBP-1 düzeyi açıklanamayan infertilite grubunda (396.51) en yüksek olup PKOS grubunda (310.22) ise en düşük değerde iken, kontrol grubunda ; 377.36 endometrioma grubunda 391.184 idi.

TARTIŞMA: PGE2 ovulatuvar PCOS hastalarında düşük gebelik oranlarından sorumlu olabilecek kötü endometrial reseptivitenin bir göstergesi olabilir. 200'e yakın genlerin her birinin eksprese ettiği tek bir biyomarker, implantasyonun biyomekanizmasını açıklamada yeterli olmadığı için ve endometrial reseptivitede çok sayıda biyomarker rol alması nedeniyle ekspresyon bozukluklarında fazla sayıda markerı içeren daha geniş serilere ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELER: Açıklanamayan İnfertilite, Endometrial Reseptivite, Endometrioma, IGFBP 1, Osteopontin, PGE2, Polikistik Over Sendromu



COMPARISON OF THE LEVELS OF IGFBP 1, OSTEOPONTIN AND PGE2 IN ENDOMETRIAL WASHING LIQUID BETWEEN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME, ENDOMETRIOMA, UNEXPLAINED SUBFERTILITY 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 a 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 IGFBP 1, Osteopontin and PGE 2 in endometrial washing liquid which are the reagents of endometrial receptivity, between the patients whom are diagnosed to have polycystic ovary syndrome, endometrioma and unexplained infertility, and the healthy women whom never had subfertility problems and gave birth.

MATERIAL AND METHODS: Between January 2013 – June 2013, as a study group of women ages differ in the range of 20-40, whom had polycystic ovary syndrome (n=24), endometrioma (n=17) and unexplained subfertility (n=25) and as a control group of healthy and fertile women (n=18) were included. In the period of implantation window, in all the patients' endometrial washing samples, IGFBP 1, osteopontin and PGE 2 levels were analyzed on and compared between the groups.

RESULTS: Groups were similar demographically. PGE2 levels were 367.7 ± 96.3 ng/ml and 239.25 ± 106.97 ng/ml in women with PCOS and in healthy women respectively. The difference was statistically significant ($p=0.002$). The values of IGFBP -1, PGE2 and OPN were similar in all groups. While average endometrial washing liquid IGFBP-1 level is the highest in unexplained infertility group (396.51

ng/ml), and lowest in PCOS group (310.22 ng/ml), in control group it was 377.36 ng/ml and in endometrioma group it was 391.184 ng/ml

CONCLUSION: PGE2 might be an indicator for unfavorable endometrial receptivity which might be responsible of the low pregnancy rates in PCOS patients. Because of biomarkers which are expressed one by one by near every single 200 genes are insufficient to explain the implantation mechanism and a lot of biomarker takes place in endometrial receptivity, it is needed to have larger series which includes a lot of markers in expression defects.

KEY WORDS: Endometrial Receptivity, Endometrioma, IGFBP 1, Osteopontin, PGE2, Polycystic Ovary Syndrome, Unexplained Subfertility.

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; (i) endometrial yüzeyi çevreleyen “luminal epitelyum” ve (ii) 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 otokrin 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).

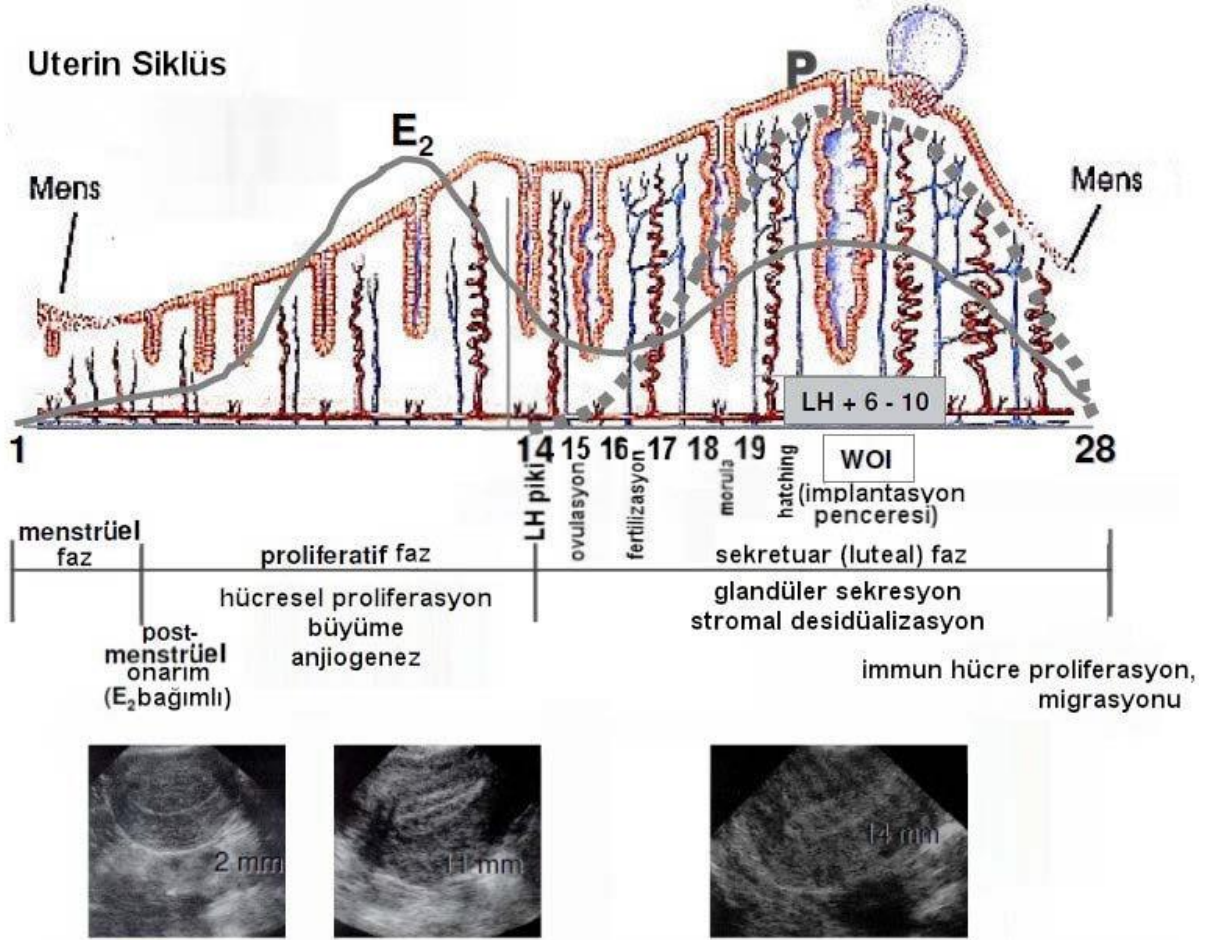
1.1. ENDOMETRİAL SİKLUSUN HORMONAL REGÜLASYONU

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 pulsları sağlayarak hipofizin aynı pulsatil paternde gonadotropin üretmesini sağlar. Gonadotropinler folliküller üzerine etki gösterdiğinde, östrojen üretimi artar ve maksimum seviyesine preovulatuar 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 imkân 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).

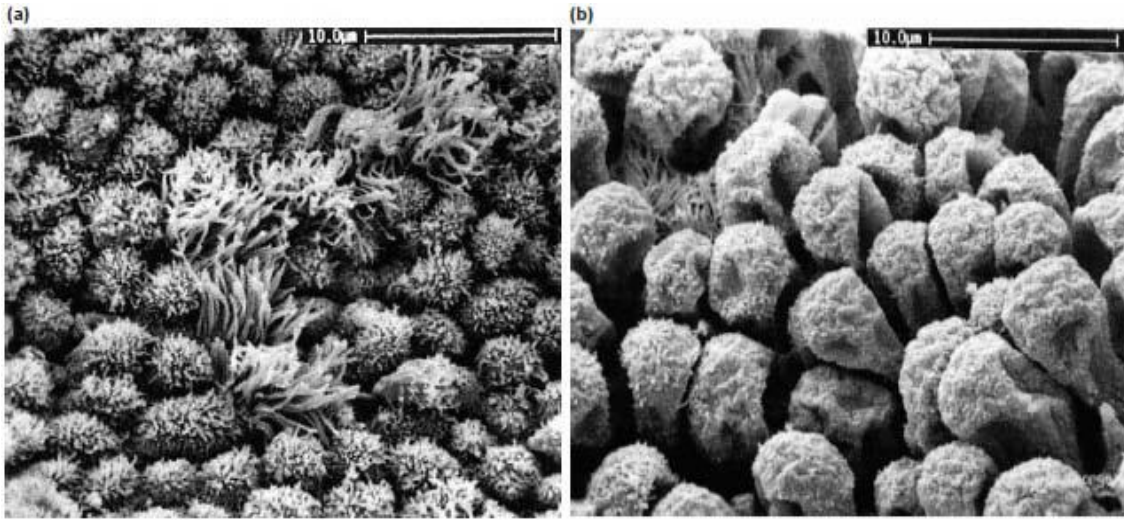


Şekil 1 İmplantasyon penceresi (reseptif dönem)

(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 rahim boşluğuna uzanan sitoplazmik çıkıntılardır (şekil 2).



Şekil 2. Endometriumun elektron mikroskopisi ile incelenmesi

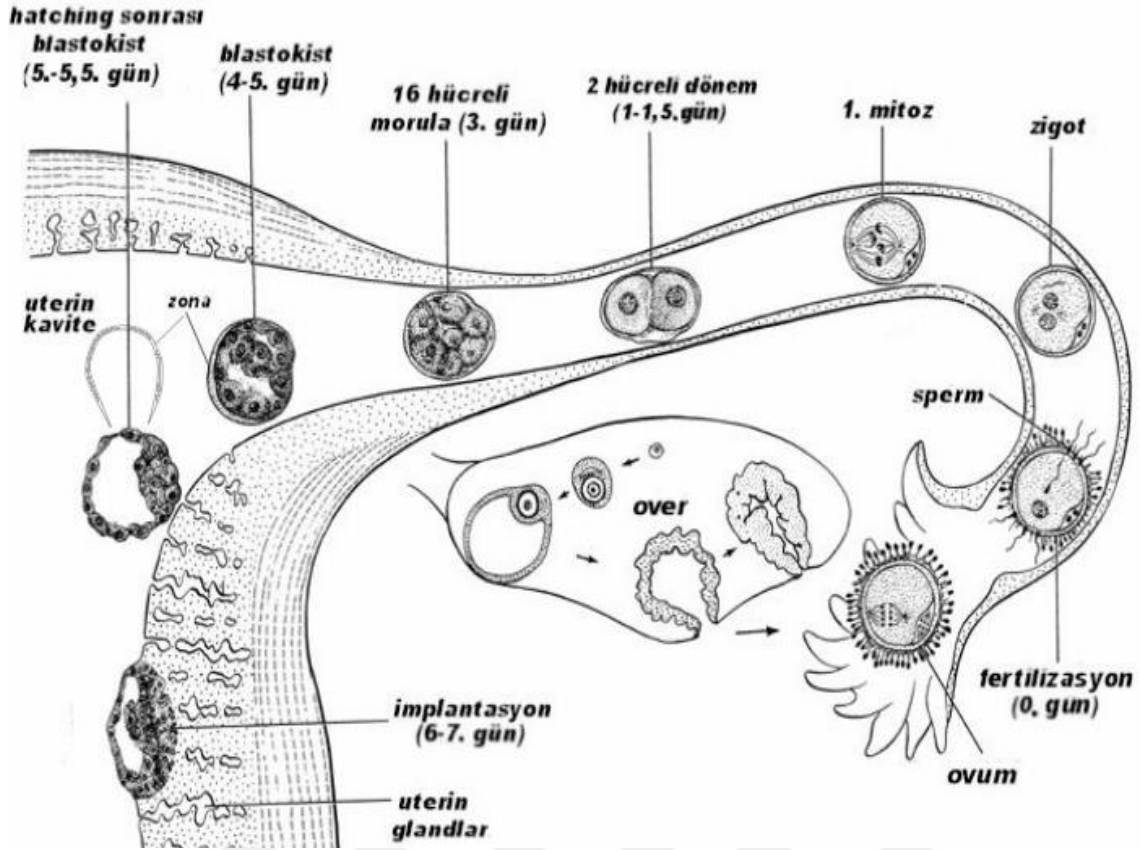
(a) prereseptif fazda ovulasyon sırasında sekretuar hücreler dense mikrovillilerle kaplı (b) reseptif fazda implantasyon penceresi döneminde desidua, sekretuar hücreler projeksiyonlar (pinopodlar) oluşturmuş (23).

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 hâkimiyetinin 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 (27) 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 olmasını 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 (31).

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 gerçekteşir (şekil 3).

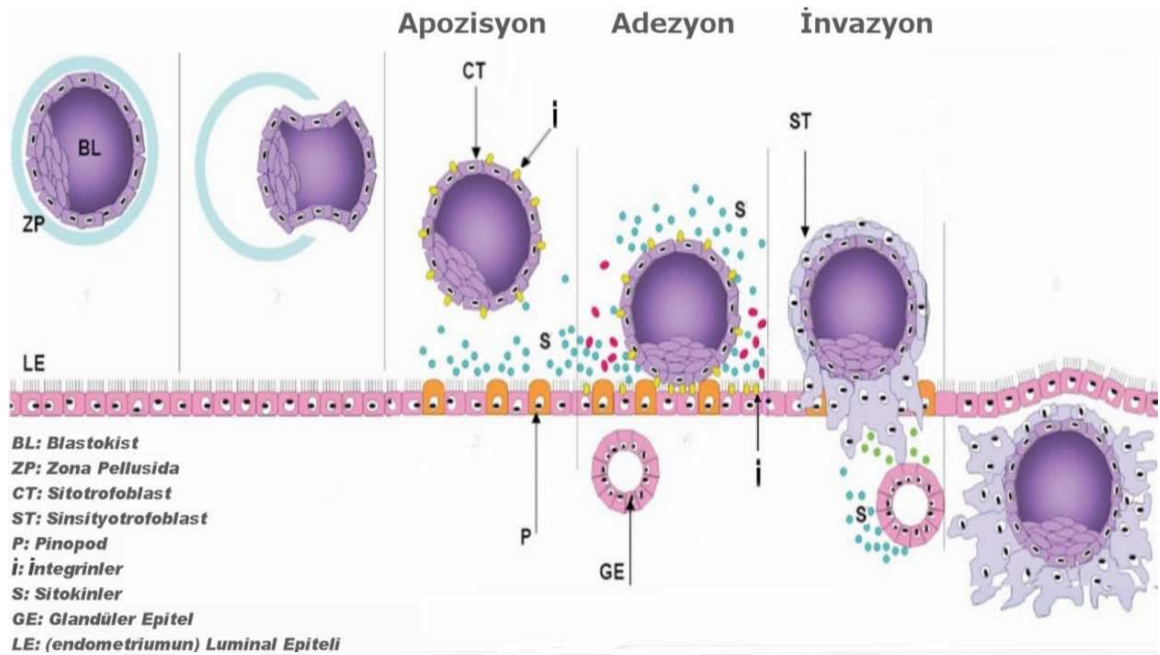


Şekil 3.İmplantasyon

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 (32).

İmplantasyon 3 aşamadan oluşur (şekil 4) (33):

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



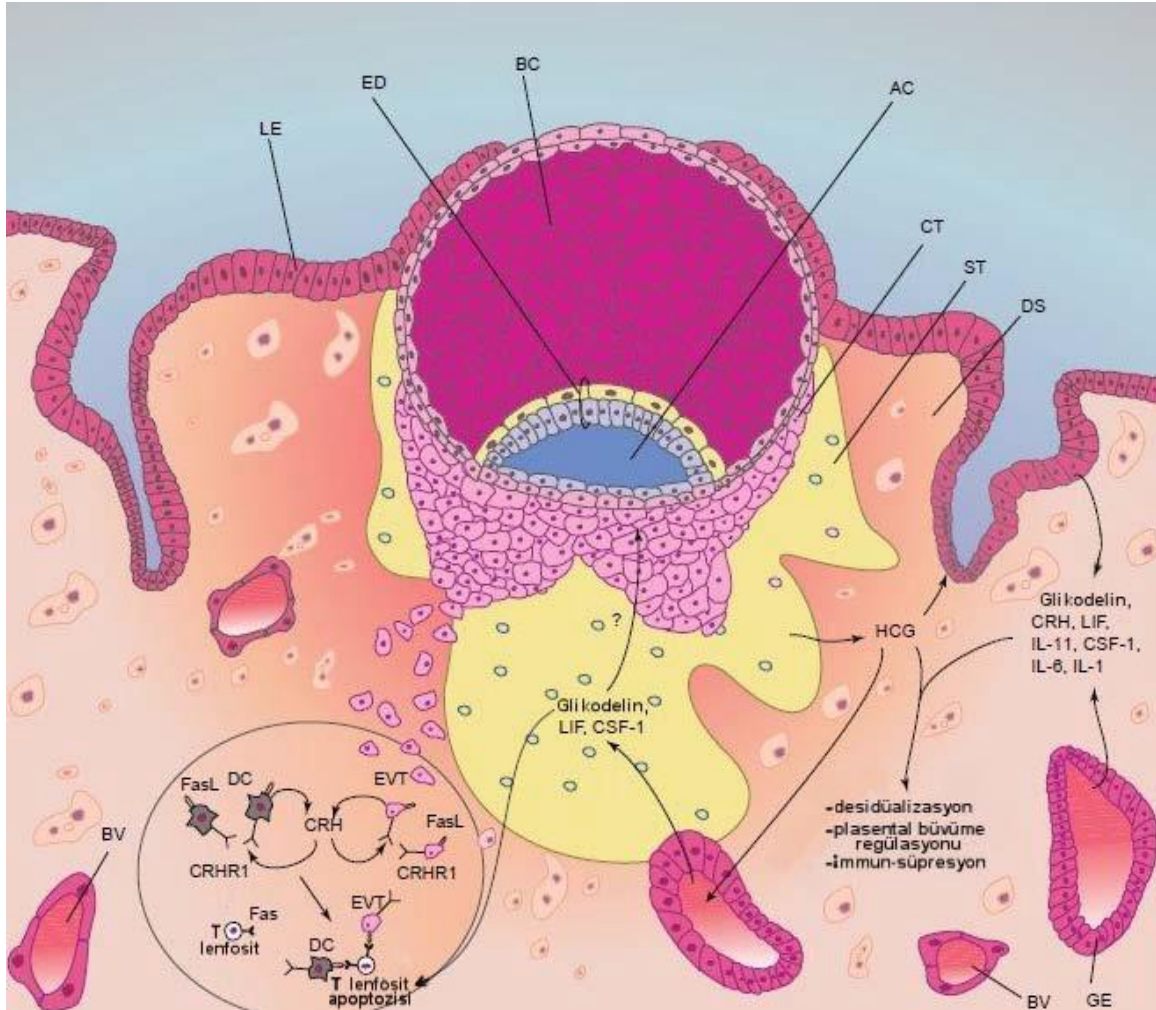
Şekil 4. İmplantasyon aşamaları

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 hücresine 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 (34). Büyüme faktörleri, sitokinler ve enzimlerin teşvik edici ve kısıtlayıcı etkilerinin dengelenmesiyle de trofoblastik invazyon sınırlandırılarak kontrol

altında tutulmuş olur (35). 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(36).



Şekil 5. İmplantasyon embriyo-endometrium diyalogu

(37)

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 Ekstravillöz 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 (38). 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 (39).

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 (40, 41).

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 pellusidadan 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 (4). 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 (42, 43). 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 (44). Morula

evresinde 4 günlük embriyo uterin kaviteye ulaşır ve implantasyonun fertilizasyondan sonraki 6-7. günlerde gerçekleştiğine inanılmaktadır (38). 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 (45). 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, desiduya ulaşmaktır ve endometrial kan desteği için kontakt sağlamaktır (46). 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 (47). Bu “doğal embriyo seçimi” embriyonal karyotip ne olursa olsun maternal tanımayı ve tehlikeli gebeliklerin elimine edilmesini sağlar (48). 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 (49), 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 (50). 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 (51).

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) (25) (52) (53) (54).

Tablo 1 İmplantasyon Belirteçleri:

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	İntegrinler $\alpha\beta_3$, $\alpha\beta_1$, $\alpha_4\beta_1$	Pinopodlar	PAEP geni
MUC-1	LIF	TGF- α,β	L-selektin		HOXA-10,11 geni
	IL-1 _{af} , 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	Hyaluronan				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 Matris Protein, CP: Serüloplazmin (ferroksidaz), CRABP2: Hücrel Retinoik Asid Bağlayıcı Protein-2, CSRP: Sistein ve Glisinden Zengin Protein-2, C4PBA: Kompleman Komponent-4 Bağlayıcı Protein, DAF: Kompleman bozucu faktör, DKK1: Dickkopf homoloğu-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, GNYL: Granülizin, GZMA: Granzim A(1) (sitotoksik T-lenfosit-ilişkili serin esteraz-3), hCG: human Koryonik Gonadotropin, HER: İnsan

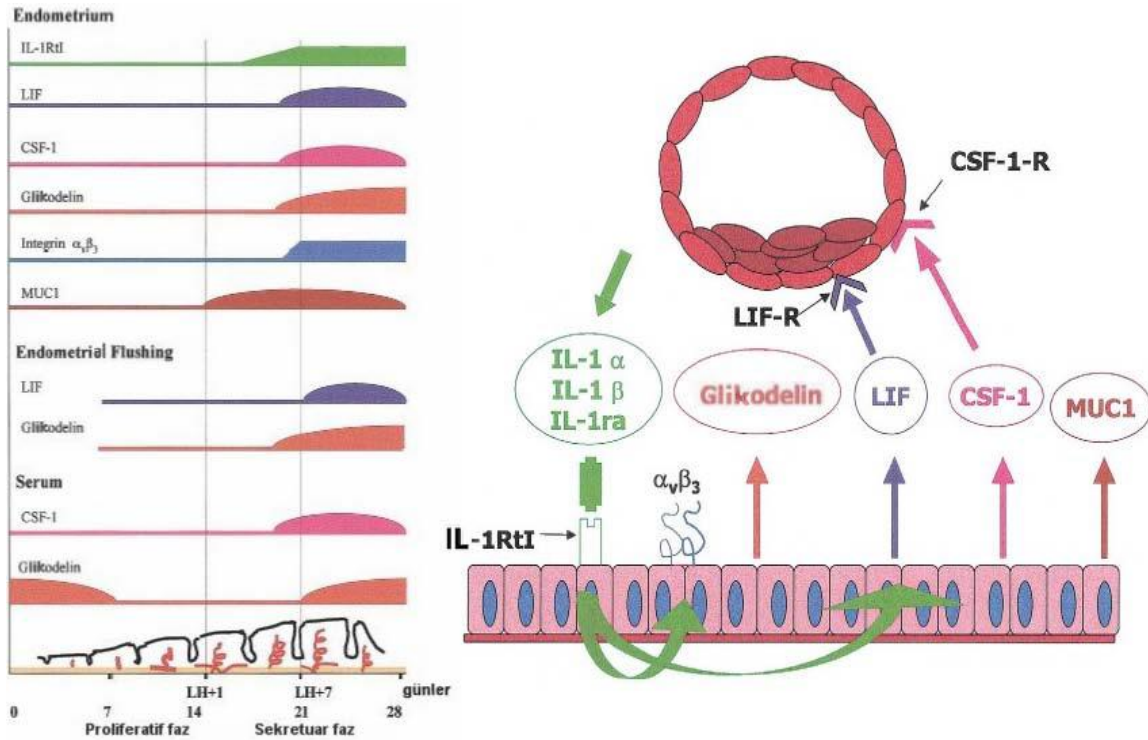
Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü, ICAM: İnterselüler Adezyon Molekülleri, IL1-Rt1: İnterlökin-1 Reseptör tip-1, KGF: Keratinosit Büyüme Faktörü, MMP: Matriks Metalloproteinaz, MMP7: Matrilysin, MSX2: Msh homeobox 2, OLFM1: Olfaktomedin-1, PAEP: Progestajen-ilişkili Endometrial Protein (PP-14, Glikodelin), 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 Endotelyal 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 immun-süpresan olan Erken Gebelik Faktörü (EPF) (chaperonin-10 homoloğu) 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 endometriyumda da stromal hücrelerin desidual farklılaşmasını (55) sağlayan insan koryonik gonadotropinidir (hCG). Fertilizasyondan 2 gün sonra, 6-8 hücreli embriyolarda β -hCG RNA transkripsiyonu saptanmış (56) olup fertilizasyonun 8. gününde de in vitro hCG salgılandığı gösterilmiştir (57). 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 (58). Primatlarda anti-hCG serumu ile erken gebelik kayıpları gösterilmiştir (59). Gebe olmayan babunlara eksojen hCG verilmesiyle, ovulasyon sonrası 18-25. günlerde uterus lümeninde bir implantasyon belirteci ve immun-süpresan olarak düşünülen glikodelin up-regulasyonu gösterilmiştir (60). 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 (61). Geçirgen bir mikrodializ membranı ile insan uterin kavitesine

hCG infüzyonu ile yapılan çalışmalarda desidüal 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 stümüle edici faktör (M-CSF) gibi başka implantasyon belirteçlerinin ve neoanjiogenetik bir sitokin olan Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)'nün de arttığı gösterilmiştir (62). Bunun dışında hCG'nin invazyon sınırlandırılması amacıyla proteaz inhibisyonu özelliği de vardır (63). 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 (64). 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) (65) da bildirilmiştir. Tavşanda PAF'ın EGF uyarımını da arttırdığı gösterilmiştir (66). Kortikotropin relasing hormon (CRH) invazif ekstrasvillöz trofoblastlar (EVT) ve desidüal hücrelerde T lenfositleri için proapoptotik Fas ligand (FasL) ekspresyonunu indükler (37). 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 (67, 68) .

Ratlarda prostoglandin sentez inhibitörleri verildiğinde vasküler permeabilite artışı ve desidüel reaksiyonun inhibe edildiği gösterilmiştir (69). İnsan blastokisti apozisyon fazında estrojen ve progesteron hormonlarının da etkisiyle endometrial MUC-1'i (Mucin 1) arttırırken adezyon fazında ise endometrial anti-adhezif gibi etki gösteren MUC-1'i implantasyon bölgesinden temizlemesi gerekir (4). Endometriumdan ve blastokistlerden salınan bir sitokin olan IL-1 etkisi ile bir implantasyon belirteci olan endometrial β 3-integrin up regulasyonu meydana geldiği in vitro olarak gösterilmiştir (70). Farelerde IL-1 blokajı implantasyonu engellemektedir (71). Endometriumdan salınan diğer bazı sitokinlerden M-CSF (monocyte colony stimulating factor) veya LIF

(Leukemia inhibitory factor) (72) gen mutasyonuna sahip farelerde de implantasyon başarısızlığı gösterilmiştir.(şekil 6)



Şekil 6. Menstrüel siklus ile blastokist-endometrium arasındaki sitokinler

(73)

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 (74). 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 (75).

Desidualize endometrium ve embriyo, adezyon moleküllerine (selektinler, integrinler) aracılık eden laminin ve fibronektin gibi ekstrasellüler matriks

komponentlerini eksprese eder (76). 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 (77) ve trofoblast yüzeyinden eksprese olan integrinler çok önemlidir (78). Desidual büyüme uyarımı, proliferasyonu veya inhibisyonu, trofoblast invazyonu aktivasyonu veya engellenmesi aşamaları integrinlerin farklı subgrupları ekspresyonları ile sağlanır (79). 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 (80). TGF- β ayrıca sitotrofoblastların non-invazif sinsityotrofoblastlara farklılaşmasına da etki eder. IGFBP-1 integrin reseptörleri ve aktive kinaz yoluyla invazyonu uyarır (81). İmplantasyon penceresi sırasında integrin ekspresyonu noksanlığı infertiliteye neden olabilir (82). Trofoblast invazyonu sırasında bağlayıcı laminin 2 ve 4 isoformları içeren reseptörlerin desiduada arttığı gösterilmiştir (83). 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 (84). Preimplantasyon blastokistinin desiduaya tutunmak için tropoektodermik yüzeyine lektin konkavalin A'yı bağlayarak yüzeyel glikoproteinlerinde bazı değişiklikler oluşturduğu düşünülmektedir (85). Trofoblastlardan integrin aracılı adezyon sonrası aktive olarak salınan matriks metalloproteinazlar (kollajenaz, jelatinaz ve stromelizinler), plazminojen aktivatörü (86) ürokinaz, serin proteaz gibi enzimler, invazyon boyunca intersellüler matriksin kollajen, elastin, jelatin, fibronektin, laminin ve glikoprotein içeriklerinin yıkımında çok önemlidir (87). Serin proteazlar ve plazminojen aktivatörleri ekstrasellüler matriksin proteolitik yıkılımı için plazmin sağlarlar. Plazminojen aktivatörü, trofoblastlar üzerindeki kendi reseptörlerine bağlanarak limitli bir plasmin proteolizisi yapar (88). 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 (89). 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 (34). 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 fertilite potansiyeli ile birlikte KOH (Kontrollü Ovaryen Hiperstimülasyon)'daki yüksek E2 seviyelerinden daha fizyolojik olan bir hormonal mikroçevreden kaynaklanıyor olabilir (90). Reseptivite kazanıldığında endometrium, desidualizasyon reaksiyonunun başlatılması ve blastokistin yapışması olanağını sağlar (91). 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 adhezyon moleküllerinin üretimini sağlar (92). Memelilerde sitokin üretimindeki defekt implantasyon bozukluğu ya da anormal plasantasyon ile sonuçlanır (93). 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. İmmünoglobülin (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 (94).

Doğal immüitenin 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 immüitede 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 (94).

Doğal immüitede 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), endotel 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 uyararak 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 endotel hücreler, fibroblastlar ve başka hücreler tarafından neden olmaktadır. IL-15 ile homoloji gösteren IL-21 de NK hücre çoğalmasında etkilidir (94).

Edinsel immünyetede 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 oluşturmasına neden olmaktadır (94).

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 hücresinin 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 uyarıcıların ekspresyonlarının artırılması ve naif CD4+ T hücrelerinin Th1 alt grubuna farklılaşmasının sağlanması sayılabilmektedir. IFN- γ ayrıca nötrofil ve NK hücrelerini de uyarabilmektedir (94).

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 (94).

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 (94). Bu tür fonksiyonlarla alakası olabileceği rapor edilen çeşitli temel sitokinler arasında bulunan tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) güçlü bir aday olarak görünmektedir (95). Progesteron, endometriyum içerisinde TNF- α oluşturulması ve salgılanmasını engeller (96). TNF- α , implantasyon öncesi evrede blastokistin canlılığını, büyümesini ve başkalaşım geçirmesini engelleyici olarak gözükmektedir (97). Bununla beraber, insan embriyoları vücut dışı yapay laboratuvar ortamında (in-vitro), blastula evresi hariç morula evresine kadar TNF- α salgırlar (98). 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 geçmektedir: “Sunulan bu çalışmada, bu soruyu, aşağıdaki konuları araştırarak inceledik: (i) erken luteal evredeki 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 morulları 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 sonuçları sürdürdüğümüz 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 (99).

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

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

2.2. İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ BAĞLAYICI PROTEİN-1 (IGFBP 1):

Büyüme, gelişme, apoptozis, metabolizmada önemli rolleri olan insülin benzeri büyüme faktörü 1 ve 2 (IGF1 ve IGF 2) 'nin etkilerini ayarlama rol alır. IGFBP 1 parakrin/otokrin etkileri olan ve IGF1 in etkilerini değiştiren endokrin faktördür. (Tablo 2)

Erken gebelik haftasında IGF ailesi (IGF peptidler, IGFBP ler, IGFBP proteazlar) implantasyon ve trofoblast invazyonunda majör etkilere sahiptirler. IGFBP 1 sekretuar (progesteron fazı) endometrium ve desidualize stromal endometrial hücrelerde dominant bağlayıcı proteindir.

Polikistik over sendromu (PKOS) obezite, insülin direnci, kardiyovasküler riskler, menstrual düzensizlik ve anovuluar sikluslar ile ilişkilidir. Bu kompleks

sendromda IGFBP-I serum konsantrasyonları düşük olur, androjenlerin dolaşımdaki konsantrasyonları yüksektir ve endometrial hiperplazi ve neoplazi riski yüksektir.

İmplantasyon tümör invazyonuna benzer. Ancak trofoblast invazyonu implantasyonda regüledir, koryokarsinomada olduğu gibi disregule değildir. İnvaziv trofoblast, IGF 2 ekspresyonu ve desidual IGFBP 1'in kontrollü ilişkisi ile kontrol edilir. IGFBP 1, IGF 2 'yi inhibe eder ve invazyonu kısıtlar. IGFBP 1' in bu inhibisyonu önemlidir. Çünkü IGF 2 'nin over ekspresyonu tümörögenezise ve antiapoptozise neden olur.

Aksine, desidual IGFBP1 yüksek konsantrasyonları zayıf implantasyon, endometrial reseptivite ve sonrasında düşüğe neden olabilir. Anormal trofoblast invazyonu plasental yetmezlik ve preeklampsi etyolojisinde önemli bir faktördür. IGFBP-1'in aşırı ekspresyonu fertilitiyi ve üreme fonksiyonlarını azaltır. Maternal ve fetal IGFBP-1'in çok yüksek olması fetal gelişme geriliğine neden olur.

Tablo 2. IGFBP 1'in insan dışı üreme fizyolojisinde ve patolojisindeki rollerinin özeti

SİSTEM	FİZYOLOJİK	PATOLOJİK
OVER	Ovulasyon	Polikistik over hastalığı
	Foliküler büyüme	Anovulasyon
	Stereidogenezis	Hiperandrojenizm
ENDOMETRİUM	Diferansiyasyon	Hiperplazi
	Proliferasyon	Neoplazi
	Desidualizasyon	
TROFOBLAST^a	İmplantasyon	İmplantasyon başarısızlığı
	İnvazyon	Bozulmuş plasentasyon
		Preeklampsi/gebeliğin indüklediği hipertansiyon
FETOPLASENTAL ÜNİTE	Fetal büyüme	Plasental yetmezlik
		Fetal büyüme geriliği

^{a:} Erken gebelikteki anormal trofoblast invazyonu bozulmuş plasentasyona neden olabilir. Bozulmuş plasentasyon gebeliğin geç dönemlerinde preeklampsi, plasental yetmezlik ve inrauterin gelişme geriliğine neden olabilir.

2.2.1. IGFBP 1'in Genetik Regülasyonu

IGFBP-1 tamamlayıcı DNA (cDNA) 'sı 1988 yılında bildirildi. IGFBP-1'in tüm aminoasit sekansı cDNA'dan tahmin edilmiş ve saf IGFBP-1 proteinin direk sekanslama ile teyit edilmiştir (100). İlişkili proteinler (IGFBP2- IGFBP6) klonlanmıştır ve kısmen karakterize edilmiştir. Bu proteinler yapısal ve fonksiyonel olarak benzer fakat fizyolojik açıdan farklılıkları vardır. Doku ekspresyonu ve hormonal faktörler ve büyüme faktörü tarafından regülasyonu açısından farklıdır (101).

IGFBP-1, primer aminoasit sekansında diğer memelilerdeki IGFBP-1 sekansları ve diğer IGFBP ler arasında gizlenmiş olan 12 N-terminal ve 6 C-terminal sistein rezidüleri içerir. Bu sisteinden zengin alanlar optimal IGF bağlamak için gereklidir. IGFBP-1 aynı zamanda integrin bağlayıcı ve fosforilasyon alanları içerir (102). Son zamanlarda tanımlanmış cDNA sekanslarının varolan IGFBP peptid ailesi ile kıyaslandığında daha düşük affiniteli IGF bağlayıcı proteinleri kodladığı düşünülüyor. Bu proteinlerin N – terminal bölgesi sistein bakımından zengin alan içerir ve IGFBP1-IGFBP6 proteinleri ile yapısal homoloji vardır. (103). Bu IGFBP ailesinin yeni üyelerini temsil edebilir.

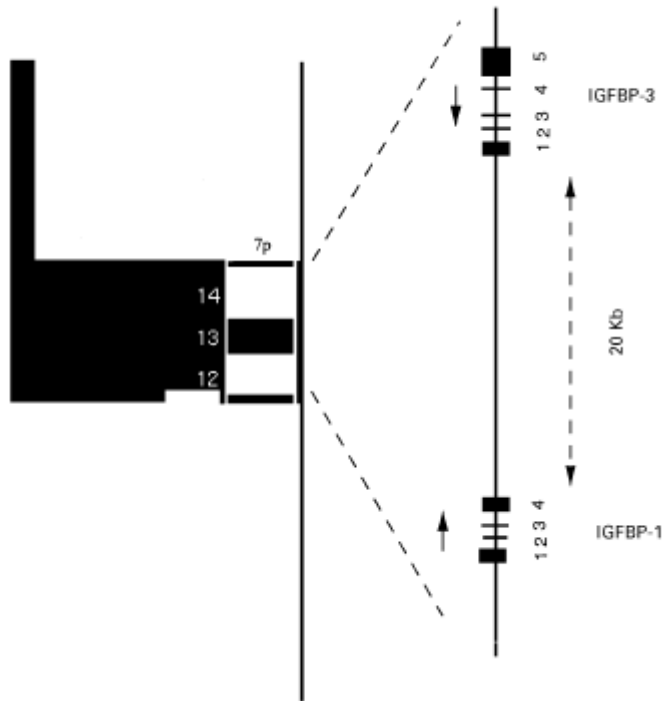
IGFBP-1 ve IGFBP-3 genleri bitişiktir ve 7. Kromozomdaki homebox A (HOXA) gen dizisine yakındır (şekil 7). HOXA genleri mayalardan insanlara kadar değişik organizmalarda bulunan, erken morfogenezde önemli olan transkripsiyon faktörlerini kodlar. İlk olarak 3,6 kb 5' IGFBP-1 transkripsiyon fonksiyonları, birçok insan in-vitro hücre sistemlerinde bir IGFBP-1 promotörü gibidir Örneğin Hec1B endometrial karsinoma hücreleri ve primer endometrial stromal hücreleri. IGFBP-1 promotörünün sahip olduğu 6 DNA kutusunun in vitro foksiyonel öneme sahip olduğu gösterilmiştir. Box 1 transkripsiyonun başlamasında önemli olan TATA elementini içerir. Box 2 hepatik nükleer faktör 1 (HNF1) bağlayıcı alan ve karaciğer, böbrek ile birlikte over ve desiduada doku spesifik IGFBP-1 gen ekspresyonu için DNA bağlayıcı protein içerir. Box 3 ve 5 glukokortikoid reseptörlerine bağlanan glukokortikoid yanıtı elementler (GRE 1 ve 2) içerir. Box 4, IGFBP-1 promotor aktivitesindeki insülinin inhibitör etkisini gösteren insülin yanıtı element olarak bilinen (IRE), hepatik nükleer

faktör 3 bağlayan bir element içerir. Box6 IGFBP-1 promotörünün cAMP stimülasyonunu gösteren cAMP yanıtı element (CRE) içerir (104). TATA elementi, HNF1 bağlayıcı bölge, IRE ve GRE2 sekansları insan, sıçan ve fare promotörleri arasında muhafaza edilir, IGFBP-1 regulasyonunun bu gen promotör alanlarının evrimsel olarak korunmasında çok önemli bir rolü olduğunu düşündürür. (105).

IGFBP genleri ve HOX kümelerinin birlikteliği bu bağlayıcı proteinlerin evrimsel ve gelişimsel dönemlerde ne kadar önemli olduğunu gösterir. IGFBP-1'in üreme sistemindeki doku spesifik ekspresyonunda olduğu gibi, metabolizma ve büyümede de çok çeşitli rolleri olan çeşitli elementleri vardır.

IGFBP-1, hızlı bir şekilde regüle edilen nadir IGFBP 'lerdendir. Serbest IGF-1'in biyoyararlanımını düzenler (104) ve yüksek konsantrasyonlarda ise intrauterin büyüme geriliğine neden olabilir (106, 107). Düşük IGFBP-1 konsantrasyonları ise PCOS da görülen rahatsızlıklar spektrumunu içeren, insülin rezistans sendromundaki kardiyovasküler risk faktörleri ve obeziteyle ilişkilidir (108-110).

İnsülin, IGFBP-1 transkripsiyon inhibisyonu ile IGFBP-1 ekspresyonunun primer belirleyicisi gibi görünmektedir. IGF-I ve II, IGFBP-1 ekspresyonunun etkilerini inhibe eder. Glukokortikoidler ve cAMP sadece insülin düşük veya hiç olmadığına IGFBP-1 transkripsiyonunu stimüle ederler. Benzer şekilde sitokinler ve büyüme hormonu, insülinin düzenleyici etkilerini değiştirerek IGFBP-1 ekspresyonunu etkileyebilirler. İn vivo ve in vitro çalışmalarda, IGFBP-1'in IGF- inhibisyonu ile lineer büyümeyi, kilo artışını, doku büyümesini ve glukoz metabolizmasını inhibe ettiği gösterilmiştir (111).



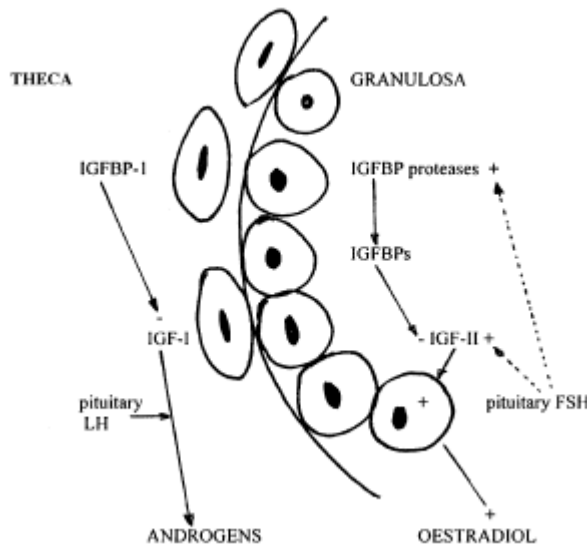
Şekil 7. IGFBP-1 ve IGFBP-3'ün kromozomal lokalizasyonu.

7p12-p14, kuyruk kuyruğa oryantasyonda IGFBP-3 genini çevreleyen, 3 intron tarafından ayrılmış 4 exon içeren IGFBP-1 geninin konum ve organizasyonunu göstermektedir.

2.2.2. Normal ve Patolojik Overlerde IGFBP-1

İnsülin büyüme faktörleri mitoz ve steroidogenezi stimüle ederler ve korpus luteumda IGF-II, IGF-I'e göre daha baskındır (112). Nonfosforile IGFBP-1' in vivo (113) ve in vitro (114-116) insülin büyüme faktörlerinin güçlü bir inhibitörüdür. İnsan granuloza hücrelerinin kullanıldığı bir çalışmada insülin ve IGF-I, IGF-II başta olmak üzere insülin benzeri büyüme faktörlerinin IGFBP-1'i inhibe ettiği gösterilmiştir (117, 118). IGFBP-1 ilk olarak nonfosforile halde gonadotropinle uyarılmış luteinizan folliküllerde ve normal menstruel siklusu olan kadınların folliküler sıvılarında bulunmuştur (119). IGFBP-1 LH pikinden sonra dominant follikülün granuloza hücrelerinde salgılanır ve IGFBP-1 mRNA korpus luteumda eksprese edilir (120, 121). Parakrin feedback döngüler söz konusu olabilir çünkü IGFBP-1 IGF-II'yi inhibe eder ve sırayla IGF-II in vitro insan luteinize granuloza hücreleri tarafından IGFBP-1 üretimini inhibe eder. İnsan ovaryan granuloza hücrelerinde IGF-I den daha ziyade IGF-II eksprese edilir (121-124).

Diğer IGFBP'lerin (-2,-3,-4 ve -5) ovaryan follikül gelişiminde ve steroid üretiminde rol oynadıkları bilinmektedir (125, 126). Tranlasyon sonrası spesifik IGFBP proteazların azalması (özellikle de IGFBP-2,-3 ve -4) IGFB'lerin etkinliğini azaltır ve IGF etkilerini potansiyalize eder (127). IGFBP-5'in düşük moleküler ağırlıklı formunun IGF-I etkisini artırdığı saptanamamıştır (128). Teka ve granuloza hücrelerindeki düzenleyici mekanizma, PCOS gibi patolojik klinik sendromlarda görülen anormal folliküler gelişim ve steroid üretimini açıklamaya yardımcıdır (şekil 8).



Şekil 8. Teka ve granuloza hücrelerinin endokrin ve parakrin etkileşimlerinin önerilen mekanizmalar.

Granuloza hücresi: hipofizer FSH bağımlı IGF-II aracılı östradiol üretimi. FSH, IGF-II ekspresyonunu ve IGF-II'nin net aktivasyonu ile sonuçlanan IGFBP-2, -4 ve -5 gibi daha küçük inaktif fragmanlara indirgeyen IGFBP protezları stimüle edebilir. Artmış IGF-II ekspresyonu, normal follikül gelişimini sağlayan FSH bağımlı östradiol üretimini ve granuloza hücrelerinin proliferasyonunu daha fazla stimüle edebilir. Teka hücresi: IGF-I ve hipofizer LH kontrolünde androjen üretimi. IGFBP-1 IGF-I'in etkilerini inhibe eder. Fizyolojik olarak, teka-granuloza etkileşimleri olma olasılığı vardır. Teka, granuloza ya da interaktif yollardaki başarısızlıklar foliküler gelişimde başarısızlığa ve foliküler atrezi/apoptozise neden olabilir.

PCOS anovulatuvar infertilitenin en yaygın nedenidir ve reproduktif çağdaki kadınları etkileyen önemli bir morbidite nedenidir. Altta yatan temel mekanizma hala net değildir. Klinik olarak menstrual düzensizlik, kronik anovulasyona sekonder sub-

infertilite, santral obezite, virilizasyon, akne ve androjen artışına sekonder hirsutizm ile karakterizedir. Ek olarak uzun dönemde insülin rezistansına bağlı olarak dislipidemi, insülin bağımsız diabet ve kardivasküler hastalıklar gibi riskleri vardır (110).

Tanı biyokimyasal markerlarla birlikte yaygın klinik özelliklerin varlığına ve geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi, tiroid hastalıkları, hiperprolaktinemi ve androjen sekrete eden tümör benzeri klinik sendromların dışlanmasına dayalıdır. Aslında konjenital adrenal hiperplazisi olan çoğu kadında PCOS ya da menstruel problemler de vardır (129). İlginç olarak PCOS ile ilgili metabolik ve endokrin problemlerin çoğu puberteyi taklit eder. Hastalar reproduktif yaşam sonrasında klinik problemlerle başvursalar da PCOS pubertede başlayabilir. Puberte süresince, insülin rezistansında artış, LH artışı, dolaşımda androjenlerin artışı ve düzensiz sikluslar olur. Normal pubertede çoğunlukla ultrasonda birçok küçük follikül görünür (130). PCOS 'lu kadınlar puberteye benzeyen hormon profiliyle yaşamaya devam edebilir ve insülin duyarlılığı/direnci düzelmeyebilir. Tek bir gen ya da gen grubunun artmış insülin duyarlılığına sekonder olarak androjenlerin insülin stimülasyonu için overleri hazırladığına dair ve folliküler büyümeyi engellediğini gösteren kanıtlar vardır (131). Yağ ve iskelet kasındaki insülin rezistansı gösterilebilir fakat over insüline rölatif olarak sensitif kalır. İnsülin ve IGF-I'in tekal androjen üretiminde stimülatör etkileri vardır. İnsülin karaciğerde SHBG (sex hormon bağlayıcı globulin) ve IGFBP-1 üretimini inhibe eder. Azalmış SHBG ile serbest testosteron artma eğilimindedir. Benzer şekilde IGFBP-1 inhibisyonu ile LH ile birlikte sinerjik etkiyle ovaryan androjen üretimini artıran dolaşımdaki serbest IGF-I artma eğilimindedir (132). Çoklu regresyon analizlerinde vücut kitle indexi (BMI) normal kadınlarda SHBG, IGFBP-1, glukoz, insülin, levonorgestrel, yaş ve bel-kalça oranı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı gösterilmiştir (133).

PCOS'lu obez ve zayıf kadınlardaki metabolik eksen düşük konsantrasyonlardaki büyüme hormonu, artmış insülin, serbest IGF-I ve LH ile düşük konsantrasyonlardaki IGFBP-1 ile karakterizedir (134). Oral kontraseptif tedavi sonuçları; serum IGFBP-1 artışı, dolaşımda LH konsantrasyonlarının azalması ve IGF-I azalması ile birlikte androjen üretiminde azalmadır. İlginç olarak, oral kontraseptifler normal ovuluar siklusu olan kadınlarda bu değişikliklere neden olmamaktadır (135). PCOS da, progesteron rahim içi araç endometrial IGFBP-1 ekspresyonunu artırarak

endometrial koruyucu etkiye sahip gibi görünüyor. Dolaşımdaki IGF'leri bağlayan IGFBP-1'in artışının ovaryan androjen üretimini azaltması beklenir. Ancak, endometrial IGFBP-1 ekspresyonundaki artışa rağmen dolaşımdaki IGFBP-1'in artışı gösteren kanıt yoktur (136).

IGFBP-1 anormallikleri over fonksiyonunun önemli bozuklukları diğer kliniklerde de bildirilmiştir. İnsülin bağımlı diabetes mellitus hastalığı olan ve düzensiz siklusu olan adölesan kızlar, insülin bağımlı diabetes mellitus hastalığı olan fakat siklusu normal olan kızlarla karşılaştırıldığında IGF-I'in daha düşük ve IGFBP-1'in daha yüksek konsantrasyonlarda olduğu bildirilmiştir. Bu bulgu, daha yüksek BMI (vücut kitle indeksi), daha yüksek hemogloblin A1c, polikistik ovaryan değişikliklerin ultrason bulgusu ile ilişkilidir (137). Artmış BMI (vücut kitle indeksi), genellikle IGFBP-1'in azalması ile korelasyon gösteren artmış insülinle uyumludur. Ancak, X sendromu ve insülin bağımsız diabette insülin ve IGFBP-1 arasındaki normal ters korelasyon yoktur. Obez hayvanlar üzerinde yapılan son çalışmalarda adiposit prekürsörlerinin proliferasyonunda, preadipositlerin diferansiyasyonunda ve obezitenin gelişmesinde IGF-I ve IGFBP-1 arasındaki etkileşim gösterilmiştir. Transgenik fareye IGFBP-1 aşırı ekspresyonu ve sükrözdan zengin diet verildiğinde yabani tip fareye göre önemli oranda daha az kilo artışı saptanmıştır.

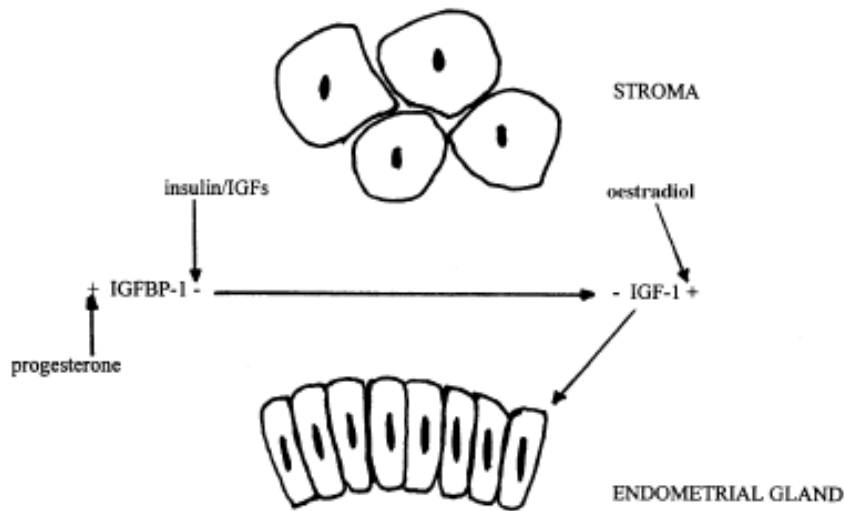
Hipotalamik amenore ve hipööstrojenik olan atletler ve dansçılardaki artmış IGFBP-1 egzersize bağlı amenore ve düzensiz sikluslarla ilişkilidir (138). Yüksek IGFBP-1 konsantrasyonları östrojen üretimini ve bu durumda normal over fonksiyonunu daha fazla inhibe eder.

Endometrial neoplazmların aksine, IGFBP-1 over kanseri patogenezinde yer almamıştır. IGFBP-1 insan over kanseri hücre sınırlarında veya insan epitelyal over kanseri primer kültürlerinde tespit edilmemiştir (139).

2.2.3. Gebelik Dışı Endometriyumda IGFBP-1'in Rolü

IGF sistemi endometriyumda fizyolojik ya da patolojik rol oynayabilen pek çok büyüme faktörü sistemlerinden birisidir. IGF/IGFBP aksı endometrial siklik gelişimde ve blastokist implantasyonunda önemlidir ve neoplazinin patogenezinde rol oynayabilir (140).

Uterin endometrium östrojen, progesteron gibi ovaryan steroidlere yanıt olarak ve siklik olarak değişikliklere uğrayan dinamik bir dokudur. Muhtemelen büyüme faktörleri ve IGF ailesi gibi ilişkili peptidler üzerinden hücre sel (hipertrofi) ve doku (menstruasyon) yanıtı verir (Şekil 9). Ancak neoplazide bu peptidler patogene zde rol oynayabilir. Örneğin; endometrium kanserinde IGF-I östrojen aracısı olabilir (141). IGF'ler bağlayıcı proteinler gibi modülatörlerin varlığına bağlı olarak normal ya da anormal diferansiyasyon ve proliferasyona neden olabilirler.



Şekil 9. Stroma ve endometrial epitelyum arasındaki parakrin etkileşimi gösteren, gebelik dışı endometriumun şeması

Stroma IGFBP-I ve IGF'leri salgılar (Zhou et al., 1994). Bunların endometrial epitelde mitotik ve muhtemelen antiapoptotik etkileri vardır. Östrojen ve progesteronun siklus fazına göre farklı etkileri vardır. Menstrual siklusun proliferatif fazında (östrojen dominant faz) stromada IGF-I salgılanır. Sekretuar fazda (progesteron dominant faz) ise bolca stromal IGF-II salgılanır. Endometrial epitelden proliferatif ya da sekretuar fazda IGF-I, -II, IGFBP-I salgılanmıyor gibi görünür fakat östrojen etkisi altındaki IGF'lerin hedef organı olabilir. İnsülin/IGF'ler IGFBP-I'i inhibe etmeye meyillidir. IGFBP-I IGF'leri inhibe eder böylece feedback etki yaratır. Östrojen proliferatif fazda IGF-I üzerinden etki gösterir. Progesteron sekretuar fazda stromal hücrelerden salgılanan IGFBP-I'i stimüle etme eğilimindedir. -=inhibisyon +=stimülasyon

Daha önce bulunan desidualize endometriumun major sekretuar proteini Plasental protein12 olarak bilinen (yeni tanımlanmış olan ve yeni adı IGFBP-I olan)

IGF bağlayıcı proteindi (142). Sonra temel yapısı ve IGF'leri yüksek bağlama özelliğinden bağımsız olarak yayınlandı (143, 144).

Menstrual siklusun fazına bağlı olarak ovarian stromal IGFBP-I salgılanır, proliferatif fazda östrojen dominanttır sekretuar fazda progesteron dominanttır. Bu faz spesifik patern, sekretuar stromada (progesteron fazı) IGFBP-I ve IGF-II salgılanması, endometrial regulasyonda bu iki peptid arasındaki etkileşimi göstermektedir (112). IGFBP-I'in zamanı ve lokalizasyonu stromanın desidual diferansiyasyonunda bir rolü olduğunu göstermektedir (145). Gebelik durumunda sekretuar endometrium desiduaya farklılaşırsa, desidüadan IGFBP-I ve trofoblasttan IGF-II salgılanması desidua-trofoblast arasında parakrin etkileşimin olduğunu gösterir (112). Stromanın aksine endometrial epitelde proliferatif ya da sekretuar fazda IGFBP-I ya da IGF-II salgılanmıyor gibi görünüyor. Stromal IGF-I proliferatif fazda (östrojen dominant faz), stromal IGF-II sekretuar fazda (progesteron dominant faz) salgılanır (124). IGFBP-I mRNA ve IGFBP-I proteini myometriyum ya da fibroid dokuda saptanmamıştır (146, 147).

İnsan dışı primatlarda, endojen östrojen ve progesteron endometrial IGFBP-I'i artırır ve progesteron maksimal IGFBP-I salgılanmasında önemlidir. İn vitro çalışmalarda endometrial stromal hücreler progesteron olmadan çok düşük IGFBP-2, -3, ve -4 saptanamayacak ölçüde IGFBP-I salgıladığı gösterilmiştir. Progesteron tedavisi ile diğer bir desidualizasyon markerı olan prolaktin ile karşılaştırıldığında çok yüksek konsantrasyonlarda IGFBP-I sekresyonuna neden olduğu saptanmıştır (148). Bu etki progesteron antagonisti RU486 ile bloke edilir. Endometrial hücrelerde medroksiprogesteron varlığında IGFBP-I konsantrasyonunda dramatik olarak 4000 kat artış saptanmıştır (149). IGF-II, interlökin-1 β (IL-1 β) ve progesteron endometrial IGFBP-I regulasyonunda önemli olarak görülmektedir. Östrojen bağımlı neoplazmlar ve endometrial hiperplazinin patogenezinde etkileri olabilen östrojen, progesteron, IGFBP-I ve IGF-I arasında kompleks bir ilişki vardır. Bu ilişkiyi daha iyi açıklamak için transgenik fare modelleri kullanılmış. Bu in vivo sistemde IGFBP-I uterin glandüler epitelde aşırı eksprese edilmiş ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında östrojenin DNA sentezi stimülasyonunu bozmuş (150). Bu da IGFBP-I'in, IGF-I ve endometrial östrojen aktivitesini inhibe ettiğini göstermektedir. İnsan endometriumundaki IGFBP-I tarafından IGF reseptör bağlayıcılığının inhibisyonu 1988'de kanıtlanmıştır (114). IGF

inhibisyonu endometrial hiperplazi ve neoplazilerde IGFBP-I üretimini stimüle eden progestajenler, antiöstrojenler gibi IGFBP-I agonistleri ya da IGF-I inhibitörleri gibi östrojen inhibisyonu ile sonuçlanacak tedavi olasılığını artırır. IGFBP-I'in yüksek konsantrasyonlarında östrojen ve IGF-I inhibisyonu beklenir, neoplastik değişiklik ve hiperplazide endometrial glandüler atrofi ve redüksiyonla sonuçlanır.

Son zamanlarda, intrauterin mikrodializ cihazı, insanlardaki uterin parakrin etkileşimin dinamik in vivo ölçümünü mümkün kıldı. Lokal olarak uygulanan human koryonik gonadotropin (HCG) prolaktini, makrofaj koloni uyarıcı faktörü (M-CSF) ve IGFBP-I'i inhibe etmektedir. Yazarlar ovulasyon indüksiyonu ve luteal destek için kullanılan HCG'nin direk olarak endometrial fizyolojiyi değiştirebileceğini gösterdiler (151).

2.2.4. IGFBP-I'in İmplantasyon ve Gebelik Endometriumundaki Rolü

Blastokist implantasyonu süresince, desidual IGFBP-I ve trofoblast kaynaklı IGF-II arasında önemli bir etkileşim olabilir (Şekil 10). İnsan erken gebelik örneklerinde IGFBP-I mRNA ve proteini desiduada ve desidua-trofoblast arasında yüksek oranda eksprese edilir (152). IGFBP-I immunoreaktivitesi periarterioller bölgeler ve desiduanın stroma ve ekstrasellüler matriksine lokalize edilmiştir (153). IGF-II mRNA yüksek oranda trofoblast tarafından eksprese edilir. IGF-II ve IL-1 β 'in IGFBP-I için inhibitör faktör oldukları bilinmektedir. Oysaki TGF- β , SCF, CSF-1 ve LIF'in IGFBP-I'e etkileri gösterilememiştir (154).

HCG'nin gebelikteki rolü ve regülasyonu net değildir. Kullanılan bir in vitro modelde, HCG ve progesteronun desidualize endometriumda PP14, IGFBP-I (PP12) ya da prolaktin üretimini stimüle etmediği bulunmuştur (155). Ancak bir diğer çalışma tam tersi sonuçlar verdi. Glukoprotein hormonun α subuniti plasenta ve menstrual siklus boyunca ön hipofizden salgılanır. Progesteronla birlikte sinerjistik etkisi tek başına progesteronun etkisiyle karşılaştırıldığında, prolaktin ve IGFBP-I'in daha yüksek çıkışı ile daha hızlı desidualizasyonu indüklemeye eğilimindedir (156). Bu HCG α subunitiyle aynı stimülatör etkiye sahip olabileceğini gösterir. Bir diğer veri ise; IGFBP-I menstrual siklusun progesteron dominant fazında sekretuar stromada salgılandığıdır. Bu bulgular HCG'nin stimülatör etkisinin desteklendiği, progesteronun desidualizasyona öncülük ettiği ve IGFBP-I üretimini arttırdığı bulgularını desteklemektedir (156).

IGFBP-I'in inhibitör etkileri in vitro koryokarsinoma hücrelerindeki IGF aracılı mitogenez ve IGF bağlaması ile gösterilmiştir (157). Benzer etkiler trofoblast-desidua aralığında da vardır ancak tam mekanizma belli değildir.

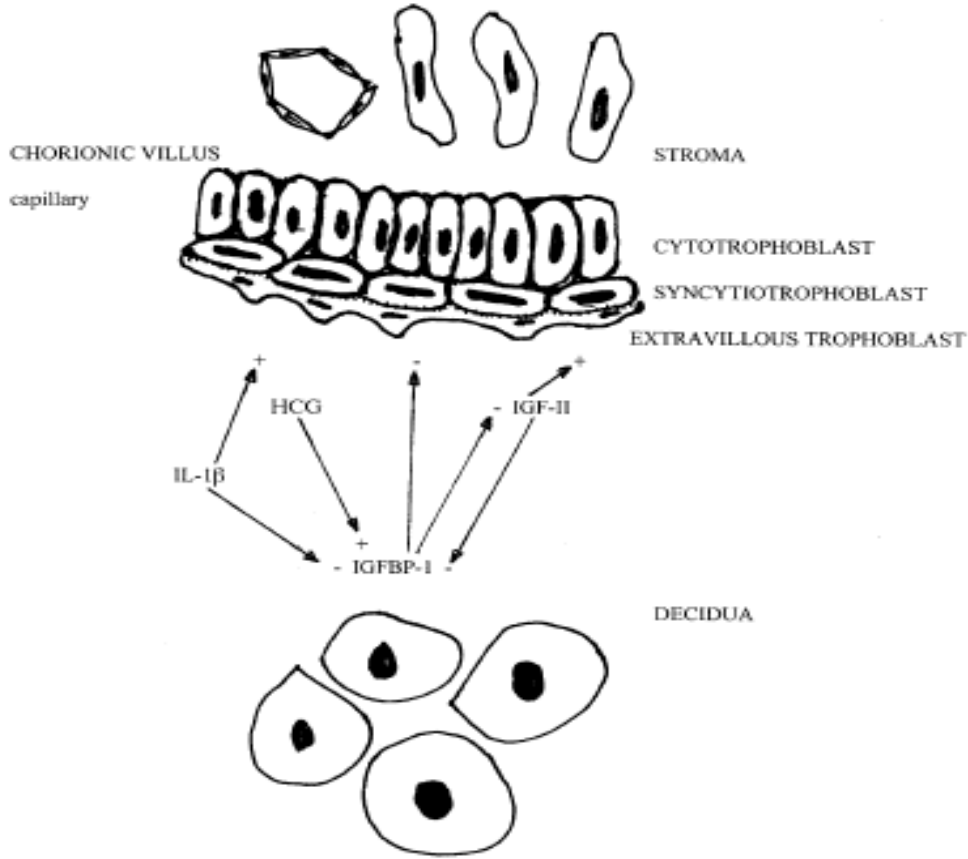
Ek olarak, IGFBP-I'in IGF'den bağımsız, integrin bağlayıcı sekans (Arg-Gly-Asp) üzerinden fonksiyonları vardır. Trofoblast işgali tek fenotipe sahiptir ve bu IGFBP-I integrin bağlayıcı alandaki bağlama bölgesi olabilen $\alpha 5\beta 1$ integrin/fibronektin reseptörünü eksprese eder (158).

IGFBP-I bu integrine spesifik olarak bağlanır ve trofoblastlardaki fibronektinin bu integrine bağlanmasını inhibe eder. Böylece trofoblast hücre migrasyonundaki fibronektin inhibisyonunu suprese eder ve invazyonu artırır (128). Ancak aksine desidual hücre içerisine trofoblast invazyonu IGFBP-I tarafından suprese edilir gibi görünüyor. IGF-I ve II hücre migrasyonunda etkili stimülatörlerdir ve IGFBP-I hücre yüzey reseptörlerine IGF bağlanmasını inhibe eder, böylece trofoblast migrasyonu ve invazyonunu inhibe eder. İn vivo, IGF ile uyarılmış hücre migrasyonunun IGFBP-I ile inhibisyonu, trofoblast invazyonunun net supresyonu ile sonuçlanan predominant overdeki IGFBP-I'in fibronektin blokajı ile açıklanabilir. (104).

Endometrial laminin desidualizasyonunda önemlidir ve normal hücre adezyonu için gerekli olduğu düşünülmektedir.

Artmış serum LH konsantrasyonu yüksek spontan düşük riski ile ilişkilendirilmiştir (159).

Prematur ovulasyon ya da foliküler fazda yüksek konsantrasyonda LH prematur desidualizasyona neden olabilir. Desidual IGFBP-I üretiminin artmasının implantasyon başarısızlığı veya düşüğe neden olup olmadığı bilinmemektedir.



Şekil 10. Gebelik endometriumun şeması

Trofoblast/endometrial desidua etkileşimini ve HCG, interlökin-1 β (IL-1 β), IGF-II ve IGFBP-I'nin rolünü göstermektedir. İmplantasyon süresince desiduaal eksprese edilen IGFBP-I ve trofoblast tarafından salgılanan IGF-II arasındaki kontrollü etkileşim.

-=inhibisyon;+=stimülasyon

2.3. OSTEOPONTİN:

Kemik sialoprotein I olarak bilinir ve ilk kez 1986 yılında osteoblastarda tanımlanmış bir glikoproteindir.

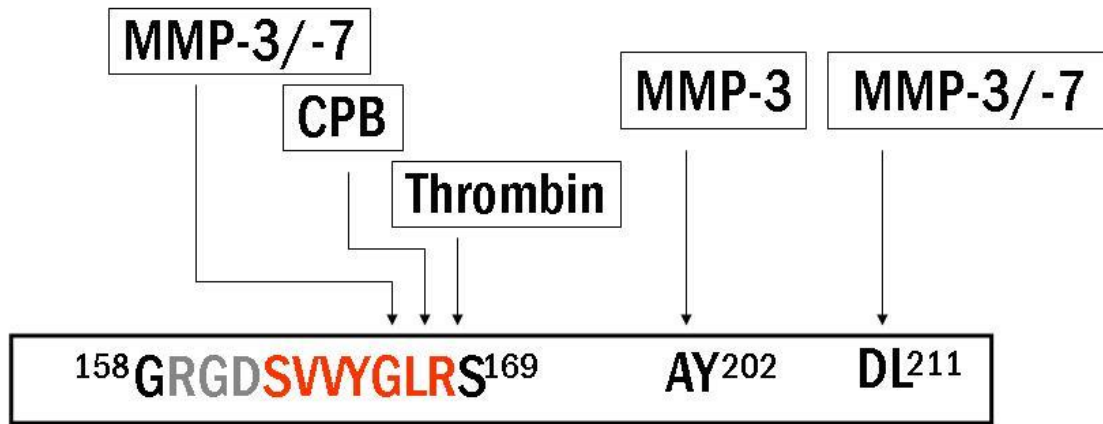
2.3.1. Osteopontinin Genel Yapısı:

OPN sekonder yapıdan yoksun negatif yüklü ekstrasellüler matriks proteindir (160). Bu, yaklaşık 300 aminoasitten (farelerde 297, insanda 314) oluşan ve 33-kDa 'lık

bir protein olarak ifade edilir. OPN moleküler ağırlığını yaklaşık 44 kDa'cıkaran postranslasyonel modifikasyonlara girebilir (161). OPN geni altısı gen kodlama sekansı içeren yedi eksondan oluşur (161, 162).

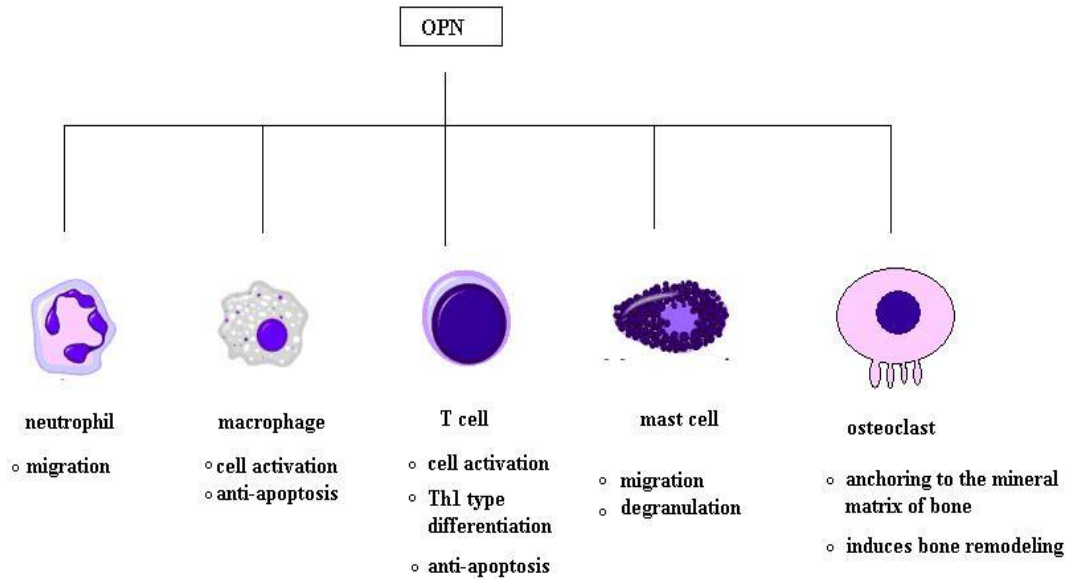
2.3.2. Osteopontinin İzofomları:

Tam boy OPN (OPN-FL), bir şifre dizisi oluşturan trombinin parçalanması yolu ile modifiye olabilir. OPN –R olarak bilinen proteinin bölünmüş formunun şifre dizisi SVVYGLR'dir (Şekil 11). Bu trombin ile bölünmüş OPN (OPN-R) α 4 β 1, α 9 β 1 ve α 9 β 4 integrin reseptörleri için bir epitop ortaya koyar (163, 164). Bu integrin reseptörleri mast hücreleri, nötrofiller ve T hücreleri gibi bir dizi bağışıklık hücrelerinde mevcuttur (165, 166). Monosit ve makrofajlar tarafından eksprese edilir (167). Bu reseptörlere bağlanan hücreler, immün yanıtı oluşturmak için çeşitli sinyal transdüksiyon yollarını kullanır. OPN-R Carboxypeptidase B (CPB) ile parçalanıp C-terminal arginini ayrılır ve OPN-L'ye dönüşür (Şekil 12). OPN-L'nin fonksiyonu tam anlamıyla bilinmemektedir.



Şekil 11. Total OPN (OPN-FL) 'nin proteolitik bölünmesi.

Trombinden ayrılmış epitop olan SVVYGLR (OPN-R). CPB, OPN-R'nin C terminal ucundaki arginini ayırır. Bu ayrılmış epitop α 4 β 1, α 9 β 1 ve α 9 β 4 integrin reseptörlerine bağlanan bir alana sahiptir. Sonraki bölünmüş epitop, (α v β 1,3,5, and α 5 β 1) integrin reseptörleriyle etkileşime giren alana sahiptir.



Şekil 12. OPN 'nin bilinen immünolojik fonksiyonları

OPN, lökositler tarafından eksprese edilen $\alpha 4\beta 1$, $\alpha 9\beta 1$ ve $\alpha 9\beta 4$ gibi çeşitli integrin reseptörlerine bağlanır ve nötrofiller, makrofajlar, T-hücreleri, mast hücreleri ve osteoklastları içeren bağışıklık hücrelerinde adezyon, göç ve canlılığa neden olduğu bilinmektedir.

2.3.3. Osteopontinin Biyosentezi:

Osteopontin, fibroblastlar, preosteoblastlar, osteoblastlar, osteositler, odontoblastlar, bazı kemik iliği hücreleri, hipertrofik kondrositler, dendritik hücreler, makrofajlar, düz kas, iskelet kas hücreleri, endotelial hücreler ve iç kulak, beyin, böbrek, deciduum ve plasenta gibi ekstraosseöz hücreleri de içeren çeşitli doku tiplerinden sentezlenir (168, 169). Osteopontinin sentezi kalsitriol (1,25-dihydroxyvitamin D₃) tarafından stimüle edilir.

2.3.4. Osteopontinin Regülasyonu

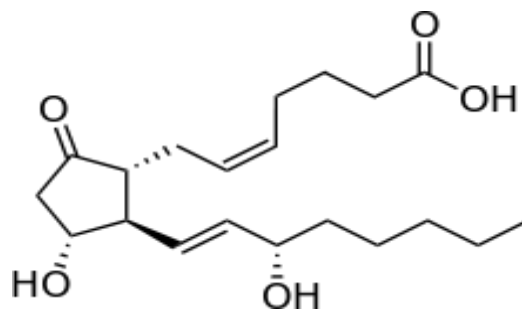
OPN gen regulasyonu tam olarak anlaşılamamıştır. Bu regülatuar yolların mekanizması tam bilinmemesine rağmen, OPN ekspresyonunun stimülasyonu, hücreler pro-inflamatuar sitokinlere maruz kaldığında olur. Akut enflamasyon klasik mediatörleri tümör nekroz faktörü α (TNF α), interlökin-1 β (IL-1 β), anjiyotensin II, transforme edici

büyüme faktörü β (TGF β) ve paratiroid hormon (PTH)'dur (170-172). Hiperglisemi ve hipoksinin OPN ekspresyonunu artırdığı bilinmektedir (171, 173, 174).

2.3.5. Osteopontinin Endometriyal ve İmplantasyondaki Fonksiyonu

$\alpha\beta3$ integrin ligandı osteopontindir, çeşitli farklı integrin reseptörlerine bağlandığı gösterilmiştir. Fakat $\alpha\beta3$ integrini OPN'nin primer reseptörü olarak tanımlanmıştır (91). Aslında OPN ve reseptörü olan $\alpha\beta3$ integrini, normal siklusa sahip fertil kadınların menstrual siklus süresince epitelde koordineli olarak bulunduğu ve her iki glikoproteinin de implantasyon penceresi döneminde maksimum düzeyde eksprese edildiği bulunmuştur (175). Böylece bu proteinlerin endometrial fonksiyon ve implantasyonda tamamlayıcı rollerinin olduğu öne sürülmüş ve embriyo ekini desteklemek için insan uterin luminal epiteli apikal yüzeyinde OPN: $\alpha\beta3$ integrin kompleksinin oluşabileceği ileri sürülmüştür (91, 176-179). Klinik uygulamada non reseptif endometrium ile reseptif endometriumun ayırımında bu iki marker önerilmekte ve infertil hastaların bazı gruplarında bozulmuş endometrial reseptiviteyi araştırmada bu iki marker yeni bir yöntem olabileceği öngörülmektedir (91).

2.4. PROSTOGLANDİN E2:



Şekil 13. PGE2'nin yapısı

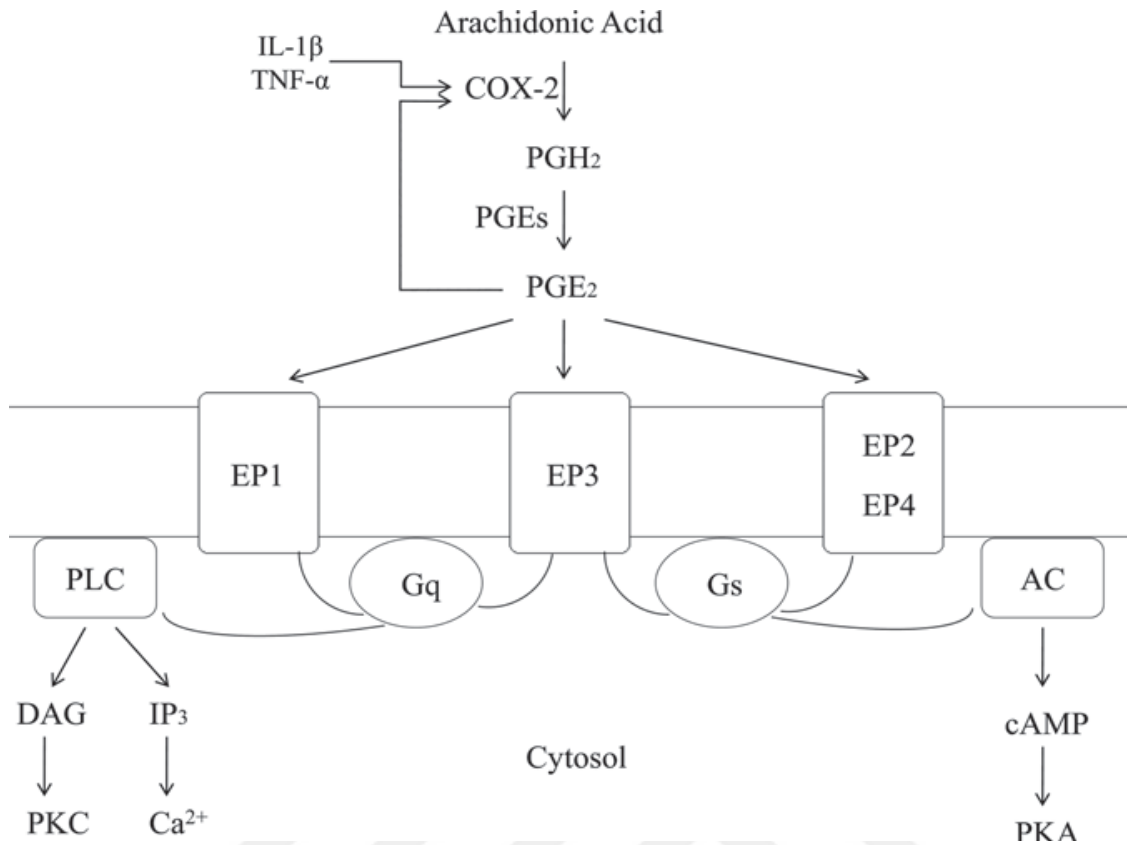
Prostoglandinler araşidonik asit metabolizması sonucu oluşan bir grup bioaktif lipit ürünüdür. Serbest araşidonik asit prostoglandin prekürsörüdür. Çeşitli prostoglandin alt tiplerinin sentezinde en önemli basamak siklooksijenaz enzimin

katalize ettiği basamaktır. Bu basamağı bugün için üç adet siklooksijenaz enzim izoformu katalize eder (COX1,COX2,COX3). Birçok çalışmada COX2 izoformunun ektopik endometrial hücrelerde fazlaca eksprese edildiği, dismenoresi, menorajisi ve endometriozisi olan kadınların uterus dokularında artmış bir PGE2 seviyesinin bulunduğu bildirilmiştir (180, 181).

2.4.1. PGE2 Üretimi ve Reseptörleri

Peritoneal kavitedeki PGE2 sentezinden sorumlu anahtar hücre tipi ektopik endometrial hücrelerdir (182). Bununla birlikte peritoneal makrofajlarda lokal PG sentezinde rol alırlar (180). PG sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan araşidonik asidin PGH2 'ye dönüştürülmesinde COX görev alır. Daha sonra bu enzim PGH2'nin PGE2'ye dönüşümünü sağlar (180, 183). COX2 endometrioziste fazlaca salgılanan en önemli izoformudur. COX2'nin aşırı ekspresyonu sitokinler, tümör indükleyiciler, hormonlar ve proinflamatuvar ajanlar gibi faktörler tarafından tetiklenebilir (184, 185). IL1 β , TNF α ve PGE2 endometrioziste COX2 geninin aşırı eksprese olmasına sebep olur. Bu nedenle COX2 esas olarak makrofajlarda fazla salgılanırken COX1 ileri evre hastalığın dışında nadiren fazla eksprese edilir (180, 183).

PGE2 reseptörlerinin dört tipi vardır (EP1,EP2,EP3,EP4)(Şekil 14). PGE2 hangi reseptöre bağlanırsa sinyal iletimi buna göre module edilir (186). EP1 reseptörüne bağlanırsa hücre içi kalsiyum inozitol trifosfat yolağını aktive eder. EP4'e bağlanması cAMP üzerinden olur (187). EP3'e bağlanması hücre tipi ve reseptör varyasyonuna bağlı olarak her iki yolağı da kullanabilir. EP1 veya EP3 reseptörleri üzerinden hücre içi kalsiyum salınmasını takiben hedef hücredeki PGE2 aktivitesi düzenlenir (188, 189).



Şekil 14. PGE₂ üretimi ve reseptörleri.

COX-2 arachidonic asidi PGH₂'ye dönüştürür. PGH₂, PGE sentaz ile PGE₂ 'ye dönüştürür. IL1 β , TNF α ve PGE₂, COX2 salınımını artırır. PGE₂ dört reseptör aracılığı ile etkilerini gösterir. EP1, PLC(fosfolipaz C) üzerinden PKC(protein kinaz c)'yi artırarak ve hücre içi kalsiyumu artırarak etki gösterir. EP2 ve EP4 AC yolunu kullanarak cAMP üzerinden PKA salgısına neden olur. AC, Adenilil siklaz; Ca²⁺, Kalsiyum; cAMP, Cyclic adenosin monofosfat, COX-2, Siklooksijenaz-2 enzimi; DAG Diaçilgliserol; EP 1/2/3/4, Prostaglandin reseptör subtipleri 1, 2, 3 ve 4; Gs/Gq, G protein alfa sub-unitleri; IL-1 β , Interlökin-1 β ; IP₃, Inositol trifosfat; PGE₂, Prostaglandin E₂; PGEs, Prostaglandin E sentaz; PGH₂, Prostaglandin H₂; PKA, Protein kinaz A; PKC δ , Protein kinaz C; PLC, fosfolipaz C; TNF- α , Tümör nekroz faktör-alfa.

2.4.2. PGE₂'nin Östrojen Seviyesi Üzerine Etkisi

Persistan endometriozis östrojen bağımlı bir durum olup ektopik endometrial hücreler kendi başlarına östrojen sentezleme yeteneğine sahiptirler (183). PGE₂ ektopik endometrial hücrelerde östrojen sentezini uyarabilir (190). Östrojen sentezinde iki ana düzenleyici mekanizma vardır. Bunlar steroidogenik akut regülör protein (StAR) ve aromatazdır. StAR iç mitokondrial membranda kolesterol taşıyıcı olarak görev yapar (191). Aromataz ise androstenedionun östrona dönüşümünde gereklidir.

PGE2, EP2 reseptör aracılığı ile StAR ekspresyonunu düzenler. Bu sinyal iletimi yalnızca ektopik endometrial hücrelerde olur (192). PGE2 aromataz geninin, P450 arom geninin ekspresyonunu, StAR genindeki gibi benzer bir metodla düzenler. Bununla birlikte EP2 reseptörüne bağlanmasının yanında EP4 reseptörüne de bağlanabilir. PGE2'nin neden olduğu aromataz ekspresyonu, steroidogenik faktör 1 (SF1) aracılığı ile P450 arom genine bağlanarak salgılanmasını sağlar. Bu faktör ektopik endometrial hücrelerde anormal olarak fazlaca eksprese edilir (190). Bu iki genin transkripsiyonundaki artış östrojen seviyesinin artmasına neden olur. Östrojen de pozitif feedback ile COX2'yi aktive ederek PGE2 artışına neden olur (193).

2.4.3. Apoptozis İnhibisyonu ve Hücre Proliferasyonu

Yüksek COX-2 seviyesi ve sonrasında PGE2 apoptozise azalmış eğilimle birlikte. Bu hem genital sistem kanserlerinde hem de endometrial hücrelerde izlenmiştir (194). COX-2 fazla salgılayan hücrelerin artmış proliferasyon yeteneği ve apoptozisten kurtulma yeteneği olduğu bilinir. Bu hücre döngüsünün G1 fazını uzatan siklin D aracılığı ile olur (195).

Östrojen hücre proliferasyonuna neden olan hücre sinyalizasyonunda temel gereksinimdir. Bu artmış peptid growth faktörleri aracılığı ile sağlanır (196, 197). Ektopik endometrial hücrelerde PGE2 ile düzenlenen büyüme faktörlerinden biri fibroblast growth faktör 9 dur (198). PGE2 iki mekanizma ile FGF-9 transkripsiyonunu artırır. Direk olarak EP3 reseptörü ile protein kinaz aracılığı ile sinyal iletimi sonrasında ETs LiKe (ELK-1) fosforilasyonu yapar. Bu da FGF-9 transkripsiyonunu artırır (199). Östrojen FGF-9 ekspresyonunu artırdığından (P40), sonrasında PGE-2 östrojen sentezindeki enzimleri uyatarak indirek olarak FGF-9 ekspresyonuna katkıda bulunur. FGF-9 birçok büyüme faktöründen yalnızca birtanesi olması nedeniyle PGE2 nin ektopik endometrial hücre proliferasyonuna direk etkisi tam olarak ölçülemez.

Hücre proliferasyonun yanında ektopik hücre invazyonunu kolaylaştırabilir. COX-2 yi fazla salgılayan hücreler matrix metallo proteinaz-2 (MMP-2) enzim üretimini artırır. MMP' ların ekstrasellüler matrix erozyonuna ve doku invazyonuna

katkısı büyüktür. İn vitro çalışmalarda COX-2 inhibitörlerinin ekstrasellüler matriksin harabiyetini koruduğu gösterilmiştir (200).

2.4.4. İmmunsupresyon

PGE2'nin yüksek konsantrasyonlarıyla B ve T hücrelerinin proliferasyonlarının inhibe olabileceği gösterilmiştir (201). Endometrioziste fagositik aktivitenin azaldığı gösterilmiştir (202). Retrograd menstruasyonu takiben peritoneal kavitede yer alan temel immün hücreler makrofajlardır. Endometriozisli hastalarda, peritoneal kavitedeki makrofajlar CD36 reseptörü gibi MMP-9'un da etkisini azaltır (203, 204). Bu down regülasyondaki temel sorumlu molekül PGE2 dir (183). Bu inhibitör etki, protein kinaz A (PKA) hücre sinyali içeren EP2 ve EP4 reseptörleri üzerinden PGE2 tarafından olmaktadır (183).

2.4.5. Anjiogeneziste PGE2'nin Rolü

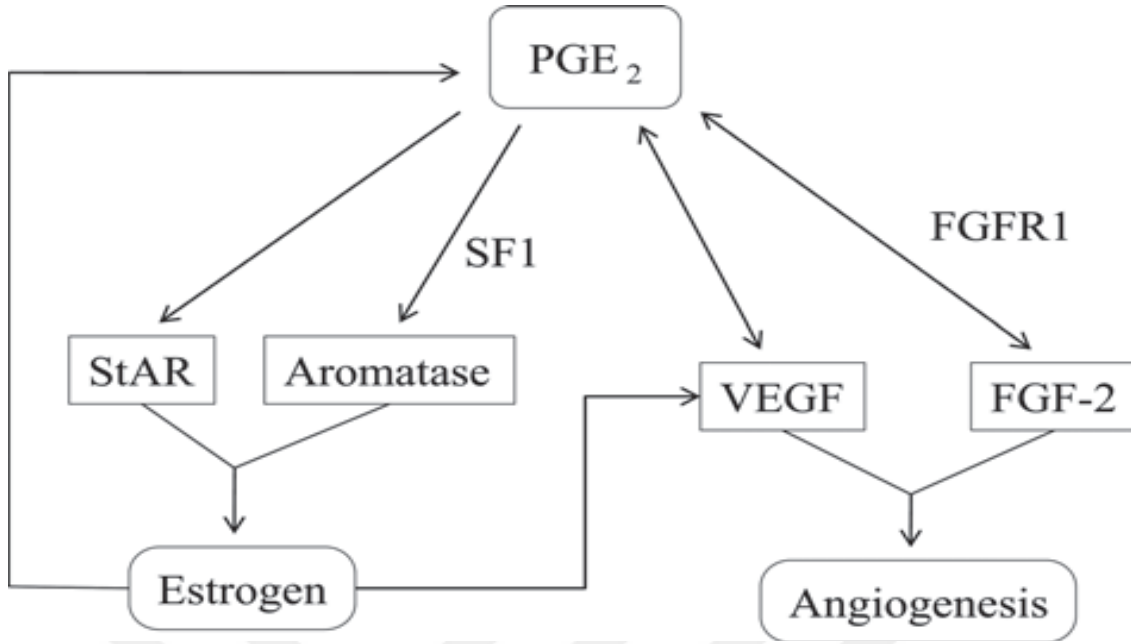
Endometrial hücrelerin gelişimi için kan akımı gereklidir, dolayısıyla anjiogenezis bu hücrelerin canlılığı için anahtar rol oynar. Çeşitli anjiyogenik faktörler, yeni kan damarlarının oluşumunda rol oynamaktadır. Bunlar sitokinler, endostatin, anjiostatin, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve östrojen gibi hormonlardır. Bunlardan VEGF ve östrojen PGE2'nin etkileriyle bağlantılıdır. Östrojen ve COX2'nin VEGF ekspresyonunu artırabildiği gösterilmiştir (205, 206). COX2'nin etkisi PGE2'nin üretimine aracılık etmektedir (206, 207). Özellikle de östrojen, anjiogenezisle ilgili olan VEGF ve MMP'ların ekspresyonunu artırır (208, 209) (Şekil 15).

Endometrioziste yer alan anjiogenik faktörlerin çoğu endotelyal hücre kanserlerinde de yer almaktadır. VEGF'nin vasküler permeabilityi artırmada anahtar rolü olduğu için endometriozisteki temel anjiogenik faktör olduğu düşünülüyor (210). Peritoneal kavitedeki endometriotik lezyonlar, nötrofiller ve makrofajlar VEGF salgılar. Ötopik endometriumla karşılaştırıldığında peritoneal kavitedeki ektopik dokuda VEGF daha yüksek saptanmıştır (211, 212). PGE2 ve östrojen dışında hipoksi, progesteron ve

interlökinler 1 ve 6 (IL-1 ve IL-6) gibi faktörler aynı zamanda VEGF ekspresyonunu da artırır (206, 207).

Diğer bir anjiogenik yol ise; PGE2'nin, fibroblast büyüme faktörü 2 (FGF-2)'nin tirozin kinaz reseptörü olan fibroblast büyüme faktörü reseptörü 1 (FGFR1)'i uyarmasıdır (213)(Şekil 15). FGF-2 tümör anjiogenezinde rol alır ve anjiogenik yollarda hücre migrasyonu ve hücre proliferasyonuna aracılık eder (214, 215). Ancak bu mekanizmanın endometriotik anjiogeneziste yer alıp almadığı kanıtlanmamıştır.

VEGF ve FGF-2, PGE2 sentezini stimüle ederler ve pozitif feedback döngüye katkıda bulunurlar (213)(Şekil 15). PGE2'nin EP2 ve EP4 reseptörleri üzerinden endotelial hücre proliferasyonu ve migrasyonunu direk simüle ettiği düşünülmektedir. Anjiyogenezde PGE2 içeren moleküler yolları ortaya çıkarmak için daha fazla araştırma esastır. Ayrıca PGE2'nin EP4 reseptörü aracılığı ile in vitro tüp formasyonuna aracılık ettiği gösterilmiştir (216).



Şekil 15. Östrojen sentezinde ve anjiogeneziste PGE2'nin etkisi.

PGE2 östrojen sentezinde yer alan StAR ve aromatazın up-regulasyonuna neden olur. Aromataz ekspresyonu SF1 üzerinden olur. PGE2, VEGF ve FGF-2 up-regulasyonu ile anjiogenezise aracılık eder. İkincisi FGF1 aracılığı ile gerçekleşir. Östrojen VEGF sentezini indükle. Östrojen, VEGF ve FGF-2, pozitif feedback döngü içinde artmış PGE2 seviyeleri ile faaliyet gösterirler. FGF-2, Fibroblast büyüme faktörü-2; FGFR1, Fibroblast büyüme faktör reseptörü-1; PGE2, Prostaglandin E2; StAR, Steroidogenik akut regülör protein; SF1, Steroidogenik faktör-1; VEGF, Vasküler endotelial büyüme faktörü

2.4.6. Endometrioziste Tedavi

Medikal tedavideki amaç endometriotik lezyonların proliferasyonunu durdurma (217). GnRH agonistleri tercih edilen ilaçlardır. Pulsatil olmayan tarzda verildiğinde hipofiz-over aksı inhibe edilip hipoöstrojenizme neden olurlar (218). Danazol yaygın kullanılır ve hipoöstrojenik duruma neden olarak serbest testosteron artışıyla endometrial atrofiye neden olur (219, 220). Endometriozis östrojen bağımlı hastalıktır ve ilaçlar hastalığın şiddetini azaltır ve semptomların azalmasında yardımcıdır. Östrojen aktivitesini azaltmak için teorik olarak PGE2 seviyesinin düşük olması gerekir (193). Aromataz inhibitörleri de östrojen sentezini azaltır (221)

2.5. İNTERLÖKİN AİLESİ:

IL-1 monosit ve makrofajlardan salgılanan immün ve inflamatuvar yanıtta anahtar rol oynayan önemli bir medyatördür (222). Türleri olan IL-1 α ve IL-1 β farklı genler tarafından kodlanır ve farklı işlevleri vardır (223). 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 (222, 224, 225). Ayrıca, IL-1, IL-6, TNF α integrin ekspresyonunu arttırmaktadır. IL-1, T lenfositleri uyararak İnterferon Gama (IFN- γ) sentezini artırır. Ardından IL-2 ve IL-6 sentezi artmaktadır (226). 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 proteinin 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 siklusa bağımlı olarak, endometrium dokusunu implantasyon veya menstrual dökülmeye hazırladığı sonucuna varılmıştır (227).

3. KADIN İNFERTİLİTESİ

Fertilite hayat veren doğal bir yetenektir. Fertilite gebeliğin gerçekleşmesi için geçen zamanla ölçülebilir. Fekundabilite (bir menstruel siklusda 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, reptodüktif 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, 236, 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 KLİNİK BULGULARI

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 sözkonusudur (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. Abartılı adrenarş
3. İntraovaryan 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'in etkisi ile teka hücrelerinde aşırı sentezlenmesi ile açıklanabilir. Teka hücreleri, gronüloza hücrelerinin bazal membranına difüze olan çok miktarda androstenedion ve az miktarda testosteron sentezler. Androjenik prekürsörler Folikül Stimulan hormon (FSH) etkisi ile granüloza hücrelerinde aromatisasyonla östron ve östradiole dönüştürülürler. Normal FSH etkisi ile birlikte aşırı LH mevcudiyeti teka hücrelerinde abartılı androjen sentezine neden olur. Anovulatuvar

sikluslarda kronik olarak yükselmiş E_2 , 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 arttırırlar. 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. İntraovaryan Faktörler

Androjenler düşük konanstrasyonlarda aromataz etkisi ile östrojene dönüştürülür. Yüksek androjenik seviyede aromataz yerine 5 alfa redüktaz yoluna kayarlar. Serbest E_2 ve androstenedion'un (A) periferik dönüşümünden oluşan östron'un (E_1) 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 ovuluar 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 artırarak LH'nin bağlanma kapasitesini artırır. 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. Mikroskopide 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 hipertekozisde 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 (138). Hipofiz ve hipotalamusdaki duyarlılık artışına, östron düzeylerinde yükselmenin neden

olduğu düşünölmüş, 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 stimüle 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 büyüyebilir) 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 görölmüştür. Yine benzer şekilde PKOS'lu hastalarının bir kısmında USG'de normal overler görölmüştür (242, 243). PKOS'ta klasik USG

görünüm; 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. Ağırılıkta % 5-7 oranında bir azalma hiperandrojenemiyi düzeltmekte, insülin direncini azaltmakta ve spontan ovulasyonu %

70 oranında geri döndürerek, fertliliteyi 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. Rahim 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 kavuşmamış 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). Endometriozis uterus dışında fonksiyonel endometrial gland ve stromanın varlığı olarak tanımlanan ağrı ve infertiliteye yol açan, sık görülen bir jinekolojik problemdir. Belirtiler inflammasyon, 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 estrojenik 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 (İmplantasyon) 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 uyaranlarla metaplazisi ile oluşmaktadır. Yapılan embriyolojik çalışmalarda pelvik peritonun, overin germinal epitelinin ve mülleryan yapıların çöломik epitelden geliştiği gösterilmiştir.

Meyer, infeksiyöz, hormonal veya diğer uyaranlarla metaplazi neticesinde endometriozisin geliştiğini öne sürmüştür (285, 286). Embriyolojik çalışmalarda pelvik periton, overin germ epiteli 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 çöломik 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 çöломik 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 uyaranlarla 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. ENDOMETRİOTİK 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 pelvise 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, basıncı 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 uterusakral ligamanlarda veya cul-de-sac'da lokal hassasiyet, adnekslerde büyüme veya hassasiyet ve pelvik kitle tespit edilebilir.

Endometriozis odaklarından laparoskopi 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 laparoskopi % 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

Laparoskopi 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 ağırlı 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 follüküler büyüme
- Lüteinize rüptüre olmamış follükül 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. Ovulatuvar 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, lüteinize 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 spermin 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 Fertilite 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 Fertilite 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 aydınlatılmamış 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.

5.5.1. 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.

5.5.2. 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 kullanımı sınırlıdır. Bu nedenle ilk seçenek değildir. Ancak, hafif semptomlu ve korunma yöntemi isteyen hastalarda tercih edilebilir.

Antiandrojenik ajanlardan danazol bir 17-etinil testosteron derivativesidir. 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 (337). Tedavi sonrasında ovulasyon 2-3 hafta içerisinde gerçekleşmiştir. En önemli yan etki olarak vajinal kanama belirtilmiştir. Başka bir çalışmada ise laparoskopik olarak doğrulanmış (338), 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 (339). 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 (340-342). GnRH analogu tedavisine hormon replasman tedavisi eklenerek menopozal semptomların giderilebileceği ve vertebral kemiklerden demineralizasyon ve osteoporozun önlenebileceği 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 (343, 344). 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 (345).

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

Antiprogestinlerden mifepriston (RU-486) hem ovulasyonu inhibe eder hem de endometrial bütünlüğü bozar. Bu nedenle endometriozis tedavisinde etkili olabileceği düşünülmüştür (346). Mifepriston, anti-progesteron, anti-glukokortikoid ve antiöstrojenik özellikleri olan steroid bir ajandır. Progesteron reseptörlerine progesterondan daha uzun süreli bağlanır. Amenoreye neden olur (347). 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 (348). 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 (349). 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).

5.5.3. Cerrahi Tedavi

Günümüzde çoğu durumda hastalığın tanısının konması yanında tedaviye de imkân tanıdığı için endometriozisin tedavisinde cerrahi önerilmekte olup laparotomiden çok laparoskopi tercih edilmektedir (350). 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 yaklaşılacağı, 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 (351). Erken evre endometriozisin cerrahi tedavisinin infertilite üzerine etkili olduğu konusunda yeterli kanıt yoktur (352).

Histerektomi ile birlikte her iki adneksin uzaklaştırılması özellikle medikal tedaviye yanıt alınamayan ve konservatif cerrahiden fayda görmeyen hastalarda düşünülebilir. Fertilitelerini 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 (338).

6. AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE

Açıklanamayan infertilite; infertilite nedenleri için yapılan tetkikler sonucunda herhangi bir neden saptanamaması olarak tanımlanır (353). 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 değişmektedir (354, 355). 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 etiyolojiler Tablo 3'de belirtilmiştir.

Tablo 3. Açıklanamayan infertilite olası etiyolojileri**(356)**

- 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 (357) ve 1996 ESHRE (358) pratik yaklaşım önerilerine göre semen analizi ile yeterli sperm üretiminin, çeşitli teknikler ile (HSG, ve/veya histeroskopi ve LS) 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 (359).

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 (360).

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 (361). Guzick ve ark. Hesapladığı düzeltilmiş gebelik oranlarında IVF ve GIFT için sırası ile ortalama % 20,7 ve % 27 gebelik oranları bildirilmiştir (362). 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 (363). 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 (364). 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 (365).

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 gözükmemektedir (353).

AMAÇ

Bu kesitsel çalışmanın amacı ovulatuvar polikistik over sendromu, endometrioma, açıklanamayan infertilite tanısı alan hastalar ile daha önce doğum yapmış fertil sağlıklı kadınların geç luteal faz endometrial yıkama sıvısında endometrial reseptivite belirteçleri olan IGFBP-1, Osteopontin ve PGE 2 düzeylerinin karşılaştırılması idi.



MATERYAL VE METOD

Bu kesitsel kontrollü çalışma Ocak 2013 – Haziran 2013 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 17/05/2012 tarih ve 22 nolu kararla gerekli onay alınmış ve çalışmada kullanılan kitlerin maliyeti İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından karşılanmıştır (2013-T1-TSBP-11). Çalışmada izlenen yol ve çalışma dizaynı Helsinki Kriterleri ve iyi klinik uygulamalar kılavuzu ile uyumlu idi. Çalışmaya katılan tüm gönüllülere araştırma hakkında detaylı bilgi verildi ve hem sözlü hem de yazılı olarak aydınlatılmış onamları alındı.

Çalışmadaki gönüllüler İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği infertilite polikliniğine başvuran toplam 84 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. Çalışmaya dahil edilen sağlıklı fertil kadınlar kontrol grubunu oluşturdu. Kontrol grubunu 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 fertil kadınlardan oluşmaktaydı.

Gönüllüleri çalışmadan 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 gösteren toplam 24 hasta, Klinik öykü, fizik muayene ve Trans Vaginal Ultrasonografi (Medison SonoAce X8 Seul, Güney Kore) ile endometrioma tanısı alan toplam 17 hasta ve ACOG tanı kriterlerine göre temel

infertilite araştırmaları yapıp açıklanamayan infertilite tanısı konulan toplam 25 hasta dahil edildi. Kontrol grubu daha önce infertilite hikayesi olmayan ve bariyer kontrasepsiyon yöntemi kullanan doğum yapmış sağlıklı ovulatuvar toplam 18 kadından oluşmaktadır.

Çalışma ve kontrol grubunda 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, IGFBP 1, osteopontin ve PGE2 düzeyleri Eastbiopharm marka (Hangzhou Eastbiopharm co. Ltd./chine) elisa kitleri (PGE2 lot:20130924, OPN lot:20130924, IGFBP-1 lot:20130924, PGE2 Cat.No: CK-E10702, OPN Cat.No: CK-E10857, IGFBP-1 Cat.No: CK-E10159) kullanılarak Biotec marka elisa cihazıyla çalışıldı. Hastalar o menstrual siklüste endometrial sıvı alana dek cinsel birleşme olmaması konusunda uyarıldı. Endometrial sıvı örnekleme sonrası hastalar 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 kontrollü çalışmaya dahil edilen toplam 84 gönüllünün 24 tanesini ovulatuvar PKOS' lu hastalar, 25 tanesini açıklanamayan infertilite, 17 tanesini endometriomalı hastalar ve 18 tanesini sağlıklı fertil kadınlar oluşturmaktaydı. Hastalar endometrial sıvı örnekleme alınması işlemini 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 4. Grupların demografik ve bazal verileri

	PKOS (n=24)	Aİ (n=25)	Endo (n=17)	Kontrol (n=18)	P- değeri*
Yaş(yıl)	29.87±5.61	29.05±4.81	33.05±6.68	33.55±5.90	0,013
VKI(kg/m²)	28.67±7.93	24.25±3.61	24.11±3.56	25.16±2.68	0,209
Gravida(n)	0.95± 1.04	0.48±0.96	1.02±1.28	3.66±2.08	0,000
Parite(n)	0.70±0.95	0.20±0.50	0.88±1.05	2.77±1.59	0,000
Progesteron düzeyi(ng/ml)	9.98±4.61	10.38±5.51	5.95 ±3.32	8.19±3.92	0,006

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

Tablo 5. 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)	0,020	0,004	0,807	0,527	0,087	0,035
VKI(kg/m²)	0,288	0,370	0,546	0,060	0,106	0,898
Gravida(n)	0,000	0,000	0,000	0,024	0,911	0,074
Parite(n)	0,000	0,000	0,000	0,022	0,527	0,008
Progesteron düzeyi(ng/ml)	0,222	0,176	0,049	0,873	0,003	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 4 de verilmiştir. Hastaların ortalama yaşları PKOS, açıklanamayan infertilite, endometrioma ve kontrol gruplarında sırasıyla 29.87, 29.05, 33.05 ve 33.55 idi. Endometrioma ve kontrol grupları arasında istatistiksel anlamlı fark yok iken (P=0.807), diğer tüm ikili grup karşılaştırmalarında sadece açıklanamayan infertilite grubu ile endometrioma grupları arasında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu (p=0.035) (Tablo 5)

Ortalama vücut kitle indeksi PKOS (28.67) grubunda en yüksek olup endometrioma (24.11) grubunda ise en düşük değerde iken açıklanamayan infertilite (24.25) ve kontrol (25.16) gruplarında ise benzerdi (Tablo 4). Ayrıca vücut kitle indeksi üç grup kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ve ikili gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 5). VKİ açısından tüm gruplar benzer idi.

Ortalama gravida ve parite değerlerine de bakıldığında (Tablo 4), 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 endometrioma-PKOS arasında (P=0.911) ve açıklanamayan infertilite-endometrioma arasında (P=0.074) istatistiksel anlamlı fark yok iken; parite açısından sadece endometrioma-PKOS arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu(P=0.527). Diğer tüm karşılaştırmalarda gruplar arasında [PKOS-kontrol (P<0.001), endometrioma-kontrol (P<0.001), açıklanamayan infertilite-kontrol (P<0.001), PKOS - açıklanamayan infertilite (P<0.05)] istatistiksel anlamlı fark mevcuttu (Tablo 5).

Orta luteal faz ortalama serum progesteron düzeyi en yüksek açıklanamayan infertilite (10.38) grubunda saptanmış olup PKOS (9.98) ve kontrol gruplarında (8.19) benzer iken, endometrioma (5.95) grubunda bu üç grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü (Tablo 4 ve 5).

Tablo 6. IGFBP – 1, PGE2 ve OPN değerlerinin gruplara göre dağılımı

	PKOS (n=24)	Aİ (n=25)	End. (n=17)	Kontrol (n=18)	P-değeri*
IGFBP – 1 , (ng/ml)	310.22±70.76	396.51±130.55	391.18±118.86	377.36±123.10	0,028
PGE2 , (ng/ml)	367.75±96.37	292.68±123.42	259.16±117.80	239.25±106.97	0,003
OPN, (ng/ml)	12.09±7.72	13.03±9.61	16.67±6.27	10.04±4.74	0,029

IGFBP-1;insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 1, PGE2; prostoglandin E2 OPN; osteopontin, PKOS; Polikistik over sendromu, Aİ; Açıklanamayan infertilite; End; Endometrioma Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir, *; Kruskal Wallis testi

Tablo 7. IGFBP-1, PGE2 ve OPN değerlerinin ikili gruplar arası karşılaştırılması

*

	PKOS vs Kontrol	Aİ vs Kontrol	End. vs Kontrol	PKOS vs Aİ	PKOS vs End.	Aİ vs End.
IGFBP – 1 (ng/ml)	0.349	1.000	1.000	0.055	0.152	1.000
PGE2 (ng/ml)	0.002	0.769	1.000	0.133	0.017	1.000
OPN (ng/ml)	1.000	1.000	0.068	1.000	0.356	0.794

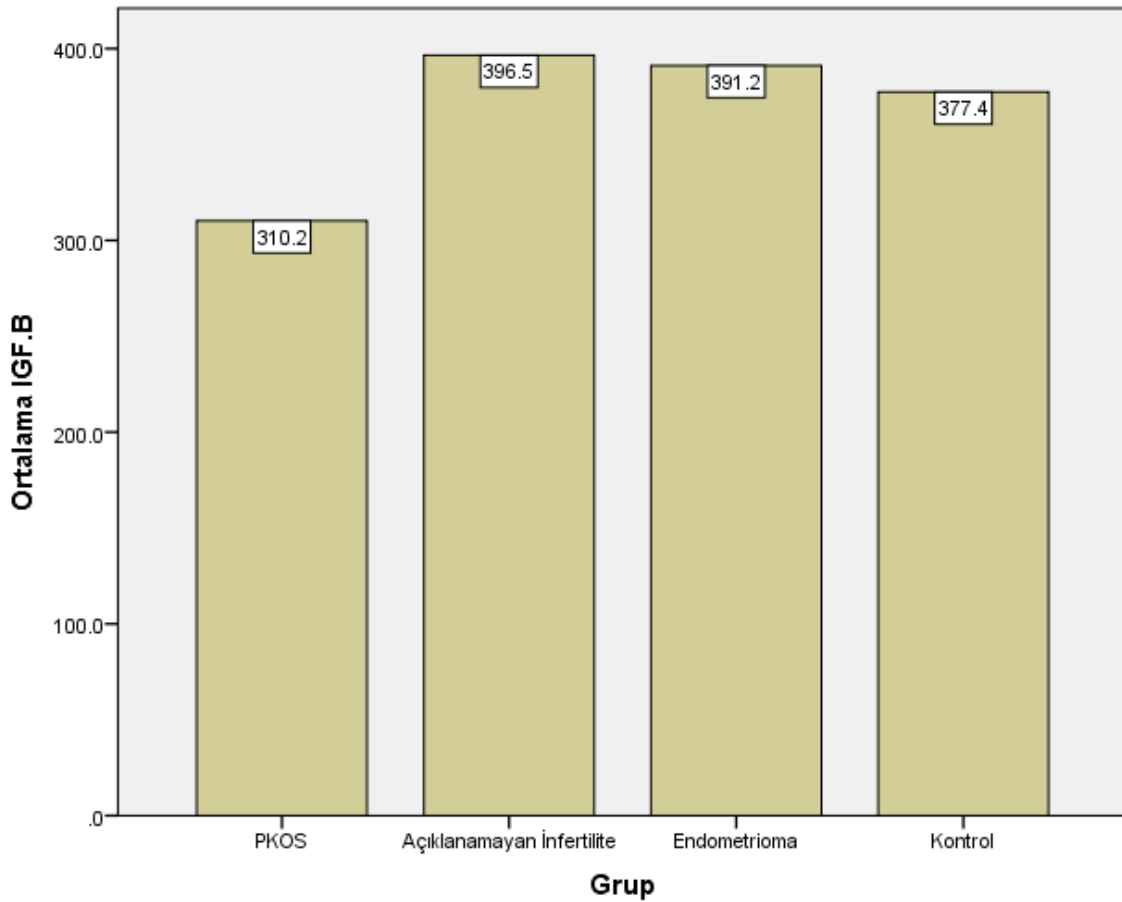
IGFBP-1; insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 1,PGE2; prostoglandin E2, OPN; osteopontin, PKOS; Polikistik over sendromu, End; endometrioma, Aİ: Açıklanamayan İnfertilite, vs; - e karşı, *, Mann Whitney U testi

Ortalama endometrial yıkama sıvısı IGFBP-1 düzeyi açıklanamayan infertilite grubunda (396.51) en yüksek olup PKOS grubunda (310.22) ise en düşük değerde iken, kontrol grubunda; 377.36 endometrioma grubunda 391.184 idi. (Tablo 6). Ayrıca Tablo 7’de görüldüğü gibi, IGFBP-1 düzeyi ikili gruplar arasında karşılaştırıldığında tüm ikili karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlı fark mevcut değildi. [PKOS-kontrol (P=0.349), PKOS-endometrioma (P=0.152), açıklanamayan infertilite-kontrol (P=1.000), endometrioma-kontrol (P=1.000), PKOS-açıklanamayan infertilite (P=0.055), açıklanamayan infertilite-endometrioma (P=1.000)] (Tablo 7 ve Şekil 16).

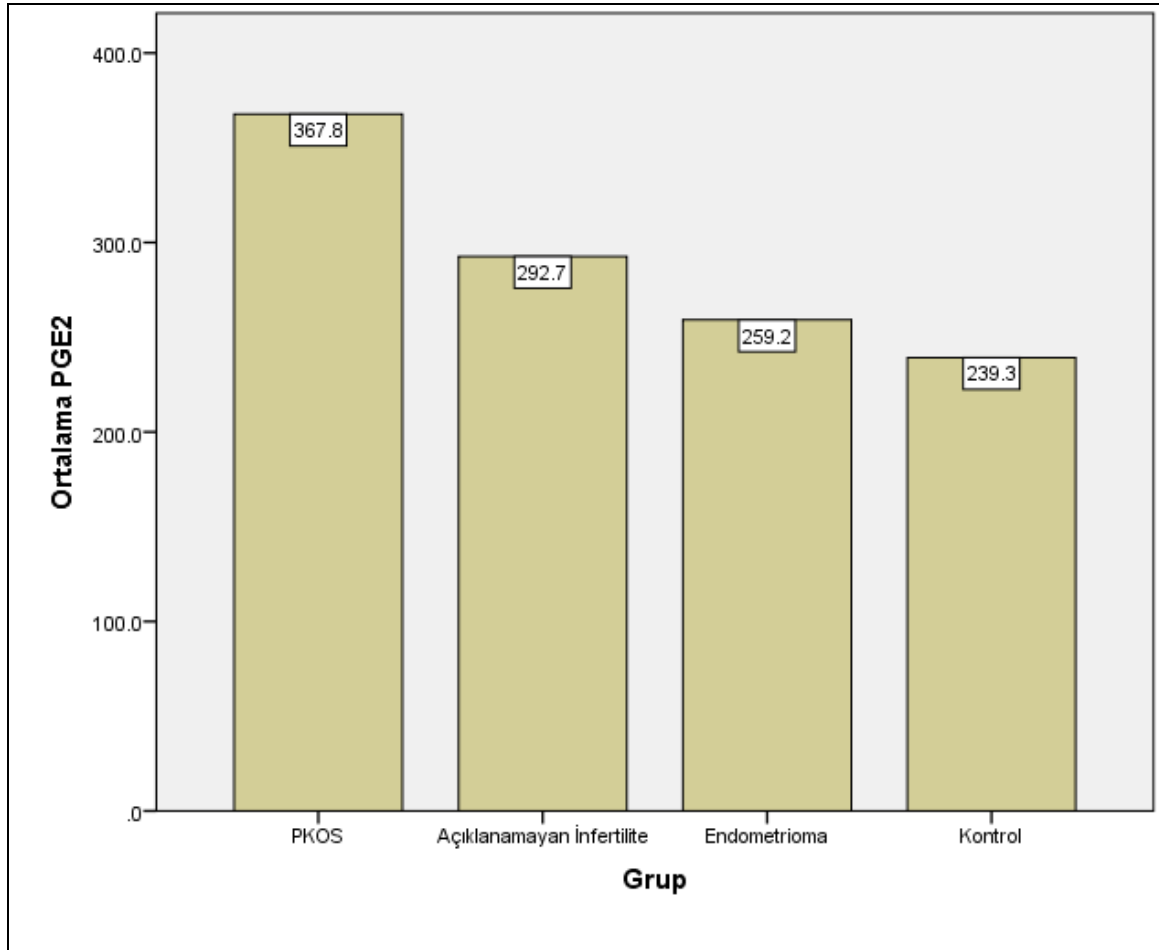
Ortalama endometrial yıkama sıvısı PGE2 düzeyi PKOS (367.75) grubunda en yüksek olup kontrol (239.25) grubunda ise en düşük değerde iken, endometrioma grubunda; 259.16 açıklanamayan infertilite grubunda 292.68 idi. Ayrıca Tablo 7’de görüldüğü gibi, PGE2 düzeyi ikili gruplar arasında karşılaştırıldığında PKOS – kontrol(p=0.002) ve PKOS ile endometrioma grupları(p=0.017) arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. Diğer tüm ikili karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlı fark mevcut değildi.[PKOS-kontrol (P=0.002), PKOS – endometrioma (P=0.017), açıklanamayan infertilite - kontrol (P=0.769), endometrioma - kontrol (P=1.000), PKOS

– açıklanamayan infertilite ($P=0.133$), açıklanamayan infertilite - endometrioma ($P=1.000$). (Tablo 7 ve Şekil 17).

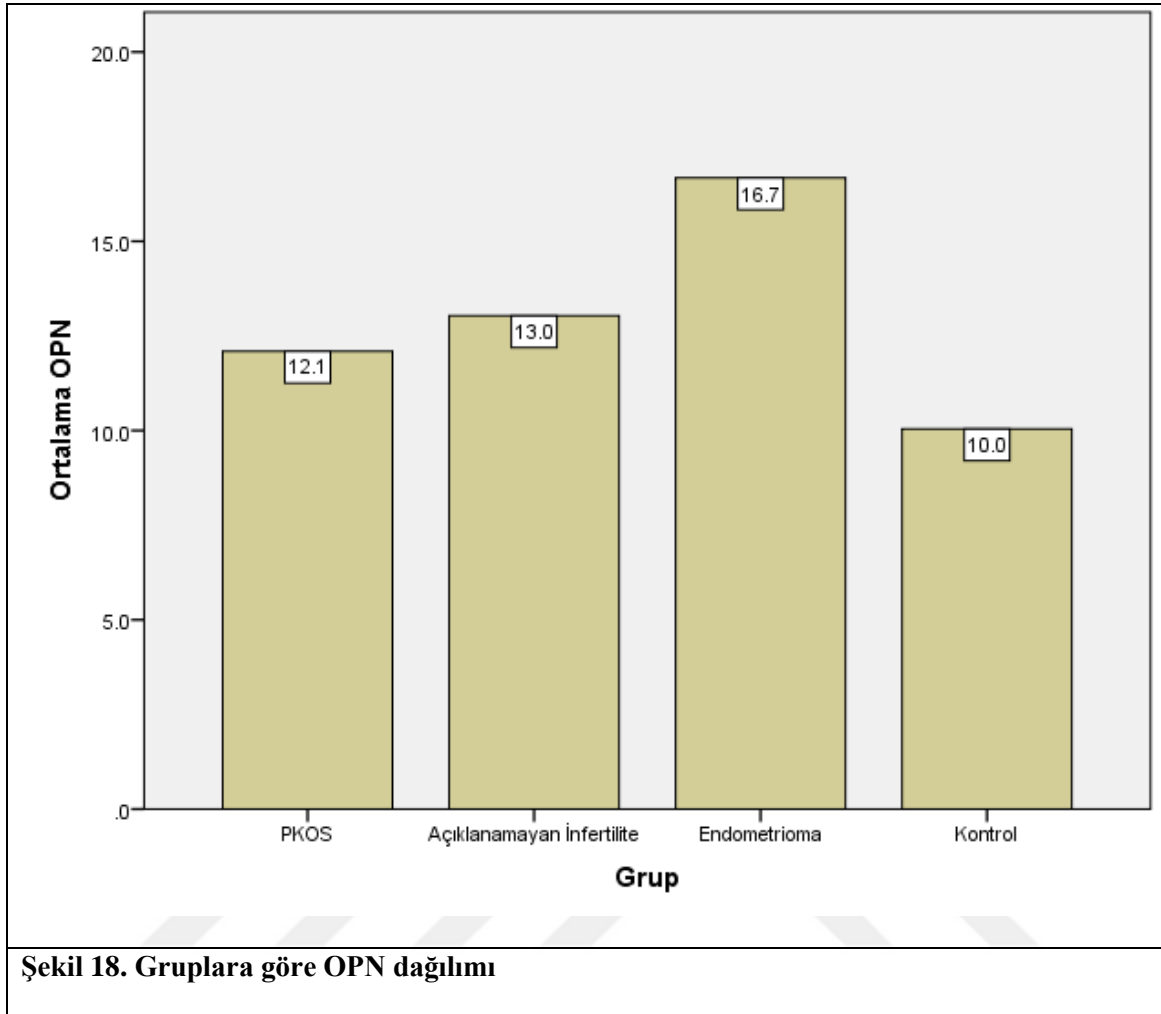
Ortalama endometrial yıkama sıvısı OPN düzeyi endometrioma (16.67) grubunda en yüksek olup kontrol (10.04) grubunda ise en düşük değerde iken, PKOS grubunda; 12.09 açıklanamayan infertilite grubunda 13.03 idi. Ayrıca Tablo 7’de görüldüğü gibi, OPN düzeyi ikili gruplar arasında karşılaştırıldığında tüm ikili karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlı fark mevcut değildi.[PKOS-kontrol ($P=1.000$), PKOS – endometrioma ($P=0.356$), açıklanamayan infertilite - kontrol ($P=1.000$), endometrioma - kontrol ($P=0.068$), PKOS – açıklanamayan infertilite ($P=1.000$), açıklanamayan infertilite - endometrioma ($P=0.794$). (Tablo 7 ve Şekil 18).



Şekil 16. Gruplara göre IGFBP-1 dağılımı



Şekil 17. Gruplara göre PGE2 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 hikâyesi olmayan sağlıklı fertil ovulatuvar kadınların midluteal endometrial yıkama sıvısında endometrial reseptivite belirteçleri olan IGFBP – 1, PGE2 ve OPN değerleri karşılaştırıldı. Bu çalışmanın bulgularına göre ovulatuvar PKOS hastalarında PGE2 düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek idi. Midluteal PGE2 ekspresyonu endometriomalı hastalar ve açıklanamayan infertilite grubunda kontrol grubuna göre daha fazla saptanmasına karşın aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

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 duyarlılığının dolaşımdaki insülin ve androjen düzeylerini ve aynı zamanda üreme performansını düşürdüğü kanıtlanmıştır (366). Bununla birlikte daha sonraki araştırmanın, endometrial işlevde insülin etki mekanizmalarının ve PKOS olan kadınlara ilişkin olarak infertilite tedavisinde en uygun terapilerin ortaya koyulması için implantasyonu tam olarak belirlemesi gerekmektedir.

PKOS olan kadınların endometriyumunda uterin reseptivite belirteçlerinin düzensiz ekspresyonuna ilişkin artış gösteren kanıtlar vardır. Ovulatuvar PKOS hastalarda; avb3 integrin, HOXA-10 ve IGFBP-1 ekspresyonu salgılama fazında azalır (367) (368) (369) . In vitro HOXA10 ekspresyonu doğrudan testosteron tarafından azaltılmıştır ve bu durum, endometrial reseptiviteyi iyileştirmedeki rolü için androjen azalmasını öne 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 (369, 370).

Çalışmamızda ovulatuvar PKOS grubunda midluteal PGE2 seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek idi. 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. Navarra ve ark. polikistik overlerde PGE2 düzeylerini anlamlı oranda yüksek olarak saptamıştır (371).

Vilella ve ark. in vitro fertilizasyon ve ovum donasyonu yapılan hastaların implantasyon penceresi döneminde endometrial sıvıda PGE2 düzeyinin anlamlı oranda arttığını saptamışlardır. Embriyo transferinden 24 saat öncesinde PGE2 seviyelerinin gebelik sonuçlarını öngörebileceği ve böylece PGE2'nin endometriyal reseptivitenin potansiyel noninvaziv biyomarkeri olabileceği kanısındalar (372). Bu bulgular çalışmamızın sonuçları ile paralel idi.

PKOS'da artmış PGE2 apoptozise azalmış eğilimle birlikte dir. Bu hem genital sistem kanserlerinde hem de endometrial hücrelerde izlenmiştir (194). COX-2 fazla salgılayan hücrelerin artmış proliferasyon yeteneği ve apoptozisten kurtulma yeteneği olduğu bilinir. Bu hücre döngüsünün G1 fazını uzatan siklin D aracılığı ile olur (195). Temel fizyopatoloji endometrial hücrelerde artmış apoptozis inhibisyonu gibi görünmesinin yanı sıra PGE2'nin reseptör düzeyinde, östrojen seviyesini etkileyerek, hücre proliferasyonu, anjiogenezis ve immunsupresyon üzerindeki etkileri ile de endometrial disfonksiyona katkıda bulunabilir.

Kesitsel çalışmamızda ovulatuvar fenotipli PKOS hastalarda midluteal IGFBP-1 ve OPN seviyeleri sağlıklı fertil kadınlar ile benzer dağılım göstermekteydi. Yapılan bir çalışmada İzole PKO morfolojisi olan infertil kadınlarda implantasyon penceresi döneminde $\alpha\beta3$ ekspresyonunda değişiklik saptanmazken, hücre-hücre adezyonunda önemli rol alan OPN ekspresyonunda belirgin bir azalma saptanmıştır (373). Bununla beraber bu çalışmada PKOS da infertilite sebebinin ovulatuvar disfonksiyon olan grubun seçilmiş olması nedeniyle çalışmamıza göre çelişkili sonuçların çıkması verilerin karşılaştırılabilir olmasını etkilemektedir.

Ovulatuvar fenotipli PKOS hastalarımızda IGFBP-1 dağılımı kontrol grubundan daha düşük olmasına karşın aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız idi. Literatürde bu konuyla ilgili çalışmaların sonuçları birbiriyle çelişkilidir. PCOS ve obezitede düşük IGFBP-1 gösterilmiştir, ancak çalışmalarda tutarsızlıklar vardır. Bir çalışmada PCOS kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, IGFBP-1 belirgin bir şekilde daha düşük saptanmıştır. Obez PKOS olgularında normal kilolu PKOS olgularına göre IGFBP-1

daha düşük olduğu saptanmıştır. Obez PKOS-obez kontrol grupları arasında ve normal kilolu PKOS- kontrol grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. PKOS'da azalmış IGFBP-1 ovaryan hiperandrojenizm mekanizmasıyla ilgilidir. BMI, serum IGFBP-1'in başlıca belirleyicisi olabilir (374). Çalışmamızda ovulatuvar PKOS grubunun VKI'sı 28.6 kg/m^2 olduğu göz önüne alınırsa istatistiksel olarak anlamlı olmasa da IGFBP-1'in düşüklüğünü açıklayabilir. Ayrıca çalışmadaki verilerin eğilimine bakılırsa olgu sayısının arttırılması ile IGFBP-1'deki düşük ekspresyon istatistiksel anlamlılık kazanabilir. Bununla birlikte obez ve obez olmayan PKOS olgularının IGFBP-1 ekspresyonu üzerindeki etkisini incelemek için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Endometriyozis, hidrosalpinks, leiomyom ve polikistik over sendromu (PKOS) da dahil olmak üzere çeşitli iyi huylu jinekolojik rahatsızlıklar, azalmış doğurganlık döngüsü ve bozulmuş endometrium reseptivitesiyle ilişkilidir (375). Bu belki de, in vitro fertilizasyon (IVF) ortamında en iyi şekilde örneklenmiştir. Yüksek kaliteli embriyoların seçimini etkinleştiren yardımla 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 (376). Endometrium reseptivitesi başarılı gebelik oluşturulmasında önemli bir rol oynar ve bozulması ART başarısını sınırlayabilir ve önce bahsedilen jinekolojik hastalıklarda subfertiliteye katkıda bulunabilir (375).

Çalışmamızda endometriyozis grubunda midluteal fazda IGFBP-1, OPN ve PGE2 seviyeleri kontrol grubu ile benzerlik göstermekte idi. Genetik faktörlerin endometriyozis gelişimi ve ilerlemesi ile ilişkili olduğu biliniyor, ancak endometriyozis ile ilişkili genler tarif edilmemiştir. IGFBP'lerin endometriyozis patofizyolojisinde proliferasyon ve hücre apoptozisinde önemli rol oynadığına inanılmaktadır. Bir çalışmada IGFBP-1'in endometriyozisle ilişkili olmadığı, IGFBP-3'ün endometriyozisle anlamlı bir ilişkisi olduğu saptanmıştır (377).

$\alpha\beta3$ integrin ve bunun ekstrasellüler matriks ligandı olan osteopontin endometrial reseptivite regülasyonunda rol alırlar. Endometriyozisli kadınlarda

osteopontin ekspresyonu etkilenmemişken $\alpha\beta3$ integrin ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir. İlginçtir ki, $\alpha\beta3$ ekspresyonu eksik olduğunda yüzey epiteline OPN'nin bağlanması oldukça sınırlıdır. Bu kanıtlar endometriozisli kadınların bazılarının endometriumunun disfonksiyonel olduğunu ve fekunditenin azalmasında sorumlu olduğunu göstermektedir (378). Çalışmamızda endometrioma grubunun öykü, fizik muayene ve transvajinal USG görüntülemesi ile konulmuş olması literatür ile kısmen uyumsuz verilerin sebebi olabilir. Bununla birlikte OPN ve IGFBP-1 seviyesindeki göreceli artış hem apoptozis inhibisyonu hem de immün bozulma ile endometriozisteki implantasyon penceresi dönemi embriyo implantasyonunu negatif yönde etkileyebilir.

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 açıklanamayan infertilite grubunda midluteal fazda IGFBP-1, OPN ve PGE2 seviyeleri kontrol grubu ile benzerlik göstermekte idi. Literatürde açıklanamayan infertilite ile implantasyon penceresi dönemindeki endometrial disfonksiyonu araştıran çalışmalar oldukça sınırlıdır. Osteopontin ve reseptörü $\alpha\beta3$ integrini son zamanlarda embriyo implantasyonunda önemli bir kompleks olarak önerilmiştir ve bu nedenle endometrial reseptivite belirteçleri olarak faydalı olabilir. Bir çalışmada fertil ve infertil kadınlar arasında $\alpha\beta3$ integrin ve Osteopontin ekspresyonu açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Postovuluar 8. günde her iki glikoprotein konsantrasyonları yüksek olmasına rağmen implantasyon penceresi döneminde ko-ekspresyonlarında belirgin eksiklik saptanmıştır. OPN ve $\alpha\beta3$ kompleksinin endometrial reseptivite ve implantasyonda fonksiyonel olduğu sonucuna varılmıştır (379). Son 20 yılda genomik çalışmalarda son derece dikkat çeker bir artış saptanmış ve öngörülemeyen miktarda veri toplanmıştır (380). Tanımlanmış 1453 gen çifti implantasyondan sorumlu tutulurken bunlardan 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 (380). 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 biyomarkerın çalışmaya dahil edilmesi idi.



SONUÇ

Endometriyozis, 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 PGE2 ovuluar PKOS hastalarında düşük gebelik oranlarından sorumlu olabilecek kötü endometrial reseptivitenin bir göstergesi olabilir. 200'e yakın genlerin her birinin eksprese ettiği tek bir 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 EB. *Essential Reproduction*. UK: Blackwell Science Ltd; 2000.
2. Aplin JD FA, Glasser SR. Molecular, cellular, and clinical perspectives. In: LC G, editor. *The endometrium*. London: Informa Healthcare; 2008.
3. S. T. Molecular control of the implantation window. *Hum Reprod Update*. 1998;4(5):465-71.
4. Meseguer M AJ, 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*. 2001;64(2):590-601.
5. McRae AC KT. Selective permeability of the blood-uterine lumen barrier in rats: importance of molecular size. . *Biol Reprod* 1983;29(4):879-85.
6. Critchley HO JR, Lea RG, Drudy TA, Kelly RW, Williams AR, Baird DT. Role of inflammatory mediators in human endometrium during progesterone withdrawal and early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(1):240-8.
7. Salamonsen LA LL. Endometrial leukocytes and menstruation. *Hum Reprod Update* 2000;6(1):16-27.
8. Jabbour HN KR, Fraser HM, Critchley HO. . Endocrine regulation of menstruation. *Endocr Rev* 2006;27(1):17-46.
9. Noyes RW HA, Rock J Dating the endometrial biopsy *Am J Obstet Gynecol*. 1975;122(2):262-3.
10. Hillier SG WP, Smyth CD. . Follicular oestrogen synthesis: the 'two-cell, two-gonadotrophin' model revisited. *Mol Cell Endocrinol* 1994;100((1-2)):51-4.
11. Snijders MP dGA, Koudstaal J, Thunnissen EB, de Haan J, Bosman FT. . Oestrogen and progesterone receptor immunocytochemistry in human hyperplastic and neoplastic endometrium. *J Pathol*. 1992 166(2):171-7.
12. Speroff L FM. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. . Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2005.
13. MJ. H. The implantation window. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*. 1992;6(2):351-71.
14. A. L. Blastocyst-endometrial interaction: an appraisal of some old and new ideas. *Mol Hum Reprod*. 1996 2(7):519-25.
15. LC G. Application of functional genomics to primate endometrium: insights into biological processes. *Reprod Biol Endocrinol* 2006 4(1):4.
16. Aghajanova L SC, Horcajadas JA. Are favorite molecules of endometrial receptivity still in favor? . *Expert Review of Obstetrics & Gynecology* 2008b. ;3(4):487-501.
17. LC. G. Potential biochemical markers of uterine receptivity. . *Hum Reprod Update*. 1999;14(2):3-16.
18. Stavreus-Evers A SC, Critchley HO, Gomez R, Saunders PT, Cha JY, Dey SK, Macklon NS. . *Molecular and Clinical Perspectives on Endometrial Receptivity*. 2011. .
19. Wang H DS. Roadmap to embryo implantation: clues from mouse models. . *Nat Rev Genet*. 2006;7(3):185-99.
20. Horcajadas JA PA, Simon C. Wide genomic analysis of human endometrial receptivity: new times, new opportunities. . *Hum Reprod Update*. 2007;13(1):77-86.
21. G. N. Pinopodes as markers of endometrial receptivity in clinical practice. . *Hum Reprod Update*. 1999. ;14(2):99-106.
22. Martel D MM, Roche D, Psychoyos A. . Hormonal dependence of pinopode formation at the uterine luminal surface. *Hum Reprod Update*. 1991. ;6(4):597-603.

23. Nikas G DO, Toner JP, Jones HW, Jr. Endometrial pinopodes indicate a shift in the window of receptivity in IVF cycles *Hum Reprod Biol Endocrinol*. 1999;14:787-92
24. Achache H RA. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. . *Hum Reprod Update* 2006;12(6):731-46.
25. Aghajanova L HA, Giudice LC. Uterine receptivity to human embryonic implantation: histology, biomarkers, and transcriptomics. *Semin Cell Dev Biol* 2008;19(2):204-11.
26. Bentin-Ley U SA, Nilsson L, Hamberger L, Larsen JF, Horn T. Presence of uterine pinopodes at the embryo-endometrial interface during human implantation in vitro. . *Hum Reprod Update*. 1999;14(2):515-20.
27. Stavreus-Evers A NG, Sahlin L, Eriksson H, Landgren BM. Formation of pinopodes in human endometrium is associated with the concentrations of progesterone and progesterone receptors. *Fertil Steril* 2001;76(4):782-91.
28. Nardo LG NG, Makrigiannakis A, Sinatra F, Nardo F. 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* 2003b.;48(5):355-61.
29. BA. L. Two pathways of progesterone action in the human endometrium: implications for implantation and contraception. . *Steroids* 2003;68(10-13):809-15.
30. Stavreus-Evers A ME, Koistinen R, Aghajanova L, Hovatta O, Seppala M Glycodelin is present in pinopodes of receptive-phase human endometrium and is associated with down-regulation of progesterone receptor B. . *Fertil Steril*. 2006;85(6):1803-11.
31. Sharkey AM SS. The endometrium as a cause of implantation failure. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2003;17(2):289-307.
32. Tabibzadeh S BA. The signals and molecular pathways involved in implantation, a symbiotic interaction between blastocyst and endometrium involving adhesion and tissue invasion. . *Hum Reprod Update*. 1995;10:1579-602
33. Vinatier D MJ. [The fetal-maternal interface. Description of its elements from an immunologic perspective]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1990;19:691-700.
34. Burrows TD KA, Loke YW Trophoblast migration during human placental implantation. *Hum Reprod Update* 1996;2:307-21
35. Schatz F AS, 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* 1995;80:2504-10
36. Paria BC RJ, Das SK, Dey SK Deciphering the cross-talk of implantation: advances and challenges. *Science* 2002;296:2185-8.
37. Makrigiannakis A MV, Kalantaridou SN, Nikas G, Chrousos GP. Hormonal and cytokine regulation of early implantation. *Trends Endocrinol Metab* 2006;17:178-85
38. HB. C. Physiology of gamete and embryo transport through the fallopian tube. *Reprod Biomed Online*. 2002;4(2):160-9.
39. Duranthon V WA, Lonergan P. Preimplantation embryo programming: transcription, epigenetics, and culture environment *Reproduction*. 2008 135(2):141-50.
40. Bell CE CM, Watson AJ. Genomic RNA profiling and the programme controlling preimplantation mammalian development. *Mol Hum Reprod* 2008;14(12):691-701.
41. Hamatani T CM, Sharov AA, Ko MS. Dynamics of global gene expression changes during mouse preimplantation development. *Dev Cell* 2004;6(1):117-31.
42. Chen HW CJ, Yu SL, Li HN, Yang PC, Su CM, Au HK, Chang CW, Chien LW, Chen CS and others. . Transcriptome analysis in blastocyst hatching by cDNA microarray. . *Hum Reprod Update*. 2005;20(9):2492-501.
43. Merviel P E-BD, Challier JC, Salat-Baroux J, Uzan S. . The molecular basis of embryo implantation in humans. *Zentralbl Gynakol* 2001;123(6):328-39.

44. Loke YW KA, Burrows TD. . Decidua in human implantation. . *Hum Reprod Update*. 1995;10(2):14-21.
45. Aplin JD KS. Trophoblast-uterine interactions at implantation. *Reprod Biol Endocrinol*. 2004;2:48.
46. Enders AC SS, Hendrickx AG. Differentiation of the embryonic disc, amnion, and yolk sac in the rhesus monkey *Am J Anat* 1986;177(2):161-85.
47. Teklenburg G SM, Molokhia M, Lavery S, Trew G, Aojanepong T, Mardon HJ, Lokugamage AU, Rai R, Landles C and others. Natural selection of human embryos: decidualizing endometrial stromal cells serve as sensors of embryo quality upon implantation. . *PLoS One* 2010b;5(4):e10258.
48. Teklenburg G SM, Heijnen C, Macklon NS, Brosens JJ. The molecular basis of recurrent pregnancy loss: impaired natural embryo selection. *Mol Hum Reprod* 2010a;16(12):886-95.
49. Carson DD BI, Dey SK, Enders AC, Fazleabas AT, Lessey BA, Yoshinaga K. Embryo implantation. *Dev Biol* 2000;223(2):217-37.
50. Teklenburg G MN. Review: in vitro models for the study of early human embryo-endometrium interactions. *Reprod Sci* 2009;16(9):811-8.
51. Haouzi D DH, Assou S, Monzo C, de Vos J, Hamamah S. Transcriptome analysis reveals dialogues between human trophoblast and endometrial cells during the implantation period. *Hum Reprod Update*. 2011.
52. Kao LC TS, 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* 2002 143:2119-38.
53. Strowitzki T GA, Popovici R, von Wolff M. The human endometrium as a fertility-determining factor. *Hum Reprod Update* 2006;12:617-30.
54. Lee J OJ, 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*. 2007;39:2265-77.
55. Han SW LZ, Rao CV. Treatment of human endometrial stromal cells with chorionic gonadotropin promotes their morphological and functional differentiation into decidua. *Mol Cell Endocrinol* 1999;147:7-16.
56. Bonduelle ML DR, 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 triprounucleate zygotes. *Hum Reprod Update*. 1988;3:909-14.
57. Lopata A HD. The surplus human embryo: its potential for growth, blastulation, hatching, and human chorionic gonadotropin production in culture. *Fertil Steril* 1989;51:984- 91
58. Stewart DR OJ, Nakajima ST, Lasley BL. Enhanced ovarian steroid secretion before implantation in early human pregnancy *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1470-6.
59. VC S. Potential control of fertility in women by immunization with HCG. *Res Reprod*. 1975;7:1-2.
60. Hausermann HM DK, 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* 1998;83:1226-33.
61. Kim JJ JR, Fazleabas AT: . Blastocyst invasion and the stromal response in primates *Hum Reprod Update*. 1999;14(2):45-55.
62. Licht P RV, Wildt L: . On the role of human chorionic gonadotropin (hCG) in the embryo-endometrial microenvironment: implications for differentiation and implantation. . *Semin Reprod Med* 2001;19:37-47.
63. Yagel S GT, 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*. 1993;77:1506-11.

64. . Das SK WX, 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* 1994;120:1071-83.
65. Hemmings R LJ, Falcone T, Granger L, Miron P, Guyda H. Human embryos produce transforming growth factors alpha activity and insulin-like growth factors II. *Fertil Steril*. 1992;58:101-4.
66. Sueoka K DA, 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*. 1988; 159:1580-4.
67. van der Weiden RM HF, Keirse MJ. Influence of prostaglandins and platelet activating factor on implantation. *Hum Reprod Update*. 1991;6:436-42.
68. Holmes PV SA, Hamberger L. Prostaglandin-E2 released by pre-implantation human conceptuses. *J Reprod Immunol* 1990;17:79-86.
69. Keys JL KT. Effect of indomethacin and prostaglandin E2 on structural differentiation of rat endometrium during artificially induced decidualization *Am J Anat*. 1990;188:148-62.
70. Simon C GM, 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* 1997;82:2607-16.
71. Simon C GM, 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* 1996;2:405-24.
72. Cullinan EB AS, 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* 1996;93:3115-20.
73. Lindhard A B-LU, Ravn V, Islin H, Hviid T, Rex S, Bangsboll S, Sorensen S Biochemical evaluation of endometrial function at the time of implantation. *Fertil Steril* 2002 78:221-33.
74. Clark DA SR, Croy BA, Krcek J, Rossant J. Local active suppression by suppressor cells in the decidua: a review. *Am J Reprod Immunol*. 1984;5:78-83.
75. Loke YW KA. Recent developments in the human maternal-fetal immune interaction. *Curr Opin Immunol* 1991;3:762-6.
76. Burrows TD KA, Loke YW. Trophoblast migration during human placental implantation. *Hum Reprod Update* 1996;2:307-21.
77. Lessey BA CA, Buck CA, Lei Y, Yowell CW, Sun J Further characterization of endometrial integrins during the menstrual cycle and in pregnancy. *Fertil Steril*. 1994;62:497-506.
78. Sutherland AE CP, Damsky CH Developmental regulation of integrin expression at the time of implantation in the mouse embryo *Development*. 1993;119:1175-86.
79. Vacca RA ME, 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*. 2003;88:720-9.
80. Hamilton GS LJ, 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* 1998;244:147-56.
81. Gleeson LM CC, 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* 2001;86:2484-93.

82. Klentzeris LD BJ, Trejdosiwicz LK, Morrison L, Cooke ID: . Beta-1 integrin cell adhesion molecules in the endometrium of fertile and infertile women. *Hum Reprod Update*. 1993;8:1223-30.
83. Church HJ VL, Williams JD, Hey NA, Aplin JD. Laminins 2 and 4 are expressed by human decidual cells. *Lab Invest* 1996;74:21-32.
84. Fujiwara H YS, 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* 2002;87:5801-7.
85. Sobel JS NLCic. A agglutinability during development of the inner cell mass and trophoblast of mouse blastocysts in vitro. *J Reprod Fertil*. 1978;52:239- 48.
86. Queenan JT J, 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*. 1987;262:10903-6.
87. Moll UM LB. Proteolytic activity of first trimester human placenta: localization of interstitial collagenase in villous and extravillous trophoblast. *Histochemistry* 1990;94:555- 60.
88. . Roldan AL CM, 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* 1990;9:467- 74.
89. Raga F CE, 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*. 1999;84:636-42.
90. Paulson RJ SM, Lobo RA. Embryo implantation after human in vitro fertilization: importance of endometrial receptivity *Fertil Steril* 1990;53:870-4
91. BA L. Adhesion molecules and implantation. *J Reprod Immunol* 2002;55:101-12.
92. Simon C MJPA. Paracrine regulators of implantation. *Baillie 're's Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2000;14: 815–26.
93. Guzeloglu-Kayisli O KUTH. The role of growth factors and cytokines during implantation: endocrine and paracrine interactions. *Seminars in Reproductive Medicine* 2009 27:62–79.
94. Erten G, editor *Bağışıklık Sistemi ve Yetersizlikleri Sempozyum Dizisi İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri* 2013.
95. J GDS. Recent development in endocrinology and paracrinology of blastocyst implantation in the primate. *Human Reproduction Update* 1998 4: 153–68.
96. von Wolff M C-LI, Heid D, Krusche CA, Beier-Hellwig K, Karl C & Bier HM Tumor necrosis factor - alpha (TNF-alpha) in human endometrium and uterine secretion: an evaluation by immunohistochemistry, ELISA and semiquantitative RT-PCR. . *Molecular Human Reproduction* 1999;5:146–52.
97. Hill JA HFAD. Products of activated lymphocytes and macrophages inhibit mouse embryo development in vitro. *Journal of Immunology*. 1987 139:2250–4.
98. Lachapelle MH MP, Hemmings R, Falcone T, Granger L, Bourque J & Langlais J Embryonic resistance to tumor necrosis factor-alpha mediated cytotoxicity: novel mechanism underlying maternal immunological tolerance to the fetal allograft. *Human Reproduction Update*. 1993 8:1032–8.
99. PGL Lalitkumar JSaDG. 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: 323–35.
100. Lee YL HR, James PM, Lee PD, Shively JE, Powell DR. Insulin-like growth factor (IGF) binding protein complementary deoxyribonucleic acid from human HEP G2 hepatoma cells: predicted protein sequence suggests an IGF binding domain different from those of the IGF-I and IGF-II receptors. *Mol Endocrinol* 1988;2(5):404-11.

101. Jones JI CD. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev* 1995;16(1):3-34.
102. Lee PD CC, Powell DR. Regulation and function of insulin-like growth factor-binding protein-1. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1993;204(1):4-29.
103. Rosenfeld RG HV, Wilson L, Lopez-Bermejo A, Buckway C, Burren C, Choi WK, Devi G, Ingermann A, Graham D, Minniti G, Spagnoli A, Oh Y. The insulin-like growth factor binding protein superfamily: new perspectives. *Pediatrics*. 1999;104(4):1018-21.
104. Lee PD GL, Conover CA, Powell DR. Insulin-like growth factor binding protein-1: recent findings and new directions. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1997;216(3):319-57.
105. Upton Z. CSJ, Steiner D.F. et al. . Evaluation of Insulin-like growth factor binding proteins. *Growth Regul* 1993;3:29-32.
106. Fant M SC, Baxter RC, Schwander J, Vogel C, Pezzullo J, Moya F. Circulating levels of IGFs and IGF binding proteins in human cord serum: relationships to intrauterine growth. *Regul Pept*. 1993;48(1-2):29-39.
107. Hills FA EJ, Chard T. Circulating levels of IGF-I and IGF-binding protein-1 throughout pregnancy: relation to birthweight and maternal weight. *J Endocrinol* 1996;148(2):303-9.
108. Gibson JM WM, Young RJ, White A. Reduced insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) levels correlate with increased cardiovascular risk in non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM). *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(2):860-3.
109. Mogul HR MM, Frey M, Burke HB, Wynn PS, Wilker S, Southern AL, Gambert SR. Insulin like growth factor-binding protein-1 as a marker for hyperinsulinemia in obese menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(12):4492-5.
110. Poretsky L CN, Rosenwaks Z, Giudice LC. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr Rev*. 1999;20(4):535-82.
111. Murphy LJ RK, Molnar P. Phenotypic manifestations of insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) and IGFBP-3 overexpression in transgenic mice. *Prog Growth Factor Res*. 1995;6(2-4):425-32.
112. Giudice LC DB, Jin IH, Vu TH, Hoffman AR. Differential expression of messenger ribonucleic acids encoding insulin-like growth factors and their receptors in human uterine endometrium and decidua. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76(5):1115-22.
113. Cox GN MM, Merkel E, Stroh CA, Ko SC, Squires CH, Gleason TM, Russell D. Recombinant human insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-1 inhibits somatic growth stimulated by IGF-I and growth hormone in hypophysectomized rats. *Endocrinology*. 1995;135(5):1913-20.
114. Rutanen EM PF, Mäkinen T. Soluble 34K binding protein inhibits the binding of insulin-like growth factor I to its cell receptors in human secretory phase endometrium: evidence for autocrine/paracrine regulation of growth factor action. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;66(1):173-80.
115. Burch WM CJ, Shively JE, Powell DR. The 25-kilodalton insulin-like growth factor (IGF)-binding protein inhibits both basal and IGF-I-mediated growth of chick embryo pelvic cartilage in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70(1):173-80.
116. Grellier P FD, Yee D, Woodruff K, Abboud SL. Interaction between insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor-binding proteins in TC-1 stromal cells. *J Endocrinol*. 1996;149(3):519-29.
117. Poretsky L CY, Bai C, Liu HC, Rosenwaks Z, Giudice L. Insulin receptor mediates inhibitory effect of insulin, but not of insulin-like growth factor (IGF)-I, on IGF binding protein 1 (IGFBP-1) production in human granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(2):493-6.
118. Poretsky L CB, Liu HC, Rosenwaks Z. Insulin-like growth factor II (IGF-II) inhibits insulin-like growth factor binding protein I (IGFBP-1) production in luteinized human granulosa cells with a potency similar to insulin-like growth factor I (IGF-I) and higher than insulin. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(9):3412-4.

119. Giudice LC vDHJHM, Cataldo N.A. et al. IGFs and their binding proteins: their potential to normal and abnormal follicle development in human ovary. *Front Endocrinol*. 1996;19:219-32.
120. Seppälä M WT, Koskimies AI, Tenhunen A, Rutanen EM, Koistinen R, Huhtaniemi I, Bohn H, Stenman UH. Human preovulatory follicular fluid, luteinized cells of hyperstimulated preovulatory follicles, and corpus luteum contain placental protein 12. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984;58(3):505-10.
121. el-Roeiy A CX, Roberts VJ, Shimasakai S, Ling N, LeRoith D, Roberts CT Jr, Yen SS. Expression of the genes encoding the insulin-like growth factors (IGF-I and II), the IGF and insulin receptors, and IGF-binding proteins-1-6 and the localization of their gene products in normal and polycystic ovary syndrome ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78(6):1488-96.
122. Hernandez ER HA, Vera A, Pellicer A, Adashi EY, LeRoith D, Roberts CT Jr. Expression of the genes encoding the insulin-like growth factors and their receptors in the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74(2):419-25.
123. Mason HD WD, Holly JM, Franks S. Insulin preincubation enhances insulin-like growth factor-II (IGF-II) action on steroidogenesis in human granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78(5):1265-7.
124. Zhou J DB, Giudice LC, Bondy CA. Insulin-like growth factor system gene expression in human endometrium during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994 79(6):1723-34.
125. Ling NC LX, Malkowski M, Guo YL, Erickson GF, Shimasaki S. Structural and functional studies of insulin-like growth factor binding proteins in the ovary. *Growth Regul* 1993;3(1):70-4.
126. Rohan RM RE, Kiefer MC, Resnick CE, Adashi EY. Rat ovarian insulin-like growth factor-binding protein-6: a hormonally regulated theca-interstitial-selective species with limited antigonadotropic activity. *Endocrinology*. 1993;132(6):2507-12.
127. Mason HD C-HS, Heinrich G, Franks S, Holly JM. Insulin-like growth factor (IGF) I and II, IGF-binding proteins, and IGF-binding protein proteases are produced by theca and stroma of normal and polycystic human ovaries. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(1):276-84.
128. Jones JI BWJ, Wright G, Clemmons DR. Human IGFBP-1 is phosphorylated on 3 serine residues: effects of site-directed mutagenesis of the major phosphoserine. *Growth Regul*. 1993;3(1):37-40.
129. G.S. C. Is polycystic ovary a condition of childhood. . In: In stanhope R, editor. *Adolescent Endocrinology*. Bristol 1998. p. 101-7.
130. Nobels F DD. Puberty and polycystic ovarian syndrome: the insulin/insulin-like growth factor I hypothesis. *Fertil Steril* 1992 58(4):655-66.
131. Carey AH CK, Short F, White D, Williamson R, Franks S. Evidence for a single gene effect causing polycystic ovaries and male pattern baldness. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;38(6):653-8.
132. JF. C. Insulin-like growth factors, insulin-like growth factor binding proteins and ovarian androgen production. *Horm Res*. 1994;42(1-2):49-54.
133. Pakarinen P LP, Rutanen EM. The effect of intrauterine and oral levonorgestrel administration on serum concentrations of sex hormone-binding globulin, insulin and insulin-like growth factor binding protein-1. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1999;78(5):423-8.
134. Buyalos RP PF, Halme JK, Judd HL, Rutanen EM. The relationship between circulating androgens, obesity, and hyperinsulinemia on serum insulin-like growth factor binding protein-1 in the polycystic ovarian syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172(3):932-9.

135. Suikkari AM TA, Stenman U.H. et al. Oral contraceptives increase IGFBP1 concentration in women with polycystic ovarian disease. *Fertil Steril.* 1993;60:58-62.
136. Rutanen EM SA, Nyman T. mRNA expression of insulin-like growth factor-I (IGF-I) is suppressed and those of IGF-II and IGF-binding protein-1 are constantly expressed in the endometrium during use of an intrauterine levonorgestrel system. *Mol Hum Reprod* 1997;3(9):749-54.
137. Adcock CJ PL, Lindsell DR, Taylor AM, Holly JM, Jones J, Dunger DB. Menstrual irregularities are more common in adolescents with type 1 diabetes: association with poor glycaemic control and weight gain. *Diabet Med* 1994;11(5):465-70.
138. Jenkins PJ I-SX, Holly J, Cotterill A, Perry L, Wolman R, Harries M, Grossman A. IGFBP-1: a metabolic signal associated with exercise-induced amenorrhoea. *Neuroendocrinology.* 1993;57(4):600-4.
139. Hofmann J WB, Hackenberg R, Kunzmann R, Schulz KD, Havemann K. Production of insulin-like growth factor binding proteins by human ovarian carcinoma cells. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1994;120(3):137-42.
140. Giudice LC IJC, Dsupin B.A. et al. Insulin-like growth factors, IGF binding proteins and IGFBP protease in human uterine endometrium. Their potential relevance to endometrial cyclic function and maternal embryonic interactions. In: R.G. R, editor. *The insulin like growth factors and their regulatory proteins.* Amsterdam 1994. p. 351-61.
141. Rutanen EM NT, Lehtovirta P, Ammälä M, Pekonen F. Suppressed expression of insulin-like growth factor binding protein-1 mRNA in the endometrium: a molecular mechanism associating endometrial cancer with its risk factors. *Int J Cancer* 1994;59(3):307-12.
142. Koistinen R KN, Huhtala ML, Seppälä M, Bohn H, Rutanen EM. Placental protein 12 is a decidual protein that binds somatomedin and has an identical N-terminal amino acid sequence with somatomedin-binding protein from human amniotic fluid. *Endocrinology* 1986;118(4):1375-8.
143. Bell SC PS, Jackson JA, Waites GT. Major secretory protein of human decidualized endometrium in pregnancy is an insulin-like growth factor-binding protein. *J Endocrinol.* 1988;118(2):317-28.
144. Julkunen M KR, Aalto-Setälä K, Seppälä M, Jänne OA, Kontula K. Primary structure of human insulin-like growth factor-binding protein/placental protein 12 and tissue-specific expression of its mRNA. *FEBS Lett* 1988;236(2):295-302.
145. Wang HS CT. IGFs and IGF-binding proteins in the regulation of human ovarian and endometrial function. *J Endocrinol.* 1999;161(1):1-13.
146. Tommola P PF, Rutanen EM. Binding of epidermal growth factor and insulin-like growth factor I in human myometrium and leiomyomata. *Obstet Gynecol.* 1989;74(4):658-62.
147. Vollenhoven BJ HA, Healy DL. Messenger ribonucleic acid expression of the insulin-like growth factors and their binding proteins in uterine fibroids and myometrium. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76(5):1106-10.
148. Richards RG BA, Frank GR, Hartman SM, Jikihara H. Fibroblast cells from term human decidua closely resemble endometrial stromal cells: induction of prolactin and insulin-like growth factor binding protein-1 expression. *Biol Reprod.* 1995;52(3):609-15.
149. Lane B OW, Mazella J, Tseng L. Decidualization of human endometrial stromal cells in vitro: effects of progestin and relaxin on the ultrastructure and production of decidual secretory proteins. *Hum Reprod* 1994;9(2):259-66.
150. Rajkumar K DT, Krsek M, Murphy LJ. Impaired estrogen action in the uterus of insulin-like growth factor binding protein-1 transgenic mice. *Endocrinology.* 1996;137(4):1258-64.
151. Licht P LA, Dittrich R, Neuwinger J, Siebzehnrübl E, Wildt L. Novel insights into human endometrial paracrinology and embryo-maternal communication by intrauterine microdialysis. *Hum Reprod Update.* 1998;4(5):532-8.

152. Hustin J PE, Teisner B, Grudzinskas JG. Immunohistochemical localization of two endometrial proteins in the early days of human pregnancy. *Placenta* 1994;15(7):701-8.
153. Bryant-Greenwood GD RE, Partanen S, Coelho TK, Yamamoto SY. Sequential appearance of relaxin, prolactin and IGFBP-1 during growth and differentiation of the human endometrium. *Mol Cell Endocrinol* 1993;95(1-2):23-9.
154. Mark S.P. MNA, Irwin J.C., Giudice L.C. . Cytokine regulation of IGFBP-1 production in desidualised endometrial cells. Annual meeting of the American society for reproductive medicine Boston1996.
155. Ren SG BG. Progesterone and human chorionic gonadotropin do not stimulate placental proteins 12 and 14 or prolactin production by human decidual tissue in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70(4):983-9.
156. Moy E KL, Nelson LM, Blithe DL. Glycoprotein hormone alpha-subunit functions synergistically with progesterone to stimulate differentiation of cultured human endometrial stromal cells to decidualized cells: a novel role for free alpha-subunit in reproduction. *Endocrinology* 1996;137(4):1332-9.
157. Ritvos O RT, Jalkanen J, Suikkari AM, Voutilainen R, Bohn H, Rutanen EM. Insulin-like growth factor (IGF) binding protein from human decidua inhibits the binding and biological action of IGF-I in cultured choriocarcinoma cells. *Endocrinology*. 1988;122(5):2150-7.
158. Irving JA LP. Functional role of cell surface integrins on human trophoblast cell migration: regulation by TGF-beta, IGF-II, and IGFBP-1. *Exp Cell Res* 1995;217(2):419-27.
159. Li TC SE, Warren MA, Cooke ID. Is endometrial development in the peri-implantation period influenced by high concentrations of luteinizing hormone in the follicular phase? *Hum Reprod* 1993;8(7):1021-4.
160. Wang KX DD. "Osteopontin: role in immune regulation and stress responses". *Cytokine Growth Factor Rev* 2008;19(5-6):333-45.
161. Young. M.F. K, J.M., Termine, J.D., Wewer, U.M., Wang, M.G., McBride, O.W., Fisher, L.W. "cDNA cloning, mRNA distribution and heterogeneity, chromosomal location, and RFLP analysis of human osteopontin (OPN)". *Genomics*. 1990;7(1):491-502.
162. Kiefer MC, Bauer, D.M., Barr, P.J. . "The cDNA and derived amino acid sequence for human osteopontin.". *Nucleic Acids Res* 1989;17(1):3306.
163. Laffón A G-VR, Humbria A, et al. "Upregulated expression and function of VLA-4 fibronectin receptors on human activated T cells in rheumatoid arthritis". *J Clin Invest*. 1991;88(2):546-52.
164. D S. "Protective effects of monoclonal antibody to VLA-4 on leukocyte adhesion and course of disease in adjuvant arthritis in rats". *J Rheumatol*. 1996;23(12):2086-91.
165. Reinholt FP HK, Oldberg A, Heinegård D. Osteopontin--a possible anchor of osteoclasts to bone. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990;87(12):4473-5.
166. Banerjee A AU, Smith R, Ramaiah SK Higher neutrophil infiltration mediated by osteopontin is a likely contributing factor to the increased susceptibility of females to alcoholic liver disease. *J Pathol*. 2006;208(4): 473-85.
167. Sodek J BDSA, Zohar R Osteopontin and mucosal protection. *J Dent Res*. 2006;85(5):404-15.
168. Ashizawa N GK, Do YS, et al. Osteopontin is produced by rat cardiac fibroblasts and mediates A(II)-induced DNA synthesis and collagen gel contraction. *J Clin Invest*. 1996;98(10):2218-27.
169. Uaesoontrachoon K YH, Tudor E, Pike RN, Mackie EJ, Pagel CN Osteopontin and skeletal muscle myoblasts: Association with muscle regeneration and regulation of myoblast function in vitro. *Int J Biochem Cell Biol*. 2008;40(10):2303-14.
170. Guo H CC, Schroeder RA, Kuo PC Osteopontin is a negative feedback regulator of nitric oxide synthesis in murine macrophages. *J Immunol*. 2001;166(1):1079-86.

171. Ricardo SD FD, Roesener CD, Crisman JM, Diamond JR Angiotensinogen and AT(1) antisense inhibition of osteopontin translation in rat proximal tubular cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000;278(1):708–16.
172. Noda M RG. Transcriptional regulation of osteopontin production in rat osteoblast-like cells by parathyroid hormone. *J Cell Biol* 1989;108(1):713–8.
173. Hullinger TG PQ, Viswanathan HL, Somerman MJ. TGFbeta and BMP-2 activation of the OPN promoter: roles of smad- and hox-binding elements. *Exp Cell Res*. 2001;262(1):69–74.
174. Sodhi CP PS, Batlle D, Sahai A Hypoxia and high glucose cause exaggerated mesangial cell growth and collagen synthesis: role of osteopontin. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2001;280(1):667–74.
175. al AKMMFMe. Osteopontin and its receptor α 5 β 1 integrin are coexpressed in the human endometrium during the menstrual cycle but regulated differentially. *J of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2001;86:4491 -3000.
176. von Wolff M ST, Becker V et al. Endometrial osteopontin, a ligand of α 5 β 1-integrin, is maximally expressed around the time of the "implantation window". *Fertility and Sterility*. 2001;76:775-81.
177. TF JÜBRBFS. Osteopontin: roles in implantation and placenta. *Biology of Reproduction* 2003;69:1458-71.
178. MM MAS, . Endometrial receptivity: clinical assessment in relation to fertility, infertility, and aninfertility. *Medicinal Research Reviews* 2006 26:699-746.
179. Casals G OJ, Creus M, Fábregues F, Casamitjana R, Quinto L, Campo E, Balasch J. Osteopontin and α 5 β 1 integrin expression in the endometrium of infertile and fertile women. *Reprod Biomed Online*. 2008;16(6):808-16.
180. Wu MH SH, Lin CC, Hsiao KY, Chuang PC, Pan HA, Tsai SJ. Distinct mechanisms regulate cyclooxygenase-1 and -2 in peritoneal macrophages of women with and without endometriosis. *Mol Hum Reprod*. 2002;8:1103–10.
181. Hofmann GE RC, Barrows GH, Sanfilippo JS. Topography of human uterine prostaglandin E and F₂ alpha receptors and their profiles during pathological states. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:360–6.
182. Ota H IS, Sasaki M, Tanaka T. Distribution of cyclooxygenase-2 in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod Update*. 2001;16:561–6.
183. Wu MH LC, Chuang PC, Tsai SJ. Prostaglandin E₂: the master of endometriosis? . *Exp Biol Med (Maywood)*. 2010;235:668–77.
184. Smith WL GR, DeWitt DL. . Prostaglandin endoperoxide H synthases (cyclooxygenases)-1 and -2. . *J Biol Chem*. 1996;271:33157–60.
185. Langenbach R MS, Tian HF, Loftin CD, Ghanayem BI, Chulada PC, Mahler JF, et al Prostaglandin synthase 1 gene disruption in mice reduces arachidonic acid-induced inflammation and indomethacin-induced gastric ulceration. *Cell* 1995;83:483–92.
186. B. A. Co-expression of prostaglandin receptors with opposite effects: a model for homeostatic control of autocrine and paracrine signaling. . *Biochem Pharmacol* 1998;55:239–46.
187. Narumiya S SY, Ushikubi F. Prostanoid receptors: structures, properties, and functions. *Physiol Rev* 1999;79:1193–226.
188. Bhattacharya M PK, Almazan G, Ribeiro-da-Silva A, Shichi H, Durocher Y, Abramovitz M, et al. Nuclear localization of prostaglandin E₂ receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:15792–7.
189. Bhattacharya M PK, Ribeiro-da-Silva A, Almazan G, Shichi H, Hou X, Varma DR, Chemtob S. Localization of functional prostaglandin E₂ receptors EP₃ and EP₄ in the nuclear envelope. *J Biol Chem*. 1999;274:15719–24.
190. Attar E TH, Imir G, Yilmaz MB, Redwine D, Putman M, Gurates B, et al. . Prostaglandin E₂ via steroidogenic factor-1 coordinately regulates transcription of

steroidogenic genes necessary for estrogen synthesis in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:623–31.

191. Mathieu AP LP, LeHoux JG. Molecular modeling and structure based thermodynamic analysis of the StAR protein. *Endocr Res* 2002;28:419–23.
192. Tsai CF LC, Yang JJ, Liu K, Lin WL, Chen HW. Prostaglandin E2 is involved in the increase of cytochrome P-450 2B1 expression by alphatocopheryl succinate in primary rat hepatocytes in the presence of phenobarbital. *Nutr Cancer* 2001;41:188–95.
193. Zeitoun K TK, Michael MD, Bulun SE. . Stimulation of aromatase P450 promoter (II) activity in endometriosis and its inhibition in endometrium are regulated by competitive binding of steroidogenic factor-1 and chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor to the same cis-acting element. . *Mol Endocrinol* 1999;13:239–53.
194. Ryu HS CK, Yang HW, Kim MS, Kwon HC, Oh KS. High cyclooxygenase-2 expression in stage IB cervical cancer with lymph node metastasis or parametrial invasion. . *Gynecol Oncol* 2000;76:320–5.
195. DuBois RN SJ, Tsujii M, Sheng H, Beauchamp RD. . G1 delay in cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase-2. *Cancer Res* 1996;56:733–7.
196. Haining RE CI, van Papendorp C, Davenport AP, Prentice A, Thomas EJ, Smith SK. . Epidermal growth factor in human endometrium: proliferative effects in culture and immunocytochemical localization in normal and endometriotic tissues. . *Hum Reprod Update*. 1991;6:1200–5.
197. Cooke PS BD, Lubahn DB, Cunha GR. . Mechanism of estrogen action: lessons from the estrogen receptor-alpha knockout mouse. . *Biol Reprod*. 1998;59:470–5.
198. Wing LY CP, Wu MH, Chen HM, Tsai SJ. Expression and mitogenic effect of fibroblast growth factor-9 in human endometriotic implant is regulated by aberrant production of estrogen. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:5547–54.
199. Hipskind RA RV, Mueller CG, Reddy ES, Nordheim A. . Ets-related protein Elk-1 is homologous to the c-fos regulatory factor p62TCF. . *Nature* 1991;354:531–4.
200. Tsujii M KS, DuBois RN. Cyclooxygenase-2 expression in human colon cancer cells increases metastatic potential. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:3336–40.
201. DL D. Prostaglandin endoperoxide synthase: regulation of enzyme expression. *Biochim Biophys Acta*. 1991;1083:121–34.
202. Dmowski WP GH, Braun DP. . The role of cell-mediated immunity in pathogenesis of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl*. 1994;159:7–14.
203. Chuang PC WM, Shoji Y, Tsai SJ. Downregulation of CD36 results in reduced phagocytic ability of peritoneal macrophages of women with endometriosis. . *J Pathol*. 2009;219:232–41.
204. Chuang PC LY, Wu MH, Wing LY, Shoji Y, Tsai SJ. Inhibition of CD36-dependent phagocytosis by prostaglandin E2 contributes to the development of endometriosis. . *Am J Pathol* 2010;176:850–60.
205. Williams JA PC, Shacter E. . Regulation of macrophage interleukin-6 (IL-6) and IL-10 expression by prostaglandin E2: the role of p38 mitogen-activated protein kinase. *J Interferon Cytokine Res*. 2000;20:291–8.
206. Lin YJ LM, Lei HY, Wing LY. . Neutrophils and macrophages promote angiogenesis in the early stage of endometriosis in a Mouse model. . *Endocrinology* 2006;147:1278–86.
207. Lebovic DI BF, Chao VA, Garrett EN, Meng YG, Taylor RN. . Induction of an angiogenic phenotype in endometriotic stromal cell cultures by interleukin-1beta. . *Mol Hum Reprod*. 2000;6:269–75.
208. Huang C SF, Hollander M, Cai C, Becker D, Chu PH, Evans S, Chen J. . Embryonic atrial function is essential for Mouse embryogenesis, cardiac morphogenesis and angiogenesis. . *Development* 2003;130:6111–9.

209. Osteen KG B-TK, Ong D, Eisenberg E. . Paracrine mediators of endometrial matrix metalloproteinase expression: potential targets for progestin-based treatment of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002;955:139–46.
210. Taylor RN LD, Mueller MD. Angiogenic factors in endometriosis. . *Ann N Y Acad Sci* 2002;955:89–100.
211. McLaren J PA, Charnock-Jones DS, Smith SK. . Vascular endothelial growth factor (VEGF) concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Hum Reprod Update*. 1996;11:220–3.
212. Laschke MW MM. In vitro and in vivo approaches to study angiogenesis in the pathophysiology and therapy of endometriosis. . *Hum Reprod Update* 2007;13:331–42.
213. Finetti F SR, Morbidelli L, Giachetti A, Ziche M, Donnini S. . Prostaglandin E2 regulates angiogenesis via activation of fibroblast growth factor receptor-1. *J Biol Chem* 2008;283:2139–46.
214. Itoh H PR, Ohno M, Dzau VJ. . Atrial natriuretic polypeptide as a novel antiproliferative factor of endothelial cells. . *Hypertension*. 1992;19:758–61.
215. Pepper MS VJ, Orci L, Montesano R. . Biphasic effect of transforming growth factor-beta 1 on in vitro angiogenesis. . *Exp Cell Res* 1993;204:356–63.
216. Rao R RR, Macias-Perez I, Su Y, Hao C, Zent R, Breyer MD, Pozzi A. . Prostaglandin E2-EP4 receptor promotes endothelial cell migration via ERK activation and angiogenesis in vivo. *J Biol Chem* 2007;282:16959–68.
217. HY. H. Medical treatment of endometriosis. . *Chang Gung Med J* 2008;31:431–40.
218. Waller KG SR. GnRH analogues for the treatment of endometriosis: long-term follow-up. . *Fertil Steril* 1993;59:511–5.
219. DL. O. Medical therapy of endometriosis. . *Semin Reprod Med*. 2003;21:209–22.
220. Buttram VC Jr RR, Ward S. . Treatment of endometriosis with danazol: report of a 6-year prospective study. . *Fertil Steril*. 1985;43:353–60.
221. Shippen ER WWJ. Successful treatment of severe endometriosis in two premenopausal women with an aromatase inhibitor. . *Fertil Steril*. 2004;81:1395–8.
222. Kondera-Anasz Z SJ, Mielczarek-Palacz A, Jońca M. . Concentrations of interleukin (IL)-1alpha, 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;123(2):198-203.
223. CA. CADD. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood*. 1996 87(6):2095-147.
224. Colotta F DS, Sims JE, Mantovani A. . The type II ‘decoy’ receptor: a novel regulatory pathway for interleukin 1. . *Immunol Today*. 1994;15:562–6.
225. Symons JA YP, 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.
226. Merviel P CJ, Carbillon L, Foidart JM, Uzan S. . The Role of Integrins in Human Embryo Implantation. . *Fetal Diagn Ther*. 2001;16:364-71.
227. Tabibzadeh S KQ, 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 Update*. 1995;10:2793-9.
228. JL E. Female subfertility. *Lancet*. 2002;360(9327):151-9.
229. Blohm F FB, Milsom I. A prospective longitudinal population-based study of clinical miscarriage in an urban Swedish population. *BJOG*. 2008;115(2):176-82.
230. Macklon NS GJ, Fauser BC. Conception to ongoing pregnancy: the 'black box' of early pregnancy loss. *Hum Reprod Update*. 2002;8(4):333- 43.
231. Boivin J BL, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod Update*. 2007;22(6):1506-12.
232. TEC W. Physiopathological determinants of human infertility. *Hum Reprod Update* 2002;8(5):435-47.

233. Smith S PS, Collins JA. Diagnosis and management of female infertility. *JAMA* 2003;290(13):1767-70.
234. Speroff L MAF, ; Baltimore. . *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. In: &Wilkins W, editor. 8: güneş tıp kitapçevleri 2013. p. 495-533.
235. Imani B EM, Velde ER, et ali. Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oliaoamenorrhic infertility. . *Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:2361-5.
236. E. TA. Polycystic Ovary Syndrome *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1998;27:877-903.
237. Barnes R RRL. The Polycystic Ovary Syndrome: Pathogenesis and Treatment. *Ann intern Med* 1989;110:386-99.
238. Group. REASPCW. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to potycystic ovary syndrome. . *Fertil Steril* 2004;81:19-25.
239. Group. REASPCW. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). . *Hum Reprod Update*. 2004;19:41-7.
240. Acien P OF, Matallin P. et al. . İnsulin, 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 KS. Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999;28:397-407.
242. W. F. Polycystic Ovary Syndrome: Clinical Perspectives and Management *Obstet Gynaecol Survey*. 1999;18: 403-13.
243. Kousta E WD, Cela E, et ali. . The prevalence of polycystic ovaries in women with infertility. . *Hum Reprod Update*. 1999;14:2720-3.
244. E. L. The control of endogenous secretion of LH by gonadotrophinreleasing hormone agonists during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization and embryo transfer. . *Hum Reprod Update*. 1990;5:357-76.
245. CA. MJaE. Neuroendocrine aspects of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28: 295-323.
246. Anthill L Y-OD, 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 AJ, Algar V, et al. . HLA associations in patiants with polycystic ovaries and in patients with congenital adrenal hyperplasia caused by 21- hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;32: 407-15.
248. Ober C WS, Steck T, et all. . Increased risk for polycystic ovary syndrome associated With human leukocyte antigen DQAI*0501. *Am J Obsict Gynecol*. 1992;167:1803-6.
249. RJ. C. Ovarian steroid secretion in PCOS. . *Seminars Reprod Endocrinology*. 1984;2:244-6.
250. Gilling-Smith C WD, Beard R\V, Franks S. Hypersecretion of androstenodione by isolated thecal celis from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79:1158-65.
251. Berek J AE, Hillard P. . *Novak's Gynecology*1996. p. 837.
252. PE. H. Morphology and morphogenesis of Stein-Leventhal ovary. *Obstet Gynec Survey* 1982;37:59-62.
253. Gonzoles F HD, 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;165:535-41.
254. SSC Y. The PCOS. *Clinical Endoc* 1980;12:177-207.
255. RW. R. Gonadotropin secretion in PCOS. *Seminars Reprod Endoc* 1984;2: 223.

256. Waldstreicher J SN, 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;66:165-9.
257. Rosenfield RL BR, Cara JF, Lucky AW. . Dysregulation of cytochrome P 450 17a as the cause of PCOS. *Fertility & Sterility* 1990;53: 785-91.
258. Casper RF GE. Laparoscopic ovarian cauterly for induction of ovulation in women with PCOS. *Seminars Reprod Endocrinology* 1990;8:208-10.
259. Hague WM HJ, Adams J, Vescei P. . Steroid responses to ACTH in women with PCOS. *Clin Endocrinology* 1989;30:355-65.
260. S. F. Polycystic ovarian syndrome. (Review) *European Journal Medicine* 1995;13:853-61.
261. White DM PD, 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;81:3821-4.
262. Sagle MA H-FD, 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 CH, Arici A. The role of endometrium in endometriosis. *J Soc Gynecol Investig* 2006;13:467-76.
264. D'Hooghe TM DS, Hill JA, Meuleman C. . Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved? . *Semin Reprod Med* 2003;21:243-54.
265. Simoens S HL, D'Hooghe T. . Endometriosis: cost estimates and methodological perspective. *Hum Reprod Update.* 2007;13:395 404.
266. Medicine. PCotASfR. Endometriosis and infertility. *Fertil Steril.* 2006;86:156-60.
267. Eskenazi B WM. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1997;24:235-58.
268. Missmer SA CD. The epidemiology of endometriosis. . *Obstet Gynecol ClinNorth Am.* 2003;30:1-19.
269. Sinaii N CS, 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. *HumReprod.* 2002;17:2715-24.
270. Pellicer A AG, 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. *FertilSteril* 1998;70:671-75.
271. Houston DE NK, 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 KL, McCarthy E. Ambulatory and inpatient procedures in the United States, 1994. . *Vital Health Stat.* 1997;13:1-113.
273. Olive DL SL. Endometriosis. *NEnglJ Med.* 1993;328:1759-69.
274. DW. C. Epidemiology of endometriosis In. In: E W, editor. *Endometriosis.* New York: Alan R. Liss1977. p. 5-22.
275. J. S. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of the endometrial tissue into the peritoneal cavity. . *Am J Obstet Gynecol* 1927;14:422-69.
276. RE. W. Uterine retrodisplacements, retrograde menstruation and endometriosis. *West J Surg Obstet Gynecol.* 1938;46:480-94.
277. JR. G. A study of endometriosis. . *JB Lippincott.* Philadelphia1944.
278. Liu DT HA. Endometriosis: its association with retrograde menstruation, dysmenorrhoea and tubal pathology. *BrJ Obstet Gynaecol.* 1986;93:859-62.
279. Jenkins S OD, Haney AF. . Endometriosis: pathogenetic implications of the anatomic distribution. . *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1986;67:335-38.
280. Keettel WC SR. The viability of the cast-off menstrual endometrium. . *Am J Obstet Gynecol* 1951;61:440-42.

281. Blumenkrantz MJ GN, Bashore RA, Tenckhoff H. . Retrograde menstruation in women undergoing chronic peritoneal dialysis. . *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1981;57:667-70.
282. Scott RB TR. External endometriosis--the scourge of the private patient. . *AnnSurg* 1950;131:697-720.
283. D'Hooghe TM BC, 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 EI. Experimental endometriosis in the human. . *Am J Obstet Gynec.* 1958;76:783-89.
285. R. M. Uber den staude der frage der adenomyosites adenomyoma in allgemeinen und adenomyonetitis sarcomastosa. . *Zentralbl Gynakol* 1919;36:745.
286. R. M. Uber endometrium in der tube, sowie u"ber die hierausentstehenden wirklichen und vermantlichen folgen. . *Zentralbl Gynakol.* 1927;51:1482.
287. P. G. Origin of endometriosis from the mesenchyme of the coelomic walls. . *Am J Obstet Gynecol.* 1942;44:470.
288. Van Schil PE VS, Vermeire PA, Nackaerts YH, Van Marck EA. . Catamenial pneumothorax caused by thoracic endometriosis. . *AnnThoracSurg* 1996;62:585-86.
289. El-Mahgoub S YS. A positive proof for the theory of coelomic metaplasia. . *Am J Obstet Gynecol* 1980;137:137-40.
290. Levander G NP. The pathogenesis of endometriosis; an experimental study. . *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1955;34:366-98.
291. Matsuura K OH, 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(1):18-20.
292. F. VR. 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. WW. R. Aberrant portions of the mu"llerian duct found in an ovary: ovarian cysts of mullerian origin. . *Bull John Hopkins Hospital* 1899;10:8-10.
294. J. H. Metastatic hysteroadenosis. . *Zentralbl Gynakol* 1925;7:387-91.
295. J. S. Heterotopic or misplaced endometrial tissue. *Am J Obstet Gynecol* 1925;10:649-64.
296. J. R. The histogenesis of endometriosis: a review of facts and fancies. . *Obstet Gynecol Surv.* 1938:23.
297. Scott R NR, Tindale R. . Umbilical endometriosis and Cullen's sign: study of lymphatic transport from pelvis to umbilicus in monkeys. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1958;11:556.
298. J. S. Metastatic or embolic endometriosis, due to menstrual dissemination of endometrial tissue into venous circulation. *Am J Pathol* 1927;3:93.
299. CT. J. 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. O. B. The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastasis. *Ann Surg.* 1940;112:138.
301. Jubanyik KJ CF. Extrapelvic endometriosis. . *Obstet Gynecol ClinNorth Am.* 1997;24:411-40.
302. Saunders W. Laparoscopic treatment of ovarian endometriomas. . *Endoscopic surgery for gynecologists*1998. p. 221-32.
303. Brosens IA PP, Deprest J. . The endoscopic localization of endometrial implants in the ovarian chocolate cyst. . *FertilSteril.* 1994;61:1034- 38.
304. Nezhat F NC, Allan CJ, Metzger DA, Sears DL. . Clinical and histologic classification of endometriomas. Implications for a mechanism of pathogenesis. *J ReprodMed.* 1992;37:771-76.
305. Jain S DM. Chocolate cysts from ovarian follicles. . *FertilSteril* 1999;72:852- 56.

306. Fedele L BS, Bocciolone L, Di NG, Parazzini F. . Pain symptoms associated with endometriosis. . *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1992;79:767-69.
307. Koninckx PR MC, Demeyere S, Lesaffre E, Cornillie FJ. . Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *FertilSteril.* 1991;55:759-65.
308. Relationship between stage, site and morphological characteristics of pelvic endometriosis and pain. . *HumReprod* 2001;16:2668-71.
309. Vercellini P TL, De GO, Cortesi I, Parazzini F, Crosignani PG. Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization. *FertilSteril.* 1996;65:299-304.
310. Yang JZ YA, Foster WG. . Stimulating effects of 4-chlorodiphenyl ether on surgically induced endometriosis in the mouse. . *ReprodToxicol.* 1997;11:69-75.
311. GM. H. Extrapelvic endometriosis. . *ClinObstet Gynecol* 1999;42:699-711.
312. E. S. An economically rational method of managing early-stage endometriosis. . *MedInterface.* 1997;10:119-24.
313. Jansen R RF. Nonpigmented endometriosis: clinical, laparoscopic and pathological definition. . *Am J Obstet Gynecol* 1976;155:1154-59.
314. Propst AM SK, Barbieri RL. . Lateral cervical displacement is associated with endometriosis. . *FertilSteril.* 1998;70:568-70.
315. Guerriero S MV, Ajossa S, Paoletti AM, Angiolucci M, Melis GB. . Transvaginal ultrasonography combined with CA-125 plasma levels in the diagnosis of endometrioma. . *FertilSteril.* 1996;65:293-98.
316. Fedele L BS, Portuese A, Borruto F, Dorta M. . Transrectal ultrasonography in the assessment of rectovaginal endometriosis. . *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1998;91:444-48.
317. AJ D. Diagnosis of endometriosis. *Obstet Gynecol ClinNorth Am* 1997;24:331-46.
318. Brosens J TD, Starzinski-Powitz A, Brosens I. . Noninvasive diagnosis of endometriosis: the role of imaging and markers. . *Obstet Gynecol ClinNorth Am* 2003;30:95.
319. Mol BW BN, 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. *FertilSteril.* 1998;70:1101-08.
320. endometriosis. *AFSco. FertilSteril.* 1975;43:351-52.
321. MH. M. Endometriosis in women at interval sterilization. . *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1987;66:451-54.
322. Mahmood TA TA. Prevalence and genesis of endometriosis. *HumReprod.* 1991;6:544-49.
323. Bancroft K VWC, Elstein M. Pituitary-ovarian function in women with minimal or mild endometriosis and otherwise unexplained.
324. Matorras R RF, 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.
325. Pittaway DE MW, Daniell J, Herbert C, Wentz AC. Luteal phase defects in infertility patients with endometriosis. . *FertilSteril.* 1983;39:712-13.
326. Hirschowitz JS SN, Wortsman J. The galactorrhoea-endometriosis syndrome. *Lancet* 1978;1:896-98.
327. Mio Y TT, 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 JB, Malinak LR. . The relationship of endometriosis to spontaneous abortion. *FertilSteril.* 1983;39:656-60.
329. Oak MK CE, Williams CA, Elstein M. . Sperm survival studies in peritoneal fluid from infertile women with endometriosis and unexplained infertility. *ClinReprodFertil.* 1985;3:297-303.

330. Coddington CC OS, 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. *FertilSteril.* 1992;57:783-86.
331. Al-Azemi M BA, Steele J, Gramsbergen I, Barlow D, Kennedy S. . Ovarian response to repeated controlled stimulation in in-vitro fertilization cycles in patients with ovarian endometriosis. . *HumReprod.* 2000;15:72-5.
332. Yanushpolsky EH BC, 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 AssistReprod Genet.* 1998;15:193-97.
333. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis:1996. . *FertilSteril.* 1997;67:817-21.
334. Evers JL DG, Land JA, Bouckaert PX. Is there a solution for recurrent endometriosis? . *BrJ ClinPractSuppl* 1991;72:45-50.
335. KS. M. Medical treatment of endometriosis. . *ClinObstet Gynecol.* 1999;42:620-32.
336. Vercellini P TL, Colombo A, Vendola N, Marchini M, Crosignani PG. . A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. *FertilSteril.* 1993;60:75-9.
337. Moghissi KS BC. Management of endometriosis with oral medroxyprogesterone acetate. . *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1967;47:265-67.
338. Kim AH AG. Surgical treatment options for endometriosis. *ClinObstet Gynecol.* 1999;42:633-44.
339. Harrison RF B-KC. Efficacy of medroxyprogesterone treatment in infertile women with endometriosis: a prospective, randomized, placebocontrolled study. *FertilSteril.* 2000;74:24-30.
340. Taga M MH. 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.
341. Uemura T MJ, Osada H, Suzuki N, Katagiri N, Minaguchi H. Effect of gonadotropin-releasing hormone agonist on the bone mineral density of patients with endometriosis. *FertilSteril.* 1994;62:246-50.
342. Orwoll ES YA, 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.
343. Moghissi KS SW, Olive DL, Skinner MA, Yin H. . Goserelin acetate (Zoladex) with or without hormone replacement therapy for the treatment of endometriosis. . *FertilSteril.* 1998;69:1056-62.
344. Kiilholma P TR, 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. *FertilSteril.* 1995;64:903-08.
345. Prentice A DA, Goldbeck-Wood S, Farquhar C, Smith SK. . Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. . *Cochrane.Database.Syst.Rev.* ; 2000.
346. Kettel LM MA, Morales AJ, Ulmann A, Baulieu EE, Yen SS. . Treatment of endometriosis with the antiprogestone mifepristone (RU486). . *FertilSteril.* 1996;65:23-8.
347. Kettel LM MA, Mortola JF, Liu JH, Ulmann A, Yen SS. . Endocrine responses to long-term administration of the antiprogestone RU486 in patients with pelvic endometriosis. . *FertilSteril.* 1991;56:402-07.
348. Waller KG SR. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the treatment of endometriosis: long-term follow-up. *FertilSteril.* 1993;59:511-15.
349. Mahutte NG AA. Medical management of endometriosis-associated pain. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003;30:133-50.

350. Martin DC LF. Endometriosis and pain. *ClinObstet Gynecol.* 1999;42:664-86.
351. Olive DL LK. Analysis of sequential treatment protocols for endometriosis-associated infertility. . *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:613-19.
352. Adamson GD HS, Pasta DJ, Rodriguez BD. . Laparoscopic endometriosis treatment: is it better? . *FertilSteril.* 1993;59:35-44.
353. KILINÇ RA. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİNE BAŞVURAN İNFERTİL ÇİFTLERDE İN VİTRO FERTİLİZASYON ENDİKASYONLARI: ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ; 2007.
354. Templeton AA PG. The incidence, characteristics, and prognosis of patients whose infertility is unexplained. . *Fertil Steril* 1982;37:175-82.
355. Society. AF. Investigations of the infertile couple. . American Society for Reproductive Medicine Birmingham 1992.
356. Tıraş MB AF. İn vitro Fertilizasyon (ivf)-intrasitoplazmik Sperm İnjesiyonu (icisi) Endikasyonları. *Türkiye Klinikleri, J Surg Med Sci* 2006;2(5):37-41.
357. Collins JA CP. Unexplained infertility: A review of diagnosis, prognosis, treatment efficacy and management. . *Int J Gynecol Obstet* 1992;39:267-75.
358. Workshop. EC. Guidelines to the prevalence, diagnosis, treatment and management of infertility. . *Hum Reprod Update.* 1996;11:1775-807.
359. Crosignani PG RB, editor Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. . *Hum Reprod Update;* 2000.
360. Thanahatoe SJ HP, Lambalk CB. . Should diagnostic laparoscopy be performed in the infertility work up programme in patients undergoing intrauterine insemination? *Human Reproduction.* 2003;8-11.
361. Homer HA LT, Cooke ID. . The septate uterus: review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril* 2000;73:1-14.
362. R. G. Bölüm: 2. Erkek infertilitesi (Yaklaşım ve tedavi) İnfertilite ile ilgili kavramlar ve infertilite sebepleri İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 1994. p. 23-5.
363. Mackenna AJ Z-HF, 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 Update.* 1992;7:233.
364. Ruiz A RJ, 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.
365. Fishel S AI, Lisi F, Rinaldi L, Timson J, Jacobson M, Gobetz L, Green S, Campbell A, Lisi R. . 2000. *Hum Reprod Biol Endocrinol.* Should ICSI be the treatment of choice for all cases of in vitro conception? ;15:1278-83.
366. AE. T. Insulin-lowering medications in polycystic ovary syndrome. . *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000;27:583-95.
367. 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.
368. 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.
369. 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.
370. 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.

371. Navarra P AC, Lazzarin N, Pierro E, Mirtella A, Lanzone A, Mancuso S. Increased production and release of prostaglandin-E2 by human granulosa cells from polycystic ovaries. *Prostaglandins*. 1996;52(3):187-97.
372. Vilella F RL, Berlanga O, Martínez S, Alamá P, Meseguer M, Pellicer A, Simón C. PGE2 and PGF2 α concentrations in human endometrial fluid as biomarkers for embryonic implantation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(10):4123-32.
373. DuQuesnay R WC, Aziz AA, Stamp GW, Trew GH, Margara RA, White JO. Infertile women with isolated polycystic ovaries are deficient in endometrial expression of osteopontin but not α v β 3 integrin during the implantation window. *Fertil Steril*. 2009;91(2):489-99.
374. Kelly CJ SS, Lashen H. Insulin-like growth factor binding protein-1 in PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2011;17(1):4-16.
375. Donaghy M LB. Uterine receptivity: alterations associated with benign gynecological disease. *Semin Reprod Med* 2007;25:461-75.
376. 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.
377. Kim H KS, Kim SH, Choi YM, Kim JG. Association between endometriosis and polymorphisms in insulin-like growth factor binding protein genes in Korean women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012;162(1):96-101.
378. BA. L. Implantation defects in infertile women with endometriosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;955:265-80.
379. Casals G OJ, Creus M, Fábregues F, Casamitjana R, Quinto L, Campo E, Balasch J. Osteopontin and α v β 3 integrin expression in the endometrium of infertile and fertile women. *Reprod Biomed Online*. 2008;16(6):808-16.
380. 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.