



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ

AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTESİ OLAN HASTALARDA TAM KAN
SAYIMINDAKİ İNFLAMATUAR MARKERLARIN İVF BAşARISI VE
GEBELİK ORANLARINA ETKİSİ

DR. Zehra TAVUKçUOğLU

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2018



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ

AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTESİ OLAN HASTALARDA TAM KAN
SAYIMINDAKİ İNFLAMATUAR MARKERLARIN İVF BAşARISI VE
GEBELİK ORANLARINA ETKİSİ

Dr. Zehra TAVUKçUOğLU

TEZ DANIşMANI

Doç. Dr. Ali Galip ZEBİTAY

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, birlikte çalışmaktan onur duyduğum, insani ve ahlaki değerleri ile örnek aldığım, eğitimim sırasında göstermiş olduğu sabır ve hoşgöründen dolayı kıymetli hocam ve klinik şefim sayın Prof. Dr. Fatma Ferda Verit Atmaca'ya,

Eğitimim boyunca ve tez yazma sürecimde bilgi birikimi, tecrübe ve yardımları ile her zaman destek olan ve yol gösteren değerli tez danışmanım Doç. Dr. Ali Galip Zebitay'a,

Asistanlık eğitimim boyunca mesleğimin inceliklerini sabırla öğreten, tecrübeleriyle gelişimime katkıda bulunan, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen değerli uzmanlarım sayın Op. Dr. Hürkan Akyol, sayın Op. Dr. Emre Sinan Güngör ve diğer tüm uzmanlarıma,

Birlikte çalışma şansına sahip olduğum mezun olmuş ve halen asistan olarak görev yapan çalışma arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca maddi manevi destekleriyle her zaman yanımda olan sevgili aileme ve ailemden birer parça gibi olan değerli dostlarıma sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
REFERANS DEĞERLER TABLOSU.....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	vii
GRAFİK LİSTESİ	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İNFERTİLİTENİN TANIMI	3
2.2. İNFERTİLİTENİN NEDENLERİ.....	3
2.2.1. Erkeğe Ait Nedenler.....	4
2.2.2. Kadına Ait Nedenler	7
2.2.2.1. Ovulatuvar nedenler.....	7
2.2.2.2. Hipogonadotropik Hipogonadizm	13
2.2.2.3. Polikistik Over Sendromu.....	13
2.2.2.4. Hipergonadotropik Hipogonadizm	14
2.2.2.5. Luteal faz defekti	15
2.2.2.6. Tubo-peritoneal nedenler.....	15
2.2.2.7. Pelvik Adezyonlar.....	16
2.2.2.8. Pelvik İnflamatuvar Hastalık	16
2.2.2.9. Pelvik Operasyonlar.....	17
2.2.2.10. Ekstragenital Kökenli Enfeksiyonlar	17

2.2.2.11. Tubal Polipler	17
2.2.2.12. Hidrosalpenks	17
2.2.2.13. Servikal nedenler	18
2.2.2.14. Uterin nedenler	18
3. NEDENİ AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE.....	24
3.1. TANI	24
3.2. MUHTEMEL ETİYOLOJİ	24
3.3. TEDAVİ	26
4. AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTESİ OLAN HASTALARDA TAM KAN SAYIMINDAKİ İNFLAMATUAR MARKERLARIN İVF BAŞARISI VE GEBELİK ORANLARINA ETKİSİ	30
4.1. GEBELİK VE İMMUN SİSTEM	30
4.1.1. Endometrium İmmünolojisi	34
4.1.2. Endometrial İmmün Hücrelerin Düzenlenmesi	39
5. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	42
6. BULGULAR.....	43
7. TARTIŞMA	48
8. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	50
KAYNAKÇA	51

KISALTMALAR

AMH	Antimüllerian hormon
CC	Klomifen sitrat
E2	Östradiol
FSH	Folikül Stimüle Edici Hormon
G-CSF	Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör
GM-CSF	Granülosit Makrofaj Stimüle Edici Faktör
GM-CSF	Granülosit Monosit Koloni Stimüle Edici Faktör
HLA	Human Lökosit Antijeni
ICSI	İntrasitoplazmik sperm injeksiyonu
IFN- γ	İnterferon Gama
Ig	İmmünglobulin
IL	İnterlökin
IU	İnternasyonal Ünite
IUI	İntrauterin inseminasyon
IVF	İn-vitro fertilizasyon
KIR	Killer İnhibitör Reseptörü
KOH	Kontrollü Ovaryen Hiperstimülasyon
LH	Luteinize Edici Hormon
LIF	Lösemi İnhibitör Faktör
LS	Laparoskopi
LT	Lökotrien
MHC	Major Histokompatibilite Kompleksi

MPV	Ortalama Platelet Hacmi
NK	Doğal Öldürücü Hücre
NLR	Nötrofil Lenfosit Oranı
PIBF	Progesteronla İndüklenen Blokan Faktör
PLR	Platelet Lenfosit Oranı
PRL	Prolaktin
STAT	Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü
TGF β	Transforming Growth Faktör β
TNF α	Tümör Nekroze Edici Faktör α
TSH	Tiroid Stimüle edici hormon
TVUSG	Transvajinal ultrasonografi
USG	Ultrasonografi
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VLA	Çok Geç Aktive Olan Antijen
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
YÜT	Yardımla üreme teknikleri

REFERANS DEĞERLER TABLOSU

Bu tabloda çalışmamızda bakılan markerların laboratuvarımız için referans değerleri belirtilmiştir.

Nötrofil: 1.56 – 6.13

Platelet: 142 – 424

Lenfosit: 1.18 – 3.57

MCV: 80 – 97

MPV: 6.5 –

RDW: 10-20

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. İnfertilite etiyolojisi	4
Tablo.2. Dünya Sağlık Örgütü normal sperm parametreleri.....	6
Tablo.3. Ovulatuvar disfonksiyon nedenleri.....	8
Tablo 4. Dünya Sağlık Örgütü anovulasyon sınıflandırması	9
Tablo 5. Hastaların demografik ve biyokimyasal verileri.....	43
Tablo 6. İVF sonucunda gebe kalan ve kalmayan hastaların yaş ve infertilite sürelerinin karşılaştırmalı analizi	43
Tablo 7. Gebelik olan ve olmayan grupların kan parametrelerinin p değerleri	45

GRAFİK LİSTESİ

Grafik.1. Hastaların yaşının başarılı İVF oranlarına etkisi	44
Grafik 2. Hastaların infertilite sürelerinin başarılı İVF oranlarına etkisi.....	44
Grafik 3. Gebe olan ve olmayanların nötrofil değerleri	45
Grafik 4. Gebe olan ve olmayanların platelet değerleri	46
Grafik 5. Gebe olan ve olmayanların lenfosit değerleri	46
Grafik 6. Gebe olan ve olmayanların N/L oranları	47
Grafik 7. Gebe olan ve olmayanların P/L oranları.....	47

ÖZET

Amaç: Açıklanamayan infertilite olgularında in vitro fertilizasyon (İVF), diğer yardımcı üreme tekniklerine (YÜT) kıyasla en başarılı klinik gebelik oranına sahip yaklaşım olmasına rağmen, nedenini açıklayabildiğimiz infertilite olgularında İVF ile klinik gebelik oranları daha yüksektir. Açıklanamayan infertilitede altta yatan birçok karmaşık nedenin bir arada olması, bunların henüz tam olarak aydınlatılamamış olması ve İVF'nin en pahalı girişim olması nedeniyle, tedavi seçimi konusunda hekimlere ve ailelere yol göstermesi açısından İVF tedavisinden önce klinik gebelik ihtimalinin tam kan sayımı gibi basit bir yöntemle öngörülebileceğini düşünmekteyiz. Biz de bu çalışmamızda infertilite nedeni açıklanamayan hastalarda in vitro fertilizasyon öncesi bakılan tam kan sayımındaki inflamatuvar markerların (nötrofil/lenfosit oranı (NLR), platelet/lenfosit oranı (PLR), ortalama platelet hacmi (MPV)) İVF başarısına etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi Süleymaniye Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne infertilite nedeniyle Ocak 2014 - Ocak 2018 tarihleri arasında başvuran açıklanamayan infertilitesi olan ve IVF yapıp gebe kalan 50 hasta ile IVF yapıp gebelik elde edilemeyen 100 hasta retrospektif olarak sistem ve dosyalar üzerinden tarandı. Hastaların demografik verileri, klinik bulguları ve tam kan sayımındaki nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı, ortalama platelet hacmi incelendi. Elde edilen veriler kolmogorov, simirnov ve mann-whitney u testi ile analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen ve gebelik olan grubun yaşları 24 ile 41 arasında değişmekte olup ortalaması $32,6 \pm 4,4$, gebelik olmayan grubun yaşları 26 ile 41 arasında değişmekte olup ortalaması $34,5 \pm 4,1$ olarak bulunmuştur. Gebelik olan grupta, nötrofil değeri ($4,7 \pm 2,0$), platelet değeri ($282,5 \pm 64,5$), lenfosit değeri ($2,3 \pm 0,6$), MPV değeri ($10,4 \pm 1,2$), N/L oranı ($2,1 \pm 0,9$), P/L oranı ($131,6 \pm 38,3$) bulunmuştur. Gebelik olmayan grupta nötrofil değeri ($4,4 \pm 1,5$), platelet değeri ($287,4 \pm 71,2$), lenfosit değeri ($2,3 \pm 0,6$), MPV değeri ($10,3 \pm 1,1$), N/L oranı ($2,1 \pm 1,1$), P/L oranı ($134,8 \pm 48,7$) bulunmuştur. Gebelik olan ve olmayan grupta nötrofil, platelet, lenfosit değerleri ve N/L ve P/L oranları anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. İVF sonucu gebe kalan hastaların gebe kalmayanlara kıyasla

nötrofil, NLR, PLR ve RDW değerleri yüksek iken trombosit, MCV, MPV oranları daha düşük bulundu. Bununla birlikte, farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç: Verilerimiz sistemik inflamasyonun, nedeni açıklanamayan infertiliteli kadınlarda IVF sonuçları üzerinde olumsuz bir etkisi olabileceğini düşündürmemektedir. Nedeni açıklanamayan infertilite hastaları arasında inflamasyonun IVF başarısı üzerindeki etkisini aydınlatmak için daha büyük popülasyonla gelecekteki prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



ABSTRACT

Objects: Although invitro fertilization (IVF) has the most successful clinical pregnancy rate compared to other infertility treatment in unexplained infertility cases, IVF has a higher rate of clinical pregnancy in explained infertility cases. We think that unexplained infertility, the combination of many complicated causes, the fact that they are not yet fully elucidated and that IVF is the most expensive procedure, and that clinical pregnancy can be predicted by a simple method such as complete blood count before IVF treatment. In this study, we aimed to evaluate the effect of inflammatory markers (neutrophil / lymphocyte ratio (NLR), platelet / lymphocyte ratio (PLN), mean platelet volume (MPV)) on the success of IVF in complete blood count before in vitro fertilization in patients with unexplained infertility.

Methods: A total of 150 patients with UI who were admitted to Istanbul Training and Research Hospital, Süleymaniye Gynecology and Obstetrics Clinic with infertility were retrospectively screened over the system and files. The demographic data, clinical findings and neutrophil / lymphocyte ratio, platelet / lymphocyte ratio and mean platelet volume were evaluated. The obtained data were analyzed by kolmogorov simirnov and mann-whitney u test.

Results: The age of the group with pregnancy ranged from 24 to 41 years, with a mean of 32.6 ± 4.4 years, and the ages of the non-pregnancy group ranged from 26 to 41 years, with a mean of 34.5 ± 4.1 years. The neutrophil value (4.7 ± 2.0), platelet value (282.5 ± 64.5), lymphocyte value (2.3 ± 0.6), MPV value (10.4 ± 1.2), N / L ratio (2.1 ± 0.9), P / L ratio (131.6 ± 38.3) were found in the pregnancy group. Neutrophil value (4.4 ± 1.5), platelet value (287.4 ± 71.2), lymphocyte value (2.3 ± 0.6), MPV value (10.3 ± 1.1), N / L ratio (2.1 ± 1.1), P / L ratio (134.8 ± 48.7) were found in non-pregnant group. Neutrophil, platelet, lymphocyte levels and N / L and P / L ratios were not significantly different (p, 0.05) in the group with pregnancy or without pregnancy. Patients who were pregnant with IVF had higher levels of neutrophil, NLR, PLR and RDW compared to non-pregnant patients, whereas platelet, MCV and MPV rates were lower. However, the differences were not statistically significant.

Conclusion: Our data not suggest that systemic inflammation may have a negative effect on IVF results in women with unexplained infertility. Future prospective studies with larger populations are needed to elucidate the effect of inflammation on IVF success among unexplained infertility patients.



1. GİRİŞ

Açıklanamayan infertilite (UI), ovulasyon testleri (midluteal serum progesteron seviyesi), tubal açıklık ve uterin kavite uygunluğu (histerosalpingogram ile değerlendirilen) ve semen analizi (spermiogram) dahil olmak üzere standart araştırmaların sonuçlarının normal olduğu infertilite durumunu ifade eder¹. UI prevalansı, infertil çiftler arasında tanı prosedürlerinden sonra %15-25 arasındadır². UI'nin altında yatan etyopatogenetik mekanizmalar net olarak bilinmemesine rağmen, standart tanı prosedürleri tarafından teşhis edilemeyen oosit, tuba veya sperm fonksiyonuna bağlı anormallikler gibi nedenlerin sebep olabileceği düşünülmektedir³. IVF, diğer infertilite tedavileri ile gebelik oluşmadığı durumlarda, UI hastaları için etkili ve başarılı bir tedavi seçeneğidir. Ayrıca IVF, gamet işlevi ile ilgili ek tanı bilgileri sağlayabilir⁴. Ancak yapılan çalışmalar, açıklanamayan infertiliteli kadınlarda diğer infertil kadınlara göre İVF başarı oranlarının daha düşük olduğunu göstermiştir⁴.

Düşük dereceli kronik inflamasyon, C-reaktif protein (CRP), tümör nekrozis faktör-a (TNF-a) ve interlökinler (IL) gibi birçok inflamatuvar belirteçlerin yükselmesi olarak tanımlanmaktadır^{5,6}. Açıklanamayan infertil hastalarda değişmiş inflamatuvar belirteç düzeylerine bağlı olarak infertilitenin etyopatogenetik mekanizmalarında düşük dereceli kronik inflamasyon sıklıkla suçlanmaktadır^{7,8}. Çalışmalar, UI kadınlarda, özellikle implantasyon aşamasında; interlökinler ve proinflamatuvar faktörler ile IVF'nin başarısızlık oranları arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir⁹. Beyaz kan hücresi (WBC), nötrofil-lenfosit oranı (NLR) gibi bazı tam kan sayımı parametrelerinin inflamatuvar belirteçler olduğu düşünülmektedir^{10,11}. Son yıllarda, platelet-lenfosit oranı (PLR) ve ortalama trombosit hacmi (MPV), kronik inflamasyonun belirteçleri olarak giderek daha fazla kullanılmaktadır^{11,12}. PLR'nin hem tromboz hem de inflamasyonun biyolojik bir belirteci olabileceği bulunmuştur¹³. Trombositlerin artmış proliferasyonunun devam eden proinflamatuvar durumun bir sonucu olduğuna inanılmaktadır¹³. MPV ayrıca trombosit aktivasyonunun bir göstergesidir çünkü trombosit boyutu ve trombosit aktivasyonu arasında yakın bir ilişki vardır¹³. İnfertilitenin kronik inflamasyonu içerdiği belgelenmiş olmasına rağmen, artmış inflamatuvar yanıtın IVF başarı oranlarını

etkileyip etkilemediği hakkında net bir bilgi yoktur. PCOS'lu infertil kadınlarda NLR, MPV ve PLR ile ilgili bazı raporlar vardır.¹³ Ancak, açıklanamayan infertiliteli kadınlarda tam kan sayımı parametreleri ile ilgili bir rapor bulunmamaktadır. Bu çalışmamızda infertilite ve İVF başarısında inflamasyonun olası rolü ile ilgili olarak, tam kan sayımı inflamasyon belirteçlerinin UI'nin etiyopatogenetik mekanizmalarından biri olup olmadığını ve UI'li kadınlarda bu belirteçler ve İVF başarısı arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. İNFERTİLİTENİN TANIMI

Literatürde, infertilitenin tanımlanmasında, bazı görüş farklılıkları bulunmaktadır. Bir gruba göre infertilite, korunma yöntemi kullanmayan seksüel olarak aktif kadınların canlı doğum yapamaması şeklinde tanımlanırken, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Uluslararası Yardımcı Üreme Teknikleri İzleme Komitesine göre infertilite, çiftlerin bir yıl sürecinde korunmasız düzenli cinsel ilişkide bulunmasına rağmen gebelik oluşmamasıdır. Üreme çağındaki çiftlerin %10-15'inde infertiliteye rastlanır. Son 20 yılda infertilite alanında çarpıcı gelişmeler ve değişiklikler olmuştur. Bunlardan birisi başarılı tedavi olasılığı ve üreme üzerinde temel çalışma olanaklarını arttıran YÜT'ün gelişmesi, diğeri ise YÜT hakkında medya tarafından bilgilendirilen çiftlerin sayısındaki artış ve buna paralel olarak yardım arayışı içinde olan çiftlerin başvurularındaki artıştır¹⁴.

2.2. İNFERTİLİTENİN NEDENLERİ

İnfertilitenin sıklığı ve nedenleri toplumdan topluma farklılık gösterir. Çiftlerin % 30-40'ında erkek, % 40-50'sinde ise kadın infertiliteden sorumludur. %10-15 çiftte ise günümüzdeki mevcut standart tanısal testler ile açıklanamayan infertilite mevcuttur^{14,15}. Gelişen teknoloji ve yöntemler sayesinde infertiliteye neden olabilecek faktörlerin oranları daha belirgin hale gelmeye başlamıştır. Örneğin, infertilite etiyolojisinde açıklanamayan infertilite oranı %25-28 arasında değişirken, son yapılan çalışmalarda bu oran yaklaşık %15 olarak ifade edilmektedir. Yeni yapılan çalışmalarda, infertiliteye sebep olan faktörlerden kadın ve erkek faktörleri yaklaşık olarak eşittir ve bunların her biri infertilitenin %40'ını oluştururken geri kalan %20'si ise kadın-erkek faktörlerinin ortak kombinasyonundan kaynaklanmaktadır¹⁶. Farklı ülkelerde bildirilen infertilite oranları %5-30 arasında değişmektedir¹⁷. Başarılı gebelik için ovulasyon, ovumun fallop tüpü tarafından tutulması, fertilizasyon, fertile ovumun uterus içine taşınması ve reseptif uterus kavite içine implantasyonunu gibi karmaşık süreçlerin eksiksiz tamamlanması gereklidir. Erkek fertilitesinde, yeterli sayı ve nitelikte sperm, ovulasyon zamanına

yakın servikste toplanmış olmalıdır¹⁸. İnfertiliteye neden olan çeşitli olayların hesaplanan sıklığı tablo 1 de gösterilmiştir.

Tablo 1. İnfertilite etiyojisi¹⁹

Faktörler	
Erkek faktörleri	%26
Ovulatuvar disfonksiyon	%21
Tubal faktörler	%14
Diğer nedenler (servikal faktörler, peritoneal faktörler, uterin anomaliler)	%15
Açıklanamayan infertilite	%28

2.2.1. Erkeğe Ait Nedenler

Reproduktif yaştaki erkeklerin %6'sında infertilite problemi ortaya çıkmaktadır. Bu olguların yaklaşık % 90'ında da bozulmuş spermatogenez vardır. Normalde fertil bir erkekte günde 120 milyon adet sperm yapılmaktadır²⁰. WHO tarafından 7273 evli infertil çift üzerinde infertilite nedenine göre yapılan bir çalışmada % 41'inde kadın faktörü, % 24 'ünde erkek faktörü, % 24'ünde hem kadın hem erkek faktörü saptanmış ve % 11'inde de bir neden gösterilememiştir²¹. Buradan da anlaşılacağı gibi evli infertil çiftlerin %48'inde mutlaka erkek faktörü işin içine girmektedir. WHO'nun infertil çiftlerin standardize edilmiş araştırma ve tanısı ile ilgili el kitabında erkek faktörünün etiyojistik grupları şu şekilde verilmektedir²¹:

- 1) Seksüel /ejakülatuar disfonksiyon
- 2) İmmünolojik nedenler
- 3) Neden belirlenememiş grup
- 4) İzole seminal plazma anormallikleri
- 5) İatrojenik nedenler

- 6) Sistemik nedenler
- 7) Konjenital anomaliler
- 8) Edinsel testiküler hasar
- 9) Varikosel
- 10) Aksesuar bezlerin enfeksiyonu
- 11) Endokrin nedenler
- 12) İdiopatik oligozoospermi, astenozoospermi, teratozoospermi, azoospermi
- 13) Obstrüktif kriptozoospermi, azoospermi

Erkek infertilitesi klinik geliş şekillerine göre de 5 ana grupta sınıflandırılmaktadır²².

TİP 1- Mekanik infertilite (%0,3-7): Yetersiz koitus söz konusudur. Bu durum anatomik, erektil veya ejakülatuar bozukluklar nedeniyle olabilir.

TİP 2- Azoospermi (%0,9-16): Ejakulatta spermin olmaması halidir. İnfertil erkeklerde % 10-15 oranında gözlenir. Primer veya sekonder testiküler yetmezlik durumlarında (non-obstrüktif tip) veya genital trakt obstrüksiyonlarında ortaya çıkar (obstrüktif tip).

TİP 3- İmmünolojik infertilite (%3,4-25): sperm fonksiyonu antikor bağlanması ile bozulmuştur. Sperm sayısının normal olduğu izole hareket bozuklukları, sperm aglütinasyonu ya da anormal PKT varlığında antisperm antikor (ASA) değerlendirilmesi yapılmalıdır.

TİP 4- Anormal semen kalitesi: 3 ana parametre olan sayı, hareket ve morfolojide ya tek tek ya da 2'li / 3'lü kombinasyonlar şeklinde bozukluk vardır.

TİP 5- Sperm disfonksiyonu: 3 ana parametre olan sayı, hareket ve morfolojide bir bozukluk yoktur fakat spermler fertilizasyon olayını gerçekleştirememektedir.

Sayılan bütün bu nedenlere yönelik eğer yerine koyulabilecek bir tedavi yöntemi varsa bu uygulanabilir. Fakat nedeni belirlenemeyen ve %30'dan fazla

orandaki bir populasyon için bu güne kadar ampirik tedavi yöntemlerine başvurulmuştur. Bu tedavilere örnek olarak, gonadotropinler, antiöstrojenler, aromataz inhibitörleri, androjenler, testosteron rebound tedavisi, antibiyotikler, antiinflamatuvar ajanlar, çeşitli vitaminler, kallikreinler, kaptopril ve tiroksin hormonu verilebilir. Saf FSH tedavisinin IVF’te fertilizasyon oranlarını arttırdığı belirtilmiştir²³.

Sperm analizi

Sperm morfolojisi sperm parametreleri arasında en önemlilerinden biridir. Morfoloji bozukluğu teratospermi olarak adlandırılır. Günümüzde morfoloji değerlendirilmesinde Dünya Sağlık Örgütünün de desteklediği Kruger’in kesin kriterleri de kullanılmaktadır. Spermlerin baş, akrozom, sitoplazma ve kuyruklarının değerlendirildiği bu incelemede normal morfolojik indeksin %14’ün üstünde olması beklenir. Motilite analizinde spermelerin hızlı doğrusal ileri hareketinin olması ve bu gruptaki spermelerin %25’in üzerinde olması gerekmektedir. Toplam hareketli sperm yüzdesi ise incelenenlerin %50’sinden fazla olmalıdır. Motilite bozuklukları astenospermi olarak adlandırılmaktadır. Sperm sayısı bozuklukları ise hafif-orta oligospermiden ejakulatta hiç sperm olmaması durumu olan azospermiye kadar değişmektedir. Sperm analizi anormal olan erkeklerin testleri Dünya Sağlık Örgütü önerilerine göre bir ay sonra tekrarlanmalıdır. Dünya Sağlık Örgütü sperm analizinde sayı, morfoloji ve motilite araştırılması için referans değerleri belirlemiştir²⁴.

Tablo.2. Dünya Sağlık Örgütü normal sperm parametreleri

Hacim	2-5 ml
Ph	> 7.2
Sperm Konsantrasyonu	>20 milyon/ml
Total Sperm Sayısı	>40milyon/ejekulat
Motilite Yüzdesi	>%50
İleri Hareketli Sperm Sayısı	>%25
Normal Morfoloji	>%30
Lokosit	≤1milyon/ml
Fruktoz	≥13 mol/ejekulat

2.2.2. Kadına Ait Nedenler

2.2.2.1. Ovulatuar nedenler

Kadına bağılı infertilitenin %30-40'ını oluşturur. Anovulasyon, amenore ve adet düzensizlikleriyle kendini gösterir. İnfertil hastalarda ovulasyonun olup olmadığı mutlaka tespit edilmelidir. Ovulasyon, hipotalamus, hipofiz ve over aksının düzenli çalışmasıyla sağlanır. Bu aksın herhangi bir aşamasındaki bozukluk sonucu anovulasyon oluşabilir. Anovulasyon tanısı konulur ise ayırıcı tanıda hipotalamohipofizer bozukluklar, Polikistik Over Sendromu (PKOS), anoreksiya nervosa, prematür over yetmezliği, hipotiroidizm gibi hastalıklar düşünülmelidir²⁵. Normal adet döngüsü, ovulasyonun olduğunu yüksek oranda gösterir. Çünkü normal adet döngüsüne sahip kadınların sadece çok az bir kısmında serum progesteron seviyeleri anovulatuar düzeylerdedir²⁶.

Tablo.3. Ovulatuvar disfonksiyon nedenleri²⁷

Primer hipotalamik- hipofizer disfonksiyon

Menarş veya perimenapozal immatürite

Yoğun egzersiz

Yeme bozuklukları

Stress

İdiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm

Hiperprolaktone mi

Laktasyonel amenore

Hipofiz tümörü

Kallman sendromu

Hipotalamus ve/ veya hipofiz bölgesinde travma ve/ veya radyasyon maruziyeti

Sheehan sendromu

Empty sella sendromu

Lenfositik hipofizitis

Diğer hastalıklar

Polikistik over sendromu

Hiper ve hipo tiroidizm

Hormon salgılayan tümörler (adrenal, ovaryan)

Kronik karaciğer/ böbrek hastalıkları

Cushing hastalığı

Konjenital adrenal hiperplazi

Otoimmün, genetik, cerrahi, idiyopatik, ilaç veya radyasyonla ilişkili prematür ovaryan yetmezlik

Turner sendromu

Androjen duyarsızlık sendromu

İlaçlar

Östrojen- progestin kontraseptifler

Progestin

Antidepresan veya anti psikotikler

Kortikosteroidler

Kemoterapötik ilaçlar

Dünya Sağlık Örgütü, anovulasyonu üç ana gruba ayırmış olup, ek etioloji olarak hiperprolaktinemi eklemiştir (tablo 4). Bu sistem anovulatuvar bozuklukların altta yatan endokrin disfonksiyonuna göre tanımlanması ve tedavi edilmesi için yararlıdır²⁸.

Tablo 4. Dünya Sağlık Örgütü anovulasyon sınıflandırması

WHO class 1: Hipogonadotropik hipogonadal anovulasyon (hipotalamik amenore)
Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) hipotalamik sekresyonunun düşüklüğü veya GnRH'ya karşı hipofiz yanıtınlığı nedeniyle folikül uyarıcı hormon (FSH) konsantrasyonları düşük veya normalin alt sınırında, serum estradiol konsantrasyonları düşüktür.
WHO class 2: Normogonadotropik normoöstrojenik anovulasyon
Bu gruptaki kadınlar normal miktarlarda gonadotropin ve östrojen salgılarlar. Bununla birlikte, siklusun foliküler fazı sırasında FSH sekresyonu normal değildir. Bu grubun özellikle oligomenore olanları, polikistik over sendromlu (PCOS) kadınları içerir.
WHO class 3: Hipergonadotropik hiperöstrojenik anovulasyon
Primer nedenler: Prematür over yetmezliğı (erken menopoza bağılı foliküllerin yokluğu) ve ovaryan rezistans (foliküler form) şeklindedir.
Hiperprolaktinematik anovulasyon
Bu gruptaki kadınlar anovulatuardır çünkü hiperprolaktinemi, gonadotropini ve dolayısıyla östrojen sekresyonunu inhibe eder; düzenli anovulatuvar döngüleri olabilir, ancak çoğunda oligomenore veya amenore vardır. Serum gonadotropin konsantrasyonları genellikle normaldir.

Ovulasyon değerlendirilmesi

Anamnez: 21-35 günde bir düzenli adet görmek ve adet öncesi göğüslerde şişkinlik, hassasiyet, dismenore gibi premenstrüel ve menstrüel semptomların varlığı muhtemel ovulasyonun belirtileridir¹⁴.

LH monitörizasyonu: Ovulasyon LH yükselmeye başladıktan 34-36 saat, LH pikinden 10-12 saat sonra gerçekleşir. Bu nedenle LH yükselmesinin tespiti ile ovulasyonun varlığı ortaya konabilir²⁹.

Bazal vücut ısı ölçümü: Siklusun ilk gününden itibaren her sabah aynı saatte, yataktan kalkmadan vücut ısısının ölçülerek bazal vücut ısı kartına işlenmesi yöntemiyle yapılır. Normal vücut ısı 36,5°C civarında olup preovulatuvar dönemde bu düzeydedir. Ovulasyondan sonra progesteron hormonu artar. Progesteronun termojenik etkisi sonucu vücut ısısında 0,2-0,3 °C artış izlenir^{14,30}.

Midluteal serum progesteron ölçümü: Ovulasyon sonrası korpus luteumun oluşmasıyla birlikte luteinize olan granüloza hücrelerinden progesteron salgılanır. Bu nedenle serum progesteron düzeyinin yükselmesi ovulasyonun indirekt bir bulgusudur. Progesteron ölçümü sekresyonun pik yaptığı midluteal dönemde yapılmalıdır. Serum progesteronunun 3 ng/ml'nin üstünde olması ovulasyonun göstergesidir. Luteal faz yetmezliği tanısında ise ovulasyondan sonraki 5-9. günler arasında 3 kez progesteron ölçümü yapılır. Üç ölçümün toplamı 30 ng/ml ya da tek ölçümde 10 ng/ml ise luteal faz yetmezliği yoktur^{14,30}.

Endometrial biyopsi: Geç luteal dönemde, genellikle beklenen menstruasyondan 2-3 gün önce alınır. Proliferatif endometriumun tespit edilmesi anovulasyonu gösterir. Siklus gününe göre 2 gün veya daha fazla gecikme luteal faz yetmezliğini düşündürür^{14,30}.

Ultrasonografik takip: Seri ultrasonografik takip ile dominant follikül gelişimi ve ovulasyondan sonra follikülün gerilemesi izlenerek ovulasyon olup olmadığı saptanabilir. Menstrüasyonun 3. günü TVUSG ile overler ve overlerde antral foliküller değerlendirilmelidir. Siklusun 5-7. günü seçilen dominant follikül ovulasyona kadar 1-3 mm/gün büyüme gösterir. Ovulasyon genellikle follikül çapı 21-23 mm olduğunda gerçekleşir^{14,31}.

Histerosalpingografi (HSG): Uterin kavitenin boyutunu ve şeklini doğru şekilde göstermekte, uterin gelişimsel anomalilerin (unikornuat, septat, bikornuat uterus ve uterus didelfis) çoğunun görüntülerini net olarak sağlamaktadır.

İnfertilitede önemli rol oynayabilecek submüköz myomları ve intrauterin yapışıklıkları da saptayabilmektedir.

Laparoskopi ve Histereskopi: Laparoskopi genel olarak tubal faktör infertilitesini değerlendirmede kullanılmaktadır. Laparoskopi ile pelvisin sistematik ve ayrıntılı incelenmesi herhangi bir hastalığın yerleşimini ve yaygınlığını doğru olarak tanımlanabilir. İnceleme uterusu, douglası, overlerin yüzeylelerini, ovaryan fossaları ve fallop tüplerini içermelidir. Servikse uygulanan bir kanül veya manipulator yoluyla metilen mavisi gibi boya verilmesi tüplerin açıklığının değerlendirilmesini sağlamaktadır. (kromotubasyon). Histereskopi doğurganlığı olumsuz yönde etkileyebilecek olan intrauterin patolojilerin hem tanısında hem de tedavisinde kullanılan altın standart yöntemdir³².

Laboratuvar incelemeleri:

- ☐ **Hormonal testler:** AMH (Anti müllerian hormon), Folikül stimulan hormon (FSH), luteinize hormon(LH), östrodiol (E2), prolaktin, inhibin B, serbest testosteron, 17-OHprogesteron, dihidroepiandrostenedion sülfat (DHEA-S), androstenedion, Tiroid uyarıcı hormon(TSH)
- ☐ **Serolojik testler:** Hbs Ag, Anti-Hbs, Anti-HCV, Anti-HIV, Rubella IgG (ve/veya IgM), toxoplasma IgG (ve/veya IgM)
- ☐ **Hematolojik testler:** Kan grubu ve tam kan sayımı

Over rezervinin değerlendirilmesi: En iyi zaman erken folliküler fazdır. (Siklusun 2-4. Günleri)

- ☐ **FSH:** 3. gün FSH düzeyi arttıkça, en yüksek östradiol düzeyleri, toplanan oosit sayısı, gebelik ve canlı doğum olasılığı giderek düşmektedir^{33,34}. FSH'nın 10 IU/L'un üzerinde olduğu olgularda konvansiyonel ovülasyon indüksiyonu ve YÜT uygulamalarında overin verdiği cevap azalmaktadır.
- ☐ **E2:** Bazal serum östradiol düzeylerinin tek başına over rezervi testi olarak değeri düşüktür^{35,36}, ancak bazal FSH düzeylerinin

yorumlanmasında ek bilgi sağlayabilir. Serum östradiolünde erken bir yükselme ilerlemiş folikül gelişimini ve dominant folikülün erken seçilmesini yansıtmaktadır. Yüksek östradiol; FSH düzeylerini baskılayarak normalde yüksek olan FSH değerinin düşük olarak ölçülmesine neden olacaktır. Bazal FSH normal ve östradiol düzeyi yüksekse (>60-80 pg/ml), stimülasyona kötü yanıt alma olasılığı artmakta ve gebelik şansı azalmaktadır. FSH ve östradiolün her ikisi de yükselmişse, stimülasyona over yanıtı olasılıkla çok zayıf olacaktır^{37,38}.

- **İnhibin-B:** Over rezervinin güvenilir bir ölçümü olarak kabul edilmemektedir³⁹.
- **Anti Müllerian Hormon (AMH):** AMH preantral ve antral foliküllerin granüloza hücreleri tarafından üretilmektedir⁴⁰. Küçük antral foliküller olasılıkla birincil kaynaktır çünkü daha fazla granüloza hücreleri ve daha gelişmiş mikrodolaşımları vardır⁴⁰. Küçük antral foliküllerin sayısı kalan folikül havuzunun büyüklüğü ile ilişkilidir ve AMH düzeyleri yaş ile belirgin şekilde düşerek, menopoza yakın saptanamaz hale gelmektedir⁴¹.
- **Klomifen sitrat challenge testi:** Siklusun 5- 9. günleri arasında 100 mg Klomifen sitrat verilir. Siklusun 3. ve 10. günlerinde FSH ölçülür. Bu ölçümlerde laboratuvar sınırlarını aşan bir değer bulunmuşsa test pozitif olarak değerlendirilir. Bu sınır genellikle 10-22 mIU/mL dir⁴².
- **GnRH analogu stimülasyon testi (GAST):** İkinci ya da 3. günü verilen GnRH analoguna cevaben E2'deki değişim paternleri değerlendirilir. Diğer testlere göre üstünlüğü olmadığı belirlenmiştir⁴³.
- **Ultrasonografik ölçümler:** Antral folikül sayısı ile kadın yaşı, indüksiyon için kullanılan ilaç miktarı, hCG günü E2 değeri, elde edilen toplam oosit sayısı ve gebelik oranları arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır. Antral folikül (AF) sayısına göre yapılan

derecelendirme tedavi şeması ve ilaç dozları belirlemede yardımcıdır^{44,45}. Buna göre;

- Grade I overler 4 ve altında antral folikül içerir, yanıtlar genellikle başarısızdır.
- Grade II overlerde 4-6 AF bulunur. KOH (kontrollü ovaryen hiperstimülasyon) 'a cevap yetersizdir.
- Grade III overlerde 7-10 AF olup, bu hastalar iyi cevap verirler.
- Grade IV overler PCO (polikistik over) ya da PCO benzeri olup, bunlarda foliküler atrezi ya da OHSS (ovaryen hiperstimülasyon sendromu) riski yüksektir.

Doppler USG ile over kan akımının ölçülmesi folikül ve oosit sayısını tahmin etmede belirleyici olabilir⁴⁵.

2.2.2.2. Hipogonadotropik Hipogonadizm

Hipogonadotropik hipogonadizm'de hipotalamus yeterli miktarda gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) sekrete edemez veya yetersiz hipofizer gonadotropin üretimi ile beraber olan bir bozukluk vardır. Öyküde aşırı kilo kaybı ve malnütrisyon sorgulanmalıdır. Hipogonadotropik hipogonadizm; fizyolojik gecikme, Kallmann sendromu, santral sinir sistemi tümörleri ve hipotalamik/hipofizer disfonksiyon durumlarında görülebilir. Fizyolojik gecikme ve konstitüsyonel puberte gecikmesi en sık izlenen formdur. Laboratuar bulgularında FSH, LH <5 mIU/ml, östradiol (E2) < 40pg/ml, progesteron çekilme kanaması negatiftir. Vajinal ultrasonografide atrofik endometrium saptanır. Tedavide over stimülasyonu için human menopozal gonadotropin (hMG) uygulamaları yapılmalıdır⁴⁶.

2.2.2.3. Polikistik Over Sendromu

PKOS, doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluk olup genel prevalans oranı %5'tir⁴⁶. İlk kez 1935 yılında Stein Leventhal tarafından, yedi hastadan oluşan bir seride polikistik overler ve amenore birlikteliği şeklinde rapor edilmiştir⁴⁷. 1990 yılından itibaren "National Institute of Health" (NIH), PKOS tanısının biyokimyasal, klinik hiperandrojenizm ve kronik oligomenoreye göre

konulması gerektiğini bildirmiştir. “European Society of Human Reproduction and Embryology” (ESHRE) ve “American Society for Reproductive Medicine” (ASRM) Rotterdam 2003 Mayıs ayında önceki kriterlere ek olarak over sonografisini de tanı maddeleri arasına eklemiştir^{48,49}. PKOS’lu kadınlar, oligomenore, hiperandrojenizm, anovulatuvar infertilite ve obezite, insülin direnci, dislipidemi ve bozulmuş glukoz toleransı gibi metabolik risk faktörleri de dahil olmak üzere birden fazla anormalliğe sahiptir. Ovulatuvar siklusları geri kazandıran ve metabolik riski azaltan kilo kaybı, çoğu kadına öncelikle önerilmelidir. Genel yaklaşımımız 2013 Endokrin Derneği Klinik Kılavuzları tarafından açıklananla benzerdir. PCOS’ta görülen kronik anovulasyon ve karşılanmamış östrojen; artmış endometrial hiperplazi ve endometrial kanser riski ile ilişkilidir. PCOS tanısı için Rotterdam kriterleri (aşağıdaki kriterlerden ikisinin varlığı):

- ☐ Androjen fazlalığı
- ☐ Ovulatuvar disfonksiyon
- ☐ USG’de polikistik yumurtalıklar

Hormonal kontraseptifler PCOS’ta menstrual anormallikler ve hirsutizm / akne için ilk basamak tedavidir. Klomifen ise infertilite için ilk basamak tedavidir. Metformin metabolik ve glisemik anormallikler için faydalıdır ve adet düzensizliklerini düzeltmek için yararlıdır, ancak hirsutizm, akne ve infertilitenin tedavisinde sınırlı yeri vardır. Hormonal kontraseptifler ve metformin, PKOS’lu ergenlerde tedavi seçenekleridir. PCOS durumunu iyileştirmede kilo kaybının rolü belirsizdir ancak diğer metabolik anormallikler için aşırı kilolu / obez hastalarda yaşam tarzı değişikliği yararlıdır.

2.2.2.4. Hipergonadotropik Hipogonadizm

FSH, LH yüksekliği ve E2 düşüklüğü ile seyreden gruptur. Olgularda ilk değişimin gözlendiği hormon FSH’dır. Kırk yaş altında prematür over yetersizliği (POY); %1 olguda karşılaştığımız, hipergonadotropik hipogonadizm tablosuna örnektir. Otuz yaşın altındaki olgularda karyotip değerlendirmeleri gerçek patolojinin belirlenmesi açısından önem taşır⁴⁶.

2.2.2.5. Luteal faz defekti

Luteal faz defekti, endometriumun implantasyona hazırlanmasını sağlamak için gerekli olan progesteronun yetersiz üretimiyle sonuçlanan korpus luteum anormalliklerine işaret eder. Amerikan Üreme Tıbbı Derneği'nin 2015 yılı komitesi, “ Progesteron implantasyon süreci ve erken embriyonik gelişim için önemli olmasına rağmen, luteal faz defektinin (LPD) infertiliteye neden olan bağımsız bir faktör olduğu kanıtlanmamıştır.” sonucuna varmıştır. Luteal faz defekti için üzerinde anlaşılmış tanım, tanı testi veya tedavi yoktur⁵¹.

2.2.2.6. Tubo-peritoneal nedenler

Tuba ve peritoneal faktörler kadın infertilitesinin % 30-35'den sorumludur¹⁴. Tubal pasajı değerlendirmede kullanılan en yaygın yöntem olan HSG, siklusun 6-10. günleri arasında yapılır. HSG'nin tubal tıkanıklığı saptamada sensitivitesi %80'lerde iken spesifisitesi %90'a yakındır. HSG'de bilateral tubal patoloji saptanmışsa ileri tetkik gerekir. Tubal ve peritoneal patolojilerin tanısında en iyi tetkik laparoskopidir. Tubal faktörlerin tedavisi cerrahidir. YÜT'deki başarı oranlarının giderek artmasıyla tubal faktör infertilitesinde cerrahi yaklaşım endikasyonları giderek azalmaktadır^{14,30}. Tubal hastalık ve pelvik yapışıklıklar, oosit ve spermin fallop tüpünden normal taşınmasını önler. Tubal faktör infertilitesinin birincil nedeni, klamidya veya gonore gibi patojenlerin neden olduğu pelvik inflamatuvar hastalıktır. Tubal transportu engelleyebilecek diğer durumlar arasında şiddetli endometriozis, geçirilmiş cerrahi veya nontubal enfeksiyona (örn., Apandisit, inflamatuvar barsak hastalığı) bağlı yapışıklıklar, pelvik tüberküloz öyküsü olabilir. Proksimal tubal blokaj, mukus tıkaçı veya uterotubal ostium spazmından kaynaklanabilir, ancak gerçek anatomik tıkanıklığı yansıtmaz⁵².

Tubal veya peritoneal kaynaklı infertilite sebepleri:

- Pelvik adezyonlar
- Pelvik inflamatuvar hastalık
- Pelvik operasyonlar
- Ekstragenital orjinli enfeksiyonlar

- Genital tüberküloz
- Endometriosis
- Tubal nedenler
 - Tubal polipler (sadece tubal infertiliteye neden olur)
 - Hidrosalpenks

2.2.2.7. Pelvik Adezyonlar

İnfertilite ile adezyonlar arasındaki ilişki uzun süredir bilinmektedir. Günümüzde halen adezyon oluşumunu önleyen ideal bir teknik bulunmamaktadır. Adezyon oluşumu azaltılabilmekte ancak tamamen önlenememektedir. Bu sebeplerden adezyon tedavisi veya adheziyolizis infertilite cerrahisinde önemli yer tutmaktadır. Adezyon, organ yüzeylerini anormal olarak birleştiren, içinde vaskülarizasyonun da olabileceği fibröz doku olarak tanımlanmaktadır. Adezyonun etyolojisinde peritona hasar vererek inflamasyona yol açan enfeksiyon, kimyasal irritasyon, cerrahi, endometriosis, radyasyon gibi değişik faktörler vardır (14). Pelvik adezyonların tanısında pelvik muayene, HSG ve USG bilgi verebilmektedir. HSG’de geç çekilen filmlerde kontrast maddenin peritondaki lokülasyonu peritubal adezyonları düşündürmelidir⁵³.

2.2.2.8. Pelvik İnflamatuvar Hastalık

Vajen pH’sı, biyolojik yapısı, vajenin bulundurduğu bakterisid ve bakteristatik enzimler ve servikal mukus sayesinde üst genital organlar bakterilere karşı korunmaktadır. Bu sistem bozulmadığı sürece iç genital organlarda enfeksiyon meydana gelmesi pek mümkün değildir. Kadında bu koruyucu sistem östrojenin en az olduğu ve buna bağlı olarak servikal mukusun hemen hemen hiç olmadığı menstrüasyon esnasında son derece zayıftır. Bu dönemde olabilecek bir koitus durumunda, partnerdeki olası genital hastalık, kolaylıkla kadına geçecek ve tubal kaynaklı infertiliteye neden olabilecektir. Buna ek olarak doğum, düşük, küretaj gibi obstetrik girişimler veya premenstrüel probe küretaj, HSG ve intrauterin uygulamalar esnasında steril çalışılmadığında iç genital organların ve dolayısıyla tubaların enfekte olması her zaman mümkündür. Bir pelvik inflamatuvar hastalık atağı sonrası infertilite

riski oldukça yüksektir. Bir çalışmada bir PID atağı sonrası tubal infertilite insidansı %12, iki atak sonrası %23 ve üç atak sonrası %54 olarak bulunmuştur^{14,30}.

2.2.2.9. Pelvik Operasyonlar

Pelvik cerrahi girişimde mikrocerrahi kurallarına uyulmadığı takdirde tubal infertiliteye neden olabilir. Myomektomi, kistektomi, wedge rezeksiyon, dış gebelik operasyonu ve son seneler de sıkça uygulanan cerrahi laparoskopik girişimler sonucu tubaları etkileyen peritubaovaryan yapışıklıklar tubal infertiliteye neden olabilir. İnfertilite cerrahisinde dikkat edilecek noktalar şunlardır: Girişimlerde tubal infertiliteye neden olmamak için dikkatli olunmalı ve atravmatik çalışılmalıdır. Fiziksel travmadan kaçınmak için gereksiz girişimlerden sakınılmalıdır. Kimyasal travma özellikle eldiven üzerindeki pudralardan olmaktadır. Bu pudralar genital organlar üzerine bulaşırsa postoperatif olarak ciddi yapışıklıklar meydana gelir. Bu nedenle operasyon başlamadan önce tüm ekibin ve özellikle operatörün eldiven üzerindeki pudrayı temizlemesi gerekir⁵⁵.

2.2.2.10. Ekstragenital Kökenli Enfeksiyonlar

Burada apendisit perforasyonu akla gelmelidir. Buna ilave olarak divertikülit veya başta mesane enfeksiyonu olmak üzere üriner sistem enfeksiyonlarının iç genital organlara geçmesi sonucu peritubaovaryan yapışıklıklar ve tubal infertilite olabilir^{14,46}.

2.2.2.11. Tubal Polipler

Jinekolojik literatürde tubokornual ya da kornual polipler olarak da belirtilmiştir. Genel popülasyonda HSG çekilenlerin % 2-3'ünde rastlanmaktadır. İnfertil kadınlarda büyük polipler daha çok oligoovulasyon /anovulasyon ile ilişkili bulunurken, endometriosis ise hem küçük hem de büyük poliplerle ilişkili bulunmuştur⁵⁶.

2.2.2.12. Hidrosalpenks

Hidrosalpenks tubaların sıvı ile dolması anlamına gelmektedir ve fimbrial ucun tıkanması sonucu distal kısmın distansiyonudur. Fimbrial obstrüksiyonun sebebi sıklıkla pelvik inflamatuvar hastalık, apendiksin inflamasyonu veya

endometriosisidir⁵⁷. İnfertilite, PID, endometriosis bulguları ile başvuran veya pelvik cerrahi geçirmiş hastalarda hidrosalpenks düşünülmelidir. Bu grup hastalarda tanı sıklığı %10 ile % 30 arasında değişmektedir⁵⁷. Tanı sıklıkla HSG ile konur. USG ile de tanı konulabilirse hidrosalpenkslerin yarısından daha azı USG’de saptanabilecek kadar büyüktür. Tanı laparoskopi (LS) veya laparotomi (LT) sırasında da konabilir. LS tanı için değerlidir. Hidrosalpenks varlığında IVF sonuçları daha düşük olmaktadır^{59,58}. Retrospektif sonuçların incelendiği bir metaanalizde gebelik oranlarının %50 azaldığı, spontan düşük oranının ise 2 kat arttığı gösterilmiştir⁵⁹.

2.2.2.13.Servikal nedenler

Normal servikal mukus, spermin taşınmasını kolaylaştırır. Konjenital malformasyonlar ve serviks travması; servikal stenoz ve serviksin normal mukus üretememesine neden olabilir. Servikal mukus meniden spermleri yakalayarak diğer seminal proteinlerden ayırıp, anormal morfolojiye sahip spermleri filtre etmektedir. Bunu yaparak spermin canlı kalma süresini uzatmaktadır⁶⁰. Steroid hormon seviyelerindeki değişikliklere bağlı olarak menstrüel siklus boyunca servikal mukusun yapısında değişim gerçekleşmektedir. Foliküler faz boyunca östrojen, servikal mukus üretimini ve akışkanlığını artırarak sperm geçişini sağlamaktadır. Progesteron ise servikal mukus üretimini ve akışkanlığını azaltarak sperm geçişine engel olmaktadır. Servikal mukustaki değişiklikler, gebelik olasılığının ovulasyona yaklaştıkça artmasını açıklayabilir. Konjenital malformasyon veya servikal travma, normal servikal mukus üretiminde azalmaya yol açarak infertiliteye neden olmaktadır⁶¹.

2.2.2.14.Uterin nedenler

Konjenital uterin malformasyonlar: Septat uterus, fertil ve infertil kadınlarda eşit oranda (%1) görülmektedir, ancak tekrarlayan gebelik kaybı olanlarda daha fazladır (%3.5). En sık görülen ve infertilite ile en fazla ilişkisi olan konjenital malformasyondur. Septal kan akımının bozukluğu ve implantasyona uygun bir alan olmaması embriyo gelişimini olumsuz etkilerken, relatif servikal yetersizliğin de bu duruma eşlik etmesi infertilite ile ilişkisini açıklamaktadır.

Septat uterusu ve tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınların oluşturduğu seçilmiş toplulukta canlı doğum oranları histeroskopik septum rezeksiyonundan önce yaklaşık %10 ve cerrahiden sonra %75-80 dir.^{62,63}

Edinsel uterin malformasyonlar:

Myoma uteri: İnfertiliteyi etkilediği kesinlikle bilinen, en kötü yerleşimli myom, kornual myomdur. Tüpün interstisyel segmentini bozar, uterin kontraktilite ve ovum-sperm transportu bozulur. Submüköz myomlar da implantasyonu bozarak infertiliteyi etkiler^{64,65,66}. Subseröz ve intramural myomlarda ise, endometrial kavite bozulmuyorsa fertilite etkilenmez. Posterior duvarda yerleşimli myomlar, adezyon riskini arttırdığı için infertilite açısından risklidir.

Kronik endometrit: Endometrial reseptiviteyi bozduğu düşünülmektedir..

Asherman sendromu: Hipomenore, amenore veya dismenore ile kendini gösterir. Mukozal, fibromuskuler ya da konnektif dokudan meydana gelen bantlar vardır. Histeroskopik adezyolizis sonrası, normal menstruasyon düzeni %70- 90 oranında, gebelik ise %25- 70 oranında sağlanır.

Endometrial polip: Prevelansı %3-5'tir. Elde edilen kanıtlar, polipektominin infertil kadınlarda üremeye ilgili performansı artırabileceğini düşündürmektedir. Tedavi polipin boyutuna, ilişkili olduğu semptomlara bağlı olarak bireyselleştirilmelidir^{67,68}.

Uterin leiomyom: Benign düz kas monoklonal tümörlerdir. Leiomyomu olan infertil kadınları karşılaştıran çalışmaların meta-analizi, submukozal veya intrakaviter bileşeni olan myomların gebelik ve implantasyon oranlarında düşüklük ile ilişkili olduğunu göstermiştir⁶⁹. Submüköz myomlu kadınlarda myomektomi yapıldığında, gebelik oranları infertil kontrollere göre anlamlı olarak artmıştır. Bu nedenle, sadece submukozal veya intrakaviter bir bileşeni olan myomların azalmış fekundabilite ile ilişkili olduğu anlaşılmaktadır.

Endometriozis: Endometriozisli kadınlarda doğurganlığı azaltan mekanizmalar arasında pelvik adezyonlardan kaynaklanan anatomik distorsiyon, endometrioma formasyonu ve cerrahi rezeksiyon ile over dokusuna verilen hasar ve ovulasyon, fertilizasyon, implantasyonun normal süreçlerini bozan sitokinler ve büyüme faktörleri gibi maddelerin üretimi yer alır. Endometrium işlevsel olarak,

fonksiyonel tabaka ve bazal tabaka olmak üzere iki tabakadan oluşmaktadır. Fonksiyonel tabakanın yapısal mikroskobik özellikleri menstrual döngünün evrelerine göre değişiklik göstermektedir. Bu tabaka, östrojen ve progesteron hormon düzeylerindeki değişikliklerden ve spiral arterlerin kanlanmasıyla etkilenmektedir. Menstrual döngü sonunda bu tabakanın tamamına yakını atılmaktadır. Bazal tabaka (stratum basale), miyometriuma komşu uterus bezlerini içeren bazal bölümü oluşturmaktadır. Bu bölüm menstrual döngü sırasında atılmaz, menstruasyon sonrasında endometriumun yenilenmesinden sorumludur. Bazal tabaka östrojen ve progesteron hormon kan düzeyinden etkilenmemektedir⁷⁰.

Uterusun en iç katmanını oluşturan endometrium dinamik bir dokudur. Endometriyal stroma bol miktarda intersellüler madde içermektedir. Stromada fibroblast, makrofaj, granüler lökosit ve lenfositler bulunmaktadır. Bu hücrelerin sayıları, aktivitesi, fonksiyon ve yapısı menstrual siklus ve gebelik boyunca değişmektedir. Fibroblastlar epitel altında yoğun bir tabaka oluşturarak yapısal destek sağlamaktadır⁷¹.

İmplantasyon, embriyonun endometriuma yerleşmesinin gerçekleştiği kompleks bir işlemdir. İmplantasyon öncesinde, endokrin, otokrin ve parakrin mesajlarla, endometrium ve embriyo implantasyon için hazırlanarak uygun ortam sağlanmaktadır⁷².

İnsan gelişimi bir oositin fertilize olmasıyla başlamaktadır. Fertilize olmuş oosit, fertilizasyon sonrası gelişimine bağlı olarak genellikle 6.günden itibaren endometriuma implantasyon sürecine girmektedir. Sürekli gelişen embriyoya bu dönemde blastokist denilmektedir. Blastokist evresindeki embriyo hacimsel olarak genişlemekte ve etrafını saran zona pelusidanın dışına çıkarak uygun şartlar sağlandığında uterusu tutunması gerçekleşir. Östrojen ve progesteronun stromal hücreler üzerine etkisiyle şekillenen desidual hücreler blastokistin implantasyonunda çok önem taşımaktadır⁷³. Sağlıklı embriyo gelişiminde önem taşıyan endometrium, hormonal değişikliklere hassas ve kompleks bir dokudur⁷⁴.

Endometrial reseptivite başarılı bir implantasyonun gerçekleşebilmesi için anahtar bir rol üstlenmektedir. Eğer reseptivitede bir bozulma olursa, infertiliteye ortaya çıkmaktadır.⁷⁵ Endometriuma ait çeşitli hormonlar, reseptörler, adezyon molekülleri, büyüme faktörleri ve sitokinler anne ve embriyo arasındaki iletişimi

sağlamakta ve blastokistin implantasyonunun oluşumuna katkıda bulunmaktadır⁷⁶. Menstrüal döngü boyunca, endometrial reseptivite ovaryan steroidler ile regüle edilmektedir. Endometrial proliferasyon preovulatuvar evrede östrojen ile uyarılırken, ovulasyon sonrası progesteron endometriumda sekretuar değişimlere neden olmaktadır⁷⁷.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada açıklanamayan infertil olgular ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; endometrial östrojen reseptörünün (ER- α) mid-luteal fazda down regüle edilmesinde yetersizlik olduğu ileri sürülmüştür. İmplantasyon boyunca, progesterona cevap olarak ER- α down regüle edilmektedir. Östrojen çekilmesi ve progesteronun artması mid-luteal fazda endometrial gen ekspresyonunu stimüle etmek için gereklidir. Mid-luteal fazda ER- α 'nın yok olması, progesteronun stromaya tek başına etki etmesi için olanak sağlamaktadır. Progesterona cevap olarak stromanın parakrin aktivitesi epitelyal gen ekspresyonu ile sonuçlanmaktadır⁷⁸. Benzer sonuçlar, endometriozis ve polikistik over sendromu olgularında da bildirilmiştir⁷⁹.

Endometriozis olgularında progesteron reseptöründe defekt ya da bozulmuş aromataz ekspresyonu sonucu artmış östrojen ve azalmış progesteron aktivitesinin⁸⁰ ER- α 'ya rezistans geliştirebileceği ileri sürülmüştür⁷⁷. ER- α 'nın down regüle edilmesinde ortaya çıkan başarısızlık ovaryan ve peritonel endometriozisli olgularda görülmüştür⁸¹. Artmış östrojen üretimi, endometriozisin patofizyolojisine, mitojen olarak anormal çoğalmaya ve apoptozu inhibe etmeye katkıda bulunmaktadır⁸².

PCOS hastalarında östrojene aşırı duyarlılığı işaretleyen steroid reseptör koaktivatörlerinin aşırı ekspresyonunun, artmış endometrial ER- α ekspresyonunu açıklayabileceği ileri sürülmüştür⁷⁹. Progesteron seviyelerindeki azalma, progesteron reseptörlerindeki defektler, östrojene karşı oluşan hipersensitivite, yetersiz aromataz ekspresyonu ve progesteron rezistansı midluteal fazda ER- α 'i down regüle etmede başarısızlığa götürecek nedenler arasında bulunmaktadır. Luteal faz defektinde yetersiz serum progesteron düzeylerinin, implantasyon boyunca ER- α 'in down regülasyon zamanlamasında gecikmeye neden olabileceği ileri sürülmüştür⁸³.

Embriyo implantasyonu menstrüel siklusun midsekretuar evresinde meydana gelir ve bu evre "implantasyon penceresi" adını almaktadır. Bu implantasyon periyodu sırasında, endometriumda belirgin morfolojik ve

fonksiyonel değişiklikler meydana gelir ve bunu da desidualizasyon takip eder. Dendritik ve doğal öldürücü (NK) hücreler gibi birçok bağışıklık hücresinin bu dönemde ve erken gebelikte sayıları artmaktadır. Son çalışmalar, antijen sunan hücrelerin (APC'ler) ve NK hücrelerinin, desiduada spiral arterlerin vasküler remodellinge katıldığını ve APC'lerin olmamasının gebelik başarısızlığına neden olduğu ileri sürmüştür. Plasental ve fetal antijenler, gebelik sırasında bağışıklık toleransının indüksiyonunda rol oynayabilir. Effektörler arasındaki dengenin (yani doğuştan gelen bağışıklık ve Th1 ve Th17 bağışıklığı) ve düzenleyicilerin (Th2 hücreleri, düzenleyici T hücreleri, vs.) varlığı gebeliğin kurulması ve sürdürülmesi için şarttır. Son derece karmaşık olan endokrin sistem ve immün sistem ağı, endometriumun desidualizasyonunda ve fetomaternal ünite de çalışmaktadır. Immün hücrelerin implantasyon periyodundaki rolü halen açık deęildir⁸⁴.

Menstrüel siklusun 19-23. günleri arasında midsekratuvar evrede endometrium implantasyona hazır hale gelmektedir⁸⁵. İmplantasyon sırasında, trofoblast hücreleri epitelyal ve stromal hücreleri parçalamaktadır. Endometrial doku sonrasında onarılarak, büyüyen plasenta tarafından yeniden düzenlenmektedir. Bu lokal süreç, interlökin 6 (IL-6) ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α) gibi sitokinlerin yüksek seviyelerde bulunduğu güçlü bir T-helper 1 (Th1) pro-inflamatuar yanıtı ile karakterizedir^{86,87}. Bu sitokinler ayrıca desiduada immün hücreleri oluşturan hücrelerdir.

Desidual lökositlerin çoğunun implantasyon bölgesine ulaştığı gözlenmiştir. Bu hücrelerin %65-70'i uterus spesifik doğal öldürücü (uNK) hücrelerdir ve %10-20'si ise makrofajlar ve dendritik hücreler gibi antijen sunan hücrelerden oluşmaktadır⁸⁸. Desiduada dentritik hücreler, Th2 baskın (anti-inflamatuar) ortamı korumak için Th1 / Th2 dengesini düzenleyerek, bu yolla gebeliğin devam etmesine neden olabilmektedir^{89,84}. Lösemi inhibitor faktör (LİF) ve interlökin 11'de dahil olmak üzere, pek çok parakrin faktörün implantasyonu etkilediği bildirilmiştir^{90,91}.

Endometriozis, endometrial stromada plazma hücrelerinin varlığı ile karakterize, kronik inflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanmaktadır^{92,93}. Kronik endometriozis, düzensiz uterin kanama, pelvik rahatsızlık, disparoni gibi zayıf semptomlardan dolayı klinisyenler tarafından genellikle gözden kaçabilen bir hastalıktır⁹⁴. Kronik endometriozis; teşhisi zor ve klinik ve ultrason incelemeleri

nonspesifik olan, histolojik analizleri, özellikle menstruasyon öncesi endometrial dokuda lökositlerin yaygın olması nedeniyle yanıtıcı olabilen bir patolojidir.^{95,96}

Endometrioizde gözlemlenen endometrial mikro ortam değişikliklerinin potansiyel olarak endometrial reseptiviteyi engellediği ve bunun kadın infertilitesine neden olduğu ileri sürülmektedir.⁹⁵ Bununla birlikte, farklı çalışmalar daha önce kronik endometrioze infertil hastalarda, özellikle tekrarlayan IVF başarısızlıklarında % 57.5'e ulaştığını göstermiştir⁹⁷.

Her ne kadar kronik endometrioze ve tekrarlayan IVF başarısızlıkları arasındaki korelasyonlar büyük oranda değerlendirilmiş olsa da, halen kronik endometrioze "açıklanamayan infertilite" (UI) üzerindeki etkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Zayıf spontan gebelik oranı (adet döngüsü başına %2 ile % 4 arasında)^{98,99} ve tedavi için açık hedeflerin bulunmaması nedeniyle, bu tür hastalar sıklıkla yardımcı üreme teknikleri denenmekte ve bunlardan sınırlı sonuçlar alınmaktadır¹⁰⁰.

3. NEDENİ AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE

Ovulasyon bozukluğu veya tubal hastalığı olan kadınlarda ve semen anormallikleri olan erkeklerde infertilite nedenini tanımlamak nispeten kolaydır. Bu kategoriler, çiftlerin yaklaşık %75'inde infertilitenin kaynağını oluşturmaktadır. Çiftlerin kalan %25'inde infertilite endometriozis (%8) veya çeşitli faktörler (örneğin servikal faktör, immünolojik faktör, uterin faktör) (% 2) veya nedeni açıklanamayan (%15) olarak katagorize edilebilir^{101,102}. Bu bölümde nedeni açıklanamayan infertilitenin olası nedenlerini, tanısı ve tedavisini ele alacağız.

3.1. TANI

Açıklanamayan infertilite; 12 ay düzenli cinsel ilişki veya 35 yaş üstü kadınlarda 6 ay düzenli cinsel ilişki sonrası gebelik oluşmaması ve çiftin tam ve ayrıntılı değerlendirilmesine rağmen kesin bir neden bulunamaması anlamına gelir^{103,104}. Açıklanamayan infertilite tanısı koyabilmek için en kapsamlı değerlendirme nasıl olmalı konusunda görüş farklılıkları bulunmaktadır. Genel kabule göre kapsamlı bir değerlendirme, aşağıdaki faktörlerin değerlendirilmesini içermektedir:

- Ovulasyon
- Tubal açıklık
- Normal uterin kavite
- Normal semen analizi
- Yeterli over rezervi

3.2. MUHTEMEL ETİYOLOJİ

Bazı çiftlerin tanımlanabilir bir neden olmamasına rağmen gebe kalamamasını açıklamak için çeşitli olasılıklar değerlendirilmiştir. Bu kadınların bazılarında folikül gelişiminde, ovulasyonda ve luteal fazda bazı değişiklikler bildirilmiştir^{105,106}. Çiftlerde, erkek partnerin semen analizi, normal aralığın alt sınırındaki sperm konsantrasyonunu ve motilitesini gösterebilir¹⁰⁷. İmplantasyon başarısızlığı, okült servikal faktörler, sperm ve yumurta transportu veya etkileşimi ile ilgili problemler diğer olasılıklardır¹⁰⁸. Açıklanamayan infertilite vakalarının birçoğu

muhtemelen birden fazla faktörün varlığından kaynaklanmaktadır (örneğin, 35 yaşın üzerindeki kadın partner ve düşük normal semen parametreleri olan erkek partner), bunların her biri kendi başlarına doğurganlığı önemli ölçüde azaltmamaktadır ancak kombine edildiğinde gebelik oranını azaltabilir.

IVF ile tedavi edilen, açıklanamayan infertiliteye sahip çiftler ile tubal faktörün infertilitenin sebebi olduğu çiftler karşılaştırıldığında, her iki grup için embriyo transferi başına canlı doğum oranları eşdeğer olmasına rağmen, nedeni açıklanamayan infertiliteye sahip çiftlerde azalmış oosit fertilizasyonu ve embriyo bölünme oranları görülmektedir. Açıklanamayan infertilitede tubal faktör infertilitesine göre IVF tedavisinin başarısızlık oranları daha yüksektir. Bu sonuçlar, açıklanamayan infertiliteye sahip çiftlerin, muhtemelen oosit ve / veya sperm fonksiyonunda hafif fonksiyonel anormalliklere sahip olduklarını göstermektedir. Bu anlamda IVF aynı zamanda bir teşhis prosedürüdür. Defektif endometrial reseptivitenin; blastokistin normal tutunmasını, invazyonunu ve implantasyonunu önlediği ve bazı açıklanamayan infertilite ve tekrarlayan gebelik kaybı vakalarından sorumlu olduğu düşünülmektedir¹⁰⁹. Bu hastaların klinik tanısı için hiç bir biyomarker doğrulanmamıştır.

Açıklanamayan infertiliteye sahip çiftlerin tedavisi, çeşitli tedavi alternatiflerinin etkinliğini, maliyetini, güvenliğini ve risklerini dengelemelidir. Ortak yaklaşım, az kaynak tüketen ve hastaya yönelik (örn., Yaşam tarzı değişiklikleri veya zamanlanmış cinsel ilişki) tedaviler ile başlamaktır. Daha sonra daha fazla kaynak gerektiren tedavilere (klomifen sitrat [CC] + intrauterin inseminasyon [IUI]) geçilmeli ve son olarak da yüksek maliyetli tedaviler (gonadotropin enjeksiyonları + IUI, in vitro fertilizasyon [IVF]) denenmelidir.¹¹⁰. Tedaviye yaklaşım her çift için bireyselleştirilmelidir. Genel olarak, belirli bir fertilite tedavisi, üç döngüden sonra gebelikle sonuçlanmazsa, alternatif tedaviler düşünülmelidir¹¹¹. Yaşam tarzı değişikliği ve düzenlenmesi sonrasında, CC ve IUI ile tedaviye başlanır¹¹². Açıklanamayan infertil kadınlar ovulatuar olduğundan, CC ovaryan hiperstimülasyona ya da mono-ovulatuar kadınlarda çift ovulasyona neden olmaktadır. CC, genital traktüste çok sayıda spermin kalmasını sağladığı hipotezine dayanarak IUI ile birleştirilmiştir. CC / IUI ile 3-4 siklus sonrası gebelik izlenmeyen kadınlar için IVF tercih edilebilir. IVF, en kısa zaman aralığında en yüksek gebelik

oranına sahip ve %40'a varan oranla canlı doğumla sonuçlanan bir girişimdir¹¹³. Bununla birlikte, IVF bu tedavi seçenekleri arasında maliyeti en yüksek tedavidir.

3.3. TEDAVİ

İzlem tedavisi

Açıklanamayan infertilitesi olan çiftler aktif tedavi olmaksızın prospektif olarak izlendiğinde her ay %1-3'ü gebe kalmaktadır^{114,115}. Bu nedenle, açıklanamayan infertilite için etkili infertilite tedavisi, bu gebelik oranlarında artış sağlayacak bir yöntem olmalıdır. Kadının yaşı, izlem tedavisi ile ilişkili gebelik oranını etkilemektedir¹¹⁶. 37 yaşından büyük açıklanamayan infertiliteli kadınlar, izlem tedavisi ile her döngüde %1'den az bir gebelik oranına sahiptir. Randomize çalışmalarda fertilite için iyi prognozu olan (genç yaş, çift taraflı tubal hastalığı olmayan, sağlıklı spermlili) çiftler için; 6 aylık bir izlem tedavisi sonucu elden edilen gebelik oranı ile intrauterin inseminasyon ve gonadotropin enjeksiyonları tedavisi sonucu elde edilen gebelik oranları benzer bulunmuştur^{117,118}.

Bu nedenle, izlem tedavisi, kadının 32 yaşından küçük olduğu ve over rezervi ile ilgili herhangi bir endişe olmayan, açıklanamayan infertilitesi olan çiftler için bir seçenek olabilir. Bununla birlikte, over rezervi 37 yaşın üstündeki kadınlarda hızla azalmaktadır ve kaçınılmaz olarak oosit yaşlanması ve kaybı infertilitenin önemli bir bileşeni haline gelmektedir. Bu nedenle bu kadınlar için izlem tedavisi önerilmemektedir.

Hasta kontrollü yaklaşımlar

Yaşam tarzı değişiklikleri

Epidemiyolojik çalışmalar sigara, anormal vücut kitle indeksi, aşırı kafein ve alkol tüketiminin kadın ve muhtemelen erkek fertilitelerini azalttığını göstermektedir. Açıklanamayan infertiliteye sahip çiftler, sigara içimi ile infertilite arasında olası bir ilişki olduğu konusunda bilgilendirilmeli ve sigarayı bırakmaya teşvik edilmelidir. Kadın partnere, vücut kitle indeksinin 20-27 arasında olması, kafein tüketimini günde 250 mg'dan (iki fincan kahve) aza indirmesi ve alkol alımını haftada 4 standart birimden fazla olmamasına dikkat etmesi tavsiye edilmelidir¹¹⁹.

İlk basamak tedavi

Her yaştan çiftler genellikle gebe kalmamaları nedeniyle hayal kırıklığına uğrarlar. Yaşam tarzı müdahalelerinin gebelikte sonuçlanmadığı durumlarda bu çiftler için aktif tedavi önerilir. Aşağıdaki müdahaleler belirli bir döngüde mevcut gamet sayısını artırır ve / veya gametlerin etkileşime girme kabiliyetini kolaylaştırır. Bu müdahaleler, in vitro fertilizasyon prosedürlerine kıyasla daha az risk ve maliyete sahiptir.

Inutero inseminasyon: İnutero inseminasyon (IUI) prosedürü; spermin uterus içine enjekte edilmesi durumunda alerjik reaksiyona yol açacak prostaglandinleri ve semen proteinlerini çıkarmak için ejeküle edilmiş sperm numunesinin yıkanması, spermin kültür ortamı içinde küçük bir hacimde konsantre edilmesi ve serviksten geçirilen küçük bir kateter kullanarak doğrudan uterus boşluğuna bırakılmasını içerir.

Klomifen sitrat: Klomifenin tek başına, oligoanovülasyon veya anovülasyona bağlı infertilitenin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir ancak klomifenin ana komplikasyonu, çoğul gebelik insidansındaki artıştır. 2369 klomifenle indüklenmiş gebeliği içeren bir çalışmada, ikiz, üçüz, dördüz ve beşizlerin insidansının sırasıyla %7, %0,5, %0,3 ve %0,31 oranında arttığı gösterilmiştir¹²⁰. Açıklanamayan infertilite tedavisinde ise klomifenin IUI ile birlikte uygulandığında daha yararlı olduğu gösterilmiştir.

Klomifen sitrat ve IUI kombinasyonu: Klomifen sitrat (CC) (çift ovulasyon oranını arttırmak için) ve IUI (dişi üreme sistemine yüksek miktarda hareketli sperm yerleştirmek için) kombinasyonu; aynı anda hem ovulasyonu, hem oosit ve sperm fonksiyonunun hafif anormalliklerini tedavi edebilir. CC / IUI genel olarak iyi klinik gebelik oranı, nispeten düşük çoğul gebelik oranı, oral ilaç alımı, monitorizasyon ihtiyacının az olması ve düşük maliyet nedeniyle açıklanamayan infertilite için ilk basamak tedavidir.

Aromataz inhibitörleri ve IUI kombinasyonu: Aromataz inhibitörleri (AI) + IUI ile over stimülasyonu, klomifen sitrat (CC) +IUI'ye yanıt vermeyen ve in vitro fertilizasyon (IVF) veya gonadotropin tedavisini kullanamayan, açıklanamayan infertilitesi olan kadınlar için bir seçenek olabilir. AI'lar CC ile karşılaştırıldığında; klinik gebelik oranı, çoğul gebelik oranı ve canlı doğum oranı benzer

bulunmuştur.^{121,122,123} Ayrıca AI'ların enjektabl gonadotropin tedavisine kıyasla kullanımını daha kolay (oral dozlama, izlem gerektirmez) ve daha ucuzdur. AI ile tedavisinde gonadotropin tedavisine kıyasla klinik gebelik oranları daha düşük olsa da, çoğul gebelik oranı daha azdır. Bu nedenle diğer tedavi seçenekleri gebelikle sonuçlanmadığında, AI tedavisi makul bir seçenek olabilir.

18 ila 40 yaşlarında, açıklanamayan infertilitesi olan 900 kadından oluşan bir çalışmada intrauterin inseminasyona ek olarak, ovulasyon indüksiyonu için rastgele AI (letrozol), CC veya gonadotropin verilmiştir¹²¹. Toplam canlı doğum oranları letrozol için %19, CC için %23 ve gonadotropin için %32 olarak bulunmuştur. Doğum oranı gonadotropin alan kadınlarda en yüksek iken, bu kadınlar üçüz dahil olmak üzere en yüksek çoğul gebelik oranına sahipti. Gonadotropin grubunun %13'ünde, CC grubunun %1'inde ve letrozol grubunun %3'ünde çoğul gebelik meydana geldi. Gonadotropin tedavisi alan kadınlar için, çoğul gebeliklerin yaklaşık %30'u üçüz gebeliklerdi. Letrozol ve CC alan kadınların sadece ikiz gebelikleri vardı; üçüz gebelik olmadı.

İkinci basamak tedavi

Gonadotropin enjeksiyonu (IUI ile kombine veya tek başına): Genel olarak, gonadotropinle ovulasyon indüksiyonu + IUI tedavisinin çoğul gebelik riskinin yüksek olması ve gonadotropinle ovulasyon indüksiyonu ile kıyaslandığında in vitro fertilizasyonun daha başarılı sonuç vermesinden dolayı; CC+IUI tedavisinin başarısız olduğu açıklanamayan infertiliteli hastalar için gonadotropin/ IUI tedavisi yerine İVF daha iyi bir seçenek olarak görülmektedir¹²⁴.

İn vitro fertilizasyon: İVF en kısa zamanda en yüksek gebelik oranına sahip tedavi seçeneğidir. Aynı zamanda en maliyetli müdahaledir ve tek embriyo transferi yapılmadıkça yüksek çoğul gebelik oranına sahiptir¹²⁵.

Açıklanamayan infertilitesi olan çiftlerde İVF'nin diğer tedavi seçeneklerine karşı etkinliğini inceleyen randomize çalışmaların 2012 tarihli bir Cochrane derlemesinde, canlı doğum oranları, İVF'de izlem tedavisinden anlamlı olarak daha yüksekti (%45.8'e karşı % 3.7). Ancak bu çalışmalar, küçük ve heterojen olduğu için, aktif tedavilerle karşılaştırılmak için elverişli değildir ve canlı doğum oranlarında orta dereceli farklılıkları tespit etmek için yetersizdir¹²⁶.

Başka bir çalışmada, 6 aylık açıklanamayan infertilitesi olan ve kadın yaşının 38-42 arası olduğu 154 çift seçilmiş, randomize olarak; iki klomifen/ IUI siklusu, iki gonadotropin/ IUI siklusu ya da anında IVF tedavisi verilmiştir. Bu çiftlerin canlı doğum oranları sırasıyla %7, %8 ve %16'dır¹²⁷. Genel olarak, gebeliklerin %84'ü IVF ile tedavi edilen grupta görülmüştür. Sonuç olarak, bu yaş grubunda en iyi sonuç IVF ile elde edilir. Bununla birlikte, bir IVF siklusu, klomifen / IUI veya gonadotropin / IUI siklusundan birkaç kat daha pahalıdır.



4. AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTESİ OLAN HASTALARDA TAM KAN SAYIMINDAKİ İNFLAMATUAR MARKERLARIN İVF BAŞARISI VE GEBELİK ORANLARINA ETKİSİ

4.1. GEBELİK VE İMMUN SİSTEM

Tubal fimbria tarafından tutularak tubal kanal içinde yolculuğuna başlayan ovum tubal silier hücreler sayesinde yolculuğunu tamamlayıp ampullaya yerleşir. O sırada vajene ulaşan milyonlarca spermden zona pellucidayı delerek döllenmeyi yapacak spermi bekler. Döllenme tamamlandıktan sonra oluşan zigot uterus kavitesine doğru ilerlemektedir. Bu arada zigot bölünmeye devam ederek 16 hücreli hale gelir. Morula adını alan 16 hücreli kitle fertilizasyonu takip eden 4. günde uterus kavitesine ulaşır. 16 hücreli kitle içinde bir kavite belirmeye başlar ki buna blastokist adı verilir. Blastokistteki hücre gruplarından iç kısımda olanlardan embriyo dokuları, dış kısımdan ise uterus duvarına invazyon gösterecek olan trofoblastlar gelişir¹²⁸. Blastokist uterus boşluğunda 3-4 gün boyunca serbestçe dolaşır. Bu sırada endometrium sekresyonları tarafından beslenir. Blastokistin trofoblastik hücreleri desiduaı invaze eder. İmplantasyon 2/3 olguda üst uterus segmentinin arka duvarında, 1/3 olguda ise ön duvarında gerçekleşir¹²⁸. İmplantasyon süreci embriyonun endometrium epiteline yaklaşması (apozisyon) ve tutunması (adezyon), epitel katmanını geçerek, endometriumun stromal matriksinde yayılım ve gelişimini sürdürmesi (invazyon) basamaklarını içermektedir. Hem endometriumun epitel hücreleri hem de trofoblastlarda mikrovilluslar vardır ve bu villuslar birbirlerine uyacak şekilde temas ederler. Bu oluşumların karşılıklı formasyonundan sonra endometriumda blastokist yerinden ayrılamaz. Fibronektin, hücreler ile ekstrasellüler matriks arasındaki tutunmada rol oynar. Hücreler üzerindeki reseptörlere kollajen gibi ekstrasellüler matriks proteinlerinin yapışmasına yardım eder. Ayrıca, fibronektin hücre göçünü düzenler, hücre farklılaşmasını sağlar.

İnvazyon aşamasında ise trofoblastlar epiteli geçtikten sonra desidualize olmuş endometriumun bazal laminasına yapışır ve alttaki bağ dokusuna penetre olur. Bu mekanizma kanser metastazlarına benzer; metastaz dokuları üzerinde deneysel

Çalışma yapmak implantasyondan daha kolay olduğu için implantasyona ait bilgilerimizin çoğu kanser araştırmalarından kaynaklanmaktadır. Blastokist ve bir miktar sıvı, endometrial kıvrımlardan birine yerleşir. Sıvının absorbe edilmesiyle endometrium epitelyal hücreleri ve blastokist yakın temasa geçer, endometrium blastokisti çevreleyerek bir implantasyon alanı oluşturur. Yine bu aşamada, trofoblastlar dev hücreler haline gelir ve yapışıcı bir özellik kazanırlar. İmplantasyon; endokrin, parakrin, otokrin, hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimleri sonucunda ortaya çıkan, çok sayıda molekülün fonksiyon gösterdiği karmaşık bir süreçtir.

İmplantasyon sürecinde açıklanamayan infertiliteye ışık tutabilecek ve araştırılması gereken birçok bilinmeyen durum bulunmaktadır. İmplantasyonun gerçekleşeceği ve endometriumda hazırlıkların yapıldığı döneme implantasyon penceresi denmektedir. İmplantasyon penceresi her menstrüel siklusun midluteal dönemi denen siklusun 20-24. günlerini kapsar. Uterus stromal ve epitel hücreleri olmak üzere 2 hücre topluluğunu içerir. İmplantasyon penceresindeki hücresel değişiklikler; fibroblast benzeri endometrial stromal hücrelerin daha büyük desidua hücrelerine dönüşümü, luminal epitelde sekretuar bez yapıların büyümesi, yüzeysel ıkıntılıların oluşması (pinopodlar) ve mikrovillusların grlmesidir^{130,131}. Bu pencere dönemi boyunca endometrial pinopodlar, steroid hormonların etkisi ile endositoz ve pinositoz yapması sayesinde blastokist implantasyonunu kolaylaştıracak yüzey oluştırmaktadır. Bununla birlikte farklı büyüme faktörleri, kemokinler ve adezyon moleküllerinde çeşitli değişiklikler olur^{131,132}. Bu değişiklikler overin steroid hormonları, 17 beta-östradiol ve progesteron tarafından dzenlenir^{131,133}. İmplantasyon penceresinde blastokistin tutunma ve invazyonu ile ilgili olarak gözlenen bu farklılıklar implantasyon gerçekleşmediği taktirde kısa sürede ortadan kalkar¹³⁴. Ayrıca micrroarray analiz çalışmaları implantasyon penceresindeki endometriumda implantasyon belirteçlerinin çok sayıda gen tarafından kontrol edildiğini ortaya ıkarmıştır^{135,136}. Ayrıca luminal glikokaliks yapımı ve negatif yüklü bir ortam sağlanması, endometriumdaki msin ve integrin yoğunluğu, trofinin ve tastin, kalsitonin, siklooksijenaz 2, HOX geni, steroid hormonlarla, sitokinler implantasyona etki eden çok çeşitli faktörler arasındadır. İmplantasyon; semiallojenik bir embriyonun endometriuma tutunmasını ve invazyonunu

gerektirdiği için buna karşı geliştirilen immün tolerans gebeliğin devamı için oldukça önemlidir¹³⁷.

Plasenta anne ve fetusa ait yapılardan meydana gelmekte ve anne fetus arasında yoğun alışverişe imkan vermektedir. Gebeliğin seyrine etki edebilecek pek çok olay plasental düzeyde oluşmakta ve plasantasyon aşamasındaki olumsuzluklar fetusu doğrudan etkilemektedir. Gebelikte fetomaternal immün tolerans, lenfositlere fetal antijen sunumunun olmaması veya maternal lenfosit işlevlerinin baskılanmış olmasından kaynaklanabilir. Gebelikte kazanılmış bağışıklığın genel olarak baskılanmış olduğu bilinse de bu baskılanma süreci artmış maternal doğal bağışıklık yanıtı ile dengelenmektedir. Gebelerde CD4 T lenfosit sayılarının azaldığı CD8 T sitotoksik lenfosit sayılarının arttığı ve B hücre bağışıklığının değişmediği bildirilmiştir^{138,139}.

Gebelikte makrofajların, granülositlerin sayı ve işlevleri artmışken, doğal öldürücü hücrelerin sayısı, sitotoksik kapasiteleri ve IFN γ sentezleri azalmıştır. Kompleman sistem faaliyetleri de gebelik boyunca artmıştır. Gebeliğin oluşması ve güvenle devam edebilmesi aslında fetopaternal antijenlere karşı immün yanıtsızlık değil tam tersine bir immün tepkinin sonucudur. Anne ve babanın MHC benzerliği ne kadar fazlaysa implantasyon şansının o kadar azalması bu durumu açıklayabilmektedir¹⁴⁰. Plasental trofoblastlar embriyoyu desiduaya bağlamakta ve embriyonun gelişimini sağlamaktadırlar. Trofoblastlar içte sitotrofoblast ve dışta sinsityotrofoblast tabakalarından oluşur. Trofoblastlar klasik MHC moleküllerini eksprese etmezler. Bundan dolayı T hücrelerine antijen sunamazlar. Maternal T hücrelerden korunmanın bir nedeni bu mekanizma olabilir. Trofoblastlar sadece klasik olmayan MHC moleküllerinden HLA-G eksprese ederler. HLA-G özellikle ilk trimesterde yüksek düzeydeyken gebelik ilerledikçe miktarı azalır. Desiduada doğal öldürücü hücrelerde bulunan KIR (killer inhibitör reseptör) reseptörleri ve CD94/NK62 reseptörleri trofoblastlardaki HLA-G'yi tanırlar. Bu şekilde doğal öldürücü hücreler trofoblastların HLA-G molekülü sayesinde etkisiz hale gelmektedirler. Aslında doğal öldürücü hücreler MHC sınıf 1 bulundurmayan bütün hücreleri yabancı olarak algılayıp onları yok ederler. Ancak, trofoblastlardaki HLA-G molekülü sayesinde doğal öldürücü hücrelerinin bu fonksiyonlarının baskılandığı düşünülmektedir^{141,142,143}. Uteroplasental yatakta bulunan steroid hormonlarının T-

helper 2 hücre gelişimini arttırdığı, lenfosit proliferasyonunu, doğal öldürücü hücre uyarılmasını ve TNF α yapımını azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca, yine bu hormonların B hücre fonksiyonlarını, T hücrelerinin antikör bağımlı hücrel sitotoksitelerini ve graft rejeksiyonunu baskıladıkları gösterilmiştir¹⁴⁴.

Maternal dolaşımında fetusa ait hücreler bulunmasına rağmen reaksiyon oluşmamasının nedenlerinden biri progesteron hormonudur¹⁴⁵. Lenfositlerde yüksek miktarda progesteron reseptörü bulunmaktadır. Progesteronun lenfositlere bağlanması progesteron tarafından uyarılan blokan faktörlerin (PIBF) salınmasına sebep olmaktadır. PIBF doğal öldürücü hücre aktivitelerini baskılamaktadır. Bu olay bağışıklık toleransında progesteronun önemli bir yeri olduğunu göstermektedir^{146,147}.

Uterus doğal öldürücü hücreleri menstrüel döngünün proliferatif fazında nispeten düşük seviyedeysen implantasyon penceresindeki endometriumda ve gebelik desiduasında miktarları artmaktadır^{148,149}. Bu yükselme daha çok uterus doğal öldürücü olarak adlandırılan CD56 ve CD16 natural killer gurubunda olmaktadır. Uterus doğal öldürücü hücrelerinin yapı ve fonksiyonları diğer doğal öldürücü hücrelerden farklıdır^{150,151,152,153,154}. Bu hücreler dolaşımdan desiduaya gelen ve desidual stromal hücrelerce sentezlenen sitokinler sayesinde desiduada çoğalan hücrelerdir^{155,156}. Uterus doğal öldürücü hücrelerinin implantasyon ve plasentasyona etki ettikleri düşünülmektedir^{157,158}. Ayrıca, bu hücreler çeşitli sitokinlerin üretiminde de görev alırlar. Uterus doğal öldürücü hücreleri Granulosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF), Granulosit-monosit koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), Lösemi inhibitör faktör (LIF) salgırlar. Literatürde LIF salgısının implantasyonu stimüle ettiğini gösteren çalışmalar mevcuttur^{159,160,161,162}. Dendritik hücreler, doğuştan ve edinilmiş bağışıklık sistemlerinin cevabını başlatabilen ve uyumlarını denetleyen heterojen hücrelerden oluşmaktadır. Dendritik hücrelerin sorumluluk alanı sadece birincil immun yanıtta ibaret değildir. Ayrıca, bağışıklık toleransında da önemli rolleri olan hücrelerdir¹⁶³. Bu hücrelerin işlevleri ve farklılaşma dereceleri mikro çevrelerindeki kemokinler ve sitokinlerle düzenlenir¹⁶⁴. Literatürdeki çalışmalar gebe ve gebe olmayan insan uterusunda dendritik hücrelerin bulunabildiğini göstermektedir¹⁶⁵. Dendritik hücreler implantasyon döneminde birikmeye başlayıp gebeliğin sonuna kadar desiduada bulunmaya devam ederler^{165,166}. Ancak uterus dendritik hücrelerinin anatomik yerleşimi, fenotipi ve en

önemlisi de gebelik ve implantasyon üzerindeki etkileri açısından hala yeterli bilgi mevcut değildir.

4.1.1. Endometrium İmmünolojisi

Uterus immünolojik olarak ayrıcalıklı bir organdır. İmmünolojik olarak semiallojenik plasental hücreler tarafından doku invazyonunu karşılayabilir, yabancı organizmalara karşı mukozal immün yanıt sağlayabilir ve menstrüasyondan kaynaklanan endometrial debrisi etkin bir şekilde onarabilir. Dikkat çekici bir şekilde endometrium; menstrüasyon ve embriyo implantasyonu dahil olmak üzere, hormonal olarak düzenlenmiş fizyolojik süreçler sırasında akut inflamasyon mekanizmalarını kullanır. Bu akut inflamatuvar mekanizmalar, skarlaşma ve disfonksiyon olmadan hızla çözülür. Diğer dokulardaki inflamasyon süreçlerinin fizyolojisi net olarak tanımlanmış olmasına rağmen, endometrial inflamasyonun fizyolojik mekanizmaları detaylı şekilde incelenmemiştir¹⁶⁷. Diğer mukozal immün bölgelerdekinden farklı olarak, endometrial immün süreçler, seks steroidlerinden ve hCG'deki siklik değişiklikler ile gebeliğe özgü değişikliklerden belirgin şekilde etkilenir¹⁶⁸.

Endometriumda, kemik iliği kaynaklı immün hücrelerin yanı sıra immün fonksiyonları gösteren endometrial epitelyal ve stromal hücreler bulunur. Birçok epitelyal hücreler için olduğu gibi, Toll-benzeri reseptör ailesinin (TLR2 ila 6, 9 ve 10) endometrial epitelyum eksprese eden üyeleri, patojen ürünleri algılar ve bu yabancı moleküllere hücrel bir tepkiyi tetiklerler. Endometrium ayrıca konak savunma molekülleri, defensinler, sitokinler ve kemokinler üretir. Uterin lenfoid ve miyeloid hücreler ise, doku savunmasında, immün modülasyonda, anjiyogeneze ve doku remodelinginde rol oynarlar^{169,168}. Bu hücreler fallop tüpleri, uterus ve serviks içinde bulunur. Fallop tüpleri, uterus ve vajinadan daha yüksek oranda lökosit içerir¹⁶⁹.

Endometrial immün sistem steroid hormonlar tarafından düzenlenir. Progesteron, IL-4, IL-5 ve IL-15'teki artış ve IL-13 reseptörü α 2'nin down regülasyonu uterusu bir lokal Th2 tipi sitokin cevabı indükler. Antiinflamatuvar sitokinler, IL-13 ve Th2 yanıtının güçlü inhibitörüdür. Th2 yanıtının, embriyonun reddine yol açabilecek proinflamatuvar süreçleri önleyeceğine inanılmaktadır.

Endometrial kemokin üretimindeki steroid hormon değişiklikleri, reproduktif sistemdeki lökosit alt gruplarının dağılımını etkiler. Ayrıca, progesteron, endometriumun immün baskılayıcı fenotipinde önemli rol oynamaktadır¹⁶⁹.

Sekretuar fazda, spiral arterioller ve glandüler epitelyumdaki perivasküler bölgelerden başlayarak endometriumun içine bir lökosit göçü vardır^{169,170}. Endometrial sitokin / kemokin üretimindeki progesteron kaynaklı değişiklik, bu göçe katkıda bulunur¹⁷⁰. Sitokinler, IL-1, IL-11, IL-15, LIF ve TGF- β lökositlerin endometriumuna taşınmasını düzenler.

Maternal immün yanıt, endometrial reseptivite ve gebeliğin başarısı için gereklidir¹⁷⁰. T regülatuar hücreler (Tregs) ve Th1 / Th17 yanıtları ile daha baskılanmış bir immün ortam sağlayan faktörler, endometriozis gibi çeşitli inflamatuvar durumlarla ilişkili infertilite ve gebelik kaybı mekanizmalarıyla ilişkilidir.

Lökositler ve lenfositler: Endometriumun immün hücre popülasyonunda, menstrüel döngüye bağlı çarpıcı değişiklikler olur. Bağışıklık sisteminin sayıca en baskın lökositleri olan nötrofiller, normal endometriumda, perimenstrual faza kadar nadir bulunurlar ve toplam hücre sayısının %6 ila %15'ini oluştururlar. Eosinofiller de normal endometriumda perimenstrual faza kadar nadiren bulunurlar. Eosinofillerin agregatlarda birikmesi, eozinofil katyonik proteinlerinin hücre dışında izlenmesi eosinofil aktivasyonunu gösterir. Makrofajlar, döngü boyunca proliferatif fazdan menstrüel faza kadar endometriumda giderek artarlar. Menstrüasyondan hemen önce, endometriumun fonksiyonel tabakasındaki makrofajların sayısı, hemen hemen nötrofillere eşittir.

Endometrial lenfoid sistemin ayırt edici bir bileşimi ve aktivitesi vardır. in situ olarak aktive olan endometrial T hücreleri aktivasyonun karakteristik özelliği olan antijen sunumuna göre değerlendirilir; bu antijenler, MHC class II molekülü HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ ve VLA-1 içerir. CD3+ T hücreleri, insan endometriumunda saptanabilen lenfomyeloid hücrelerin sadece %1-2'sini temsil eder. Bunlar, bazal tabakada stromada ve intraepitelyal bölgelerde tek tek agregatlar içinde döngü boyunca bulunurlar. Bu hücrelerin sayısı menstürasyondan önce artar. Endometriumdaki CD4+ T helper lenfositlerin CD8+ sitotoksik T hücrelerine oranı,

periferik kandakinin tersidir. Son olarak, proliferatif faz sırasında çok azalmış sekretuar faz aktivitesi ile sitolitik aktiviteye sahiptir.

Lökositler, endometriumun hücresel kütlesinin %15-30'unu oluşturur¹⁷⁰. Progesterona yanıt olarak doğrudan veya dolaylı olarak üretilen karmaşık sitokin ağı, endometriuma lökosit göçünde rol oynar¹⁶⁹. Progesteron implantasyon için gereklidir. İmmünolojik toleransın oluşturulmasında doğrudan tutulum dahil olmak üzere, fetal allogreftin kontrollü invazyonunu denetleyen endometriumdaki karmaşık ve koordineli biyokimyasal etkileşimleri düzenler^{172,170}. Progesteron retinoik asit, TGFβ ve PPAR-γ'nın kolektif etkisi ile CD4 + lökosit farklılaşmasına etki eder. Endometriozis de dahil olmak üzere bazı jinekolojik bozukluklarda progesteron, retinoik asit ve PPAR-γ aktiviteleri bozulur ve endometrial fenotipte değişikliklere yol açar. Bu da infertiliteye ve erken gebelik kaybına katkıda bulunur^{173,171}. Normal endometrium stromal ve intraepitelyal bölgelerde lökositlere ev sahipliği yapar.^{168,169} Bu immünotoleranslı bir ortam ve başarılı bir implantasyon için gereklidir. Son zamanlardaki kanıtlar, maternal immün yanıtın endometrial reseptivitenin^{169,170} elde edilmesi için kritik olduğunu ve immün hücrelerin endometrial epitelyal reseptivite ve ilişkili gen ekspresyonunu doğrudan düzenleyebileceğini düşündürmektedir^{174,175}.

Th1 hücreler: Th1 hücrelerinin temel sitokini IFN-γ'dır ve üretimi doku spesifik transkripsiyon faktörü T-bet tarafından kontrol edilmektedir. Naif T hücrelerin Th1 hücre yönünde gelişiminden IFN-γ sorumludur¹⁷⁶. IFN-γ, antijen sunan hücrelerden IL-12 salınımını artırarak Th1 farklılaşmasını hızlandırmaktadır. Th1 hücreler; makrofajları, NK hücreleri ve CD8+ T lenfositleri aktifleştirerek hücre içi patojenlerle savaşmaktadır¹⁷⁷. IFN-γ; doğal immün sistem hücrelerinden salgılanır, sinyal iletili ve transkripsiyon aktivatörü 1'i (STAT1) aktifleştirerek T-bet'i düzenler ve Th1 farklılaşmasını güçlendirir. T-bet, T-box ailesinin bir üyesidir ve Th1 farklılaşması ve fonksiyonları ile ilişkili anahtar transkripsiyon faktörüdür. T-bet eksik T hücrelerinin, Th1 hücrelerine farklılaşmadığı bildirilmiştir¹⁷⁸.

Th1 hücreler bağışıklık hücrelerini infekte veya anormal hedefe saldırmaya yönlendiren sitokinlerin salgılanmasından sorumludur¹⁷⁷. Tekrarlayan gebelik kayıplarında ve tekrarlayan in vitro implantasyon başarısızlığı olan olgularda Th-1 sitokinlerinin düzeylerinin arttığı saptanmıştır. Th-1 hücreleri, hücre aracılı

inflamasyona neden olarak ve pro-inflamatuar sitokinler üreterek trofoblast büyümesini ve farklılaşmasını inhibe etmektedir¹⁷⁷.

Th2 hücreler: Th2 hücreler, hücre dışı parazitlere karşı immün cevapta kritik role sahiptir ve IL-4, IL-5 ve IL-13'ü üreterek etkisini göstermektedir. Paraziter enfeksiyonların giriş yeri olan deri, akciğer ve barsak epitelyal hücreleri ve doğal immün sistemin konak hücreleri parazit ürünlerini tanıyarak IL-4, IL-25 ve IL-33 dahil Th2 sitokinlerini üretmektedir^{179,180}. Bu sitokinler, bazofil ve dendritik hücreler gibi doğal immün sisteme ait hücreleri etkilemekte ve naif T hücrelerinin Th2 yönüne farklılaşmasını sağlamaktadır. İnsanlarda gebelik sırasında gebeliğin anne tarafından tanınmasının fertilize olmuş ovum tarafından gönderilen sinyaller aracılığı ile gerçekleştiği ve bunun da intrauterin Th2 hücrelerinin baskın olmasına yol açtığı düşünülmektedir¹⁸¹.

Uterin Naturel Killer Hücreleri: Granüler lenfosit olarak bilinen uterus NK hücresi, endometriumda bulunan lenfoid serinin bir üyesidir¹⁶⁸. Bunlar karakteristik olarak bilobule veya girintili çekirdeklere ve asidofilik granüller içeren soluk sitoplazmaya sahip yuvarlak hücrelerdir. Hücre yüzey antijenleri (CD3, CD16+ ve NCAM / CD56) NK hücrelerinin özel bir alt kümesidir. Bunlar, CD56, CD16 + fenotipe sahip olan kan NK hücrelerinden farklıdır.

Uterin NK hücreleri, perimenstrual endometriumda en bol bulunan lenfoid hücrelerdendir. Proliferatif faz endometriumunda çok az bulunurlar. Sekretuar fazda birikirler, bu sırada endometrial stromadaki hücrelerin %15-25'ini oluştururlar. Döngü boyunca uterus NK hücre sayısındaki dinamik değişikliklerin, steroid hormonlar tarafından kontrol edilen endometrial prolaktin üretimindeki değişikliklerle belirlendiği varsayılmıştır. Bu düşünce, bir immünomodülatör olan prolaktinin bilinen rollerine ve endometrial prolaktin seviyeleri ile NK hücreleri arasındaki korelasyona dayanmaktadır^{182,183}.

NK hücreleri, desidua lökosit popülasyonunun %70'ini oluşturur. Stromal hücrelerle olan yakın ilişkileri, desidualizasyonun başlatılmasında ve sürdürülmesinde önemli bir role sahip olduklarını göstermektedir. Nonfertil bir döngüde sekretuar faz sırasında biriken NK hücreleri, programlanmış hücre ölümüne uğrar.

IL-2 in vitro aktive edildiğinde, NK hücreleri, bazı sitotoksik proteinlerin salınması yoluyla malign hücreleri (ve bazı normalleri) öldürmek için yeterli hale gelir. Geç proliferatif fazda NK hücrelerinin, sitotoksik aktivite gösterdiği ve endometriumun enfeksiyona karşı korunmasında rol oynadığı düşünülmektedir. Hücreler ayrıca, ilk trimesterde desidua bolluğu nedeniyle implantasyon ve plasentasyon sırasında trofoblast invazyonunu modüle eder.

İn vitro çalışmalar sitokin ile aktive olan NK hücrelerinin fagositoz aktivitesini gösterse de, in vivo olarak trofoblast hücrelerinin NK tarafından yıkımı için çok az kanıt bulunmaktadır. NK hücrelerinin, trofoblastlar üzerine etkisi, koloni uyarıcı faktör-1 (CSF-1), IL-1, LIF ve interferon- γ dahil olmak üzere salgılanan sitokinleri içeren bir nonsitotoksik mekanizma yoluyla olmaktadır. Trofoblast hücrelerinin in vitro ve in vivo direnci, klasik olmayan ve nonpolimorfik majör MHC sınıf I antijeni olan HLA-G'yi eksprese etmesi ile açıklanabilir. Böylece NK öldürme aktivitesi de endometrial stromal hücreler tarafından baskılanır¹⁸³.

Doğuştan Lenfoid Hücreler: NK hücrelerine ek olarak, diğer nadir doğuştan lenfoid hücreler (ILC), son zamanlarda insan endometrium ve desidua dolaşımında incelenmiştir¹⁸³. Üç tip ILC tanımlanmıştır, ancak insan endometriumunda sadece tip-3 ILC tanımlanmıştır. Tip-3 ILC'nin, barsak immünitesi ve mukozal homeostazda rol oynadığı görünmektedir ve bu hücrelerin, endometrial inflamatuvar regülasyonda potansiyel rolleri olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, endometrial fizyoloji veya patolojide bu hücrelerin önemli rolü olduğuna dair net kanıtlar yoktur.

Gebelikte Th17/Treg Dengesi: T helper 17 (Th17) ve düzenleyici T (Treg) hücreleri, bağışıklığı oluşturan karmaşık sistemin parçalarıdır. Sağlıklı bağışıklık sistemi, sadece enfeksiyonu tanıyıp savaşmakla kalmaz aynı zamanda kendi doku antijenlerine ve zararsız organizmalara karşı bağışıklığı da düzenlemektedir. Bu, immün cevabı oluşturan hücreler ve molekül ağları arasında kurulan hassas bir dengeyi gerektirmektedir. Gebelik sırasında, bağışıklık sistemi bir ikilemle karşı karşıyadır. Bir taraftan anneyi enfeksiyona karşı koruması gerekmektedir. Diğer taraftan, semi-allojenik fetusu kabul etmesi gerekmektedir. Bu yabancı fetal antijenlere karşı spesifik toleransı garanti altına almak için gebelik süresince

meydana gelen inflamatuvar immün prosesin düzenlenmesini içermektedir¹⁸⁴. Bu düzenleme süreci, gebelikteki immün dengenin oluşmasından sorumlu farklı immün sistem hücreleri ve molekül ağlarını içermektedir. Örnek olarak Treg ve Th17 hücreleri dengeyi korumak için dinamik ve kompleks ağlar oluşturmaktadır. Bu hücreler, istenilen immün cevabın oluşması için diğer hücre tipleriyle etkileşime geçmektedir¹⁸⁴.

IL-12 ve IFN- γ ile uyarılmış naif T hücreleri Th1 hücrelerine farklılaşmaktadır. Bu hücreler IFN-gama ve TNF-alfa eksprese ederler ve intraselüler parazit temizlenmesi ve immün cevaptan sorumludurlar. IL-4 ile uyarılmış naif T hücreleri, Th2 hücrelerine farklılaşmaktadır. Th2 hücreleri, IL-4, IL-5, IL-6 ve IL-13'ü eksprese ederek hücre dışı parazit temizlenmesinden sorumludurlar. TGF- β ile uyarılmış naif T hücreleri, Treg hücrelere dönüşmektedir. Treg hücreler TGF- β ve IL-10'u eksprese eder ve immün tolerans ve gebelik başarısından sorumludurlar. TGF- β ve IL-6 ile uyarılmış naif T hücreleri Th17 hücrelerine farklılaşmaktadır. Th17 hücreler IL-17, IL-21 ve IL-22'yi ekspres eder ve otoimmünite ve gebelik kaybından sorumludur. IFN-gama ve IL4, naif T hücrelerinden Th17'ye farklılaşmayı engelleyebilir. IL-6 ve IL-12 sırasıyla Treg ve Th2 hücrelerini inhibe etmektedir¹⁸⁴.

4.1.2. Endometrial İmmün Hücrelerin Düzenlenmesi

Endometriumdaki lenfomiyeloid hücre serilerindeki değişiklikler, periferik dolaşımdan gelen hücreler ve intraendometrial proliferasyon sonucu ortaya çıkar. Dolaşımdan gelen hücrelerin ekstrasvazasyonu ve endometrium boyunca birikmesi için gerekli olan lökositleri endotele bağlayan hücreler arası adezyon moleküllerinin ekspresyonu; kemoatraktan sitokinler ve kemokinler ile yönlendirilir ¹⁸². Bu moleküller steroid hormonların etkisi ile menstrüel siklusa boyunca değişkenlik gösterir.

Birkaç kemokin ekspresyonu (fraktalkin (CX3CL1), RANTES (CCL5), IL-8, MCP-1 (CCL2), MCP-2 (CCL8) ve eotaksin (CCL11)) endometriumda gösterilmiştir. Kemokinler, lökositler üzerindeki reseptörlere bağlanır. Bu da endotelde ekstrasvazasyon, kemotaksi ve adezyona aracılık eden moleküllerin ortaya çıkışını indükler, böylece spesifik lökosit tiplerini spesifik endometrial kompartmanlara yönlendirir. ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1, E-selektin ve PECAM

dahil olmak üzere endometriumda eksprese edilen hücre adezyon molekülleri, lökosit ve trombosit birikiminin yerini belirler. ICAM-1, menstrüel fazdaki fonksiyonel tabakada bulunur. ICAM-2, vasküler endotel ile sınırlıdır ve döngü sırasında fazla değişiklik görülmez. VCAM-1 ve E-selektin, sekretuar fazdaki fonksiyonel tabakada bulunur. Platelet endotelyal hücre adezyon molekülü (PECAM) adet döneminde stromada bol miktarda bulunur.

Uterin NK hücresi proliferasyonu, progesteron etkisi altındaki endometriyal doku varlığında (CD56 + hücreleri in vitro proliferate olabildiği için) stromal faktörler tarafından uyarılabilir. LIF azalması; normal gebelik için gerekli olan ve farelerde tekrarlayan düşüklerden sorumlu olan Th1, Th2 oranındaki bozukluk ile ilişkilidir¹⁸². Maternal T hücreleri, paternal antijenlere ve trofoblastlara yanıt olarak LIF ekspresyonunu artırır. Azalmış yanıt, kötü reproduktif sonuçlar ile ilişkilidir¹⁸². Progesteron, gebelikte antiinflamatuvar bir immünmodülatördür. Progesteron, LIF ve trofoblast invazyonunu destekleyen diğer sitokinlerin salınımını indükler¹⁶⁸. LIF ekspresyonundaki bozukluklar, çoklu üreme patolojileri ile ilişkilidir¹⁸². Hem integrin hem de LIF'nin yokluğu, IVF'de azalmış gebelik başarısı ile ilişkilidir¹⁸⁵.

Kompleman Sistemi: İnsan fallop tüpü, endometrium ve servikal mukoza, kompleman sisteminin bileşenlerini eksprese eder¹⁸⁶. Kompleman 3 (C3) ve 4 (C4) bileşenlerinin aktivasyonu, inflamatuvar hücrelerin kemotaksisini indükler, fagositozu artırır ve hücre lizisine aracılık eder. Bu doğal bağışıklık sistemi, yabancı dokuları ve hücreleri hedeflerken, doku hasarını önlemek için sıkı bir şekilde düzenlenmelidir. Bu özellikle erken gebelik sırasında, implantasyon sürecinin kesintiye uğraması durumunda önemlidir.

Crry, aktive C3 ve C4'ün otolog hücrelerin yüzeyinde birikmesini kontrol eder. Kompleman sisteminin kontrolsüz aktivasyonunu yansıtan Crry'nin eksik olduğu farelerde kompleman birikimi ve plasenta inflamasyonu nedeniyle fetal ölüm görülmüştür.¹⁸⁶ Kompleman aktivasyonu antifosfolipid sendromu ile ilişkili gebelik kaybında önemli bir neden gibi görünmektedir ve heparin uygulaması ile önlenabilir. Bu gözlemler, kompleman sistemin kontrolünün, fetomaternal tolerans için gerekli olduğunu göstermektedir.

İntegrin ailesi üyeleri, kompleman aktivasyonunun kademesini engelleyen koruyucu proteinlerin bir parçasıdır, C3'ün düzenlenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir. DAF veya faktör H, C3b'yi sindirerek C3 aktivasyonunu sınırlandırmak için OPN'ye bağlanarak bu hücre yüzeyi reseptörleri (av3 integrin ve CD44 dahil) ile etkileşime girebilir. Av3 integrin, OPN ve DAF hepsi insan endometriumundaki implantasyon sırasında eşzamanlı olarak ortaya çıkar ve embriyonik bağlanma sırasında kompleman aktivasyonuna karşı birincil koruma görevi görebilir ve böylece maternal immünitinin erken gebeliği yok etmesini önleyebilir¹⁸⁶.



5. GEREÇ VE YÖNTEMLER

İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi Süleymaniye Kadın Hastalıkları ve Doğum ek binası İnfertilite polikliniğine infertilite nedeniyle Ocak 2014- Ocak 2018 tarihleri arasında başvuran ve infertilite tedavisi gören 2 ila 15 yıldır açıklanamayan infertilitesi olan, 24- 41 yaş arası, İVF tedavisi gören 150 kadın hasta retrospektif olarak sistem ve dosyalar üzerinden tarandı. Açıklanamayan infertilite tanımı en az 1 yıllık düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebe kalamamış ve yapılan temel infertilite değerlendirme testlerinde bir patoloji saptanmamış hastalar olarak kabul edildi. Açıklanamayan infertilitesi olan grup olarak yapılan temel infertilite değerlendirme testlerinde ovulasyonun normal olduğunu gösteren laboratuvar testleri, tubal pasajın ve endometrial kavitenin düzenli ve açık olduğunu gösteren histerosalpingografi ve normal sperm parametreleri olan erkek faktörü dışlanmış hastalardan seçildi. Hastaların demografik verileri, klinik ve laboratuvar bulguları incelendi. Hastaların İVF öncesi nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı, ortalama platelet hacmi retrospektif olarak değerlendirildi. Elde edilen laboratuvar bulguları ile İVF başarı oranları karşılaştırmalı olarak incelenmiştir.

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçülmüştür. Nicel bağımsız verilerin analizinde mann-whitney u test kullanılmıştır. Çalışmada 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir($p=0,05$). Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

6. BULGULAR

Açıklanamayan infertilitesi olan, yaşları ortalama 33.6 ± 4.4 olan, ortalama 5.7 ± 2.2 yıllık infertilite geçmişi olan 150 kadın hastanın laboratuvar bulguları Tablo 5.'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Hastaların demografik ve biyokimyasal verileri

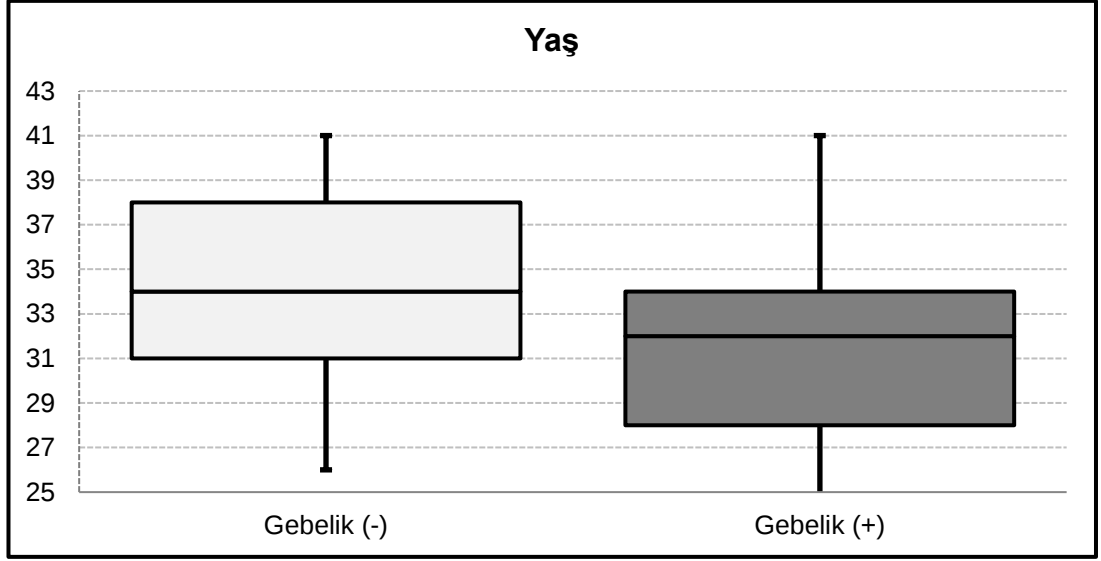
	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s.
Yaş	24.0 - 41.0	34.0	33.6 ± 4.4
İnfertilite Süresi	2.0 - 15.0	5.0	5.7 ± 2.2
Nötrofil (N) $\times 10^3$	1.9 14.0	4.3	4.5 ± 1.7
Platelet (P) $\times 10^3$	157.0 581.0	274.0	285.8 ± 68.8
Lenfosit (L) $\times 10^3$	1.0 5.1	2.2	2.3 ± 0.6
MCV	57.3 - 96.4	86.3	84.8 ± 6.9
MPV	7.4 - 13.2	10.3	10.3 ± 1.1
RDW	12.1 - 25.0	13.4	14.0 ± 1.7
N/L Oranı	1.0 - 10.1	1.9	2.1 ± 1.0
P/L Oranı	58.6 - 363.1	124.1	133.7 ± 45.4

Bu hastalardan 50'si İVF tedavisi sonucunda gebe kalmış olup 100'ünde tedavi başarısız sonuçlanmıştır. Gebelik olan grupta hastaların yaşları ve infertilite süresi gebelik olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşük bulunmuştur. (Tablo 6) (Grafik 1 ve 2)

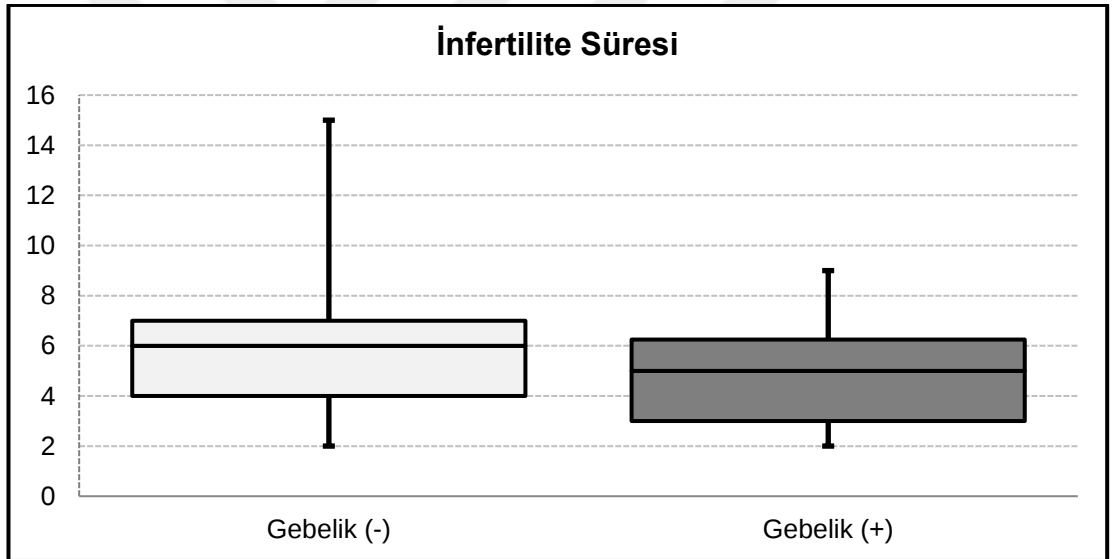
Tablo 6. İVF sonucunda gebe kalan ve kalmayan hastaların yaş ve infertilite sürelerinin karşılaştırmalı analizi

	Gebelik (-)		Gebelik (+)		p
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
Yaş	34.5 ± 4.1	34.0	31.7 ± 4.5	32.0	0.000 ^m
İnfertilite Süresi	6.0 ± 2.2	6.0	5.0 ± 2.0	5.0	0.007 ^m

^m Mann-whitney u test



Grafik.1. Hastaların yaşının başarılı İVF oranlarına etkisi



Grafik 2. Hastaların infertilite sürelerinin başarılı İVF oranlarına etkisi

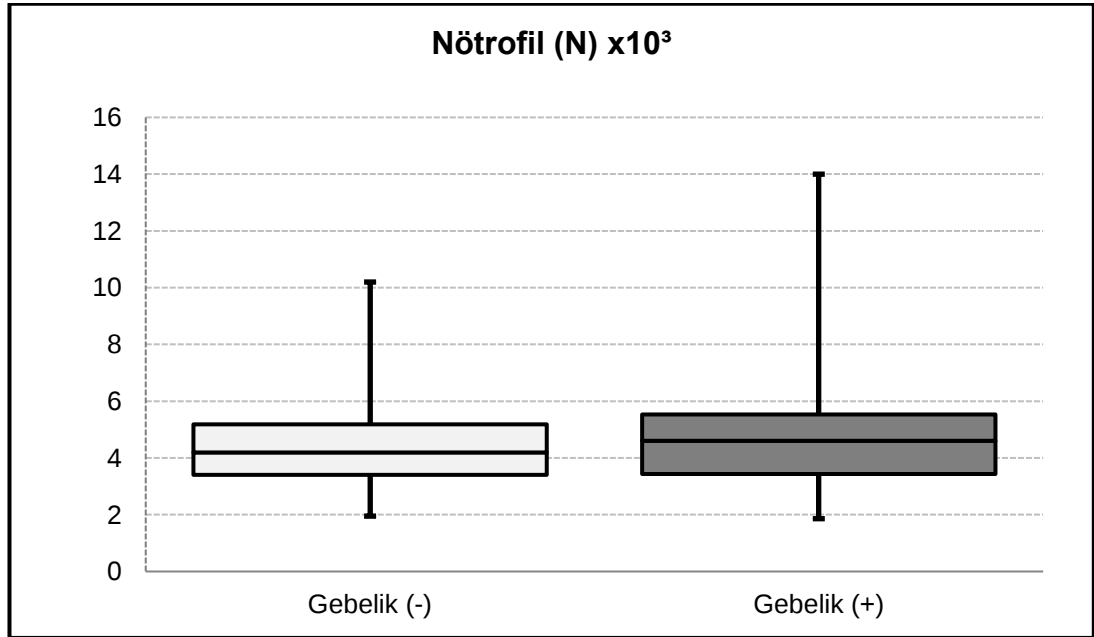
Gebelik olan grupta, nötrofil değeri (4.7 ± 2.0), platelet değeri (282.5 ± 64.5), lenfosit değeri (2.3 ± 0.6), MPV değeri (10.4 ± 1.2), MCV değeri (84.6 ± 7.6), RDW değeri (14.0 ± 1.5), N/L oranı (2.1 ± 0.9), P/L oranı (131.6 ± 38.3) bulunmuştur. Gebelik olmayan grupta nötrofil değeri (4.4 ± 1.5), platelet değeri (287.4 ± 71.2), lenfosit değeri (2.3 ± 0.6), MPV değeri (10.3 ± 1.1), MCV değeri (84.9 ± 6.5), RDW değeri (14.0 ± 1.8), N/L oranı (2.1 ± 1.1), P/L oranı (134.8 ± 48.7) bulunmuştur. Gebelik olan ve olmayan grupta nötrofil, platelet, lenfosit, MCV, RDW değerleri ve

N/L ve P/L oranları anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. İVF sonucu gebe kalan hastaların gebe kalmayanlara kıyasla nötrofil, NLR, PLR ve RDW değerlerinin ortalamaları benzer olup medyan değerleri hafif yüksek iken trombosit değerleri düşük, MCV, MPV oranları benzer bulundu. Bununla birlikte, farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Gebelik olan ve olmayan gruplar arasındaki inflamatuvar belirteçlerin karşılaştırılmasına ilişkin veriler Tablo 7’de sunulmuştur.

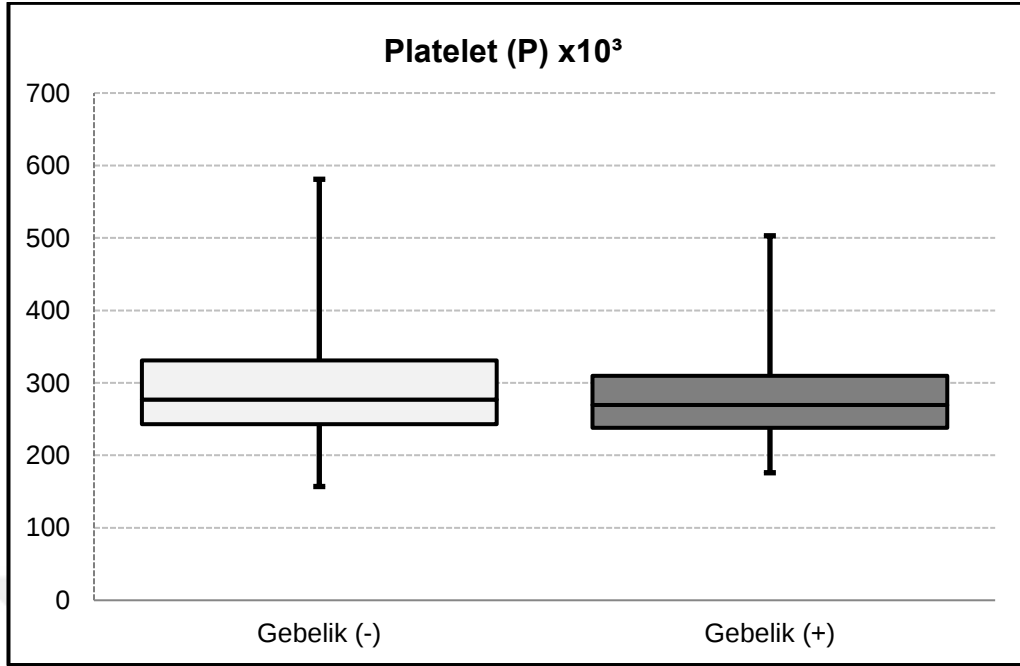
Tablo 7. Gebelik olan ve olmayan grupların kan parametrelerinin p değerleri

	Gebelik (-)		Gebelik (+)		p
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
Nötrofil (N) $\times 10^3$	4.4 ± 1.5	4.2	4.7 ± 2.0	4.6	0.448 ^m
Platelet (P) $\times 10^3$	287.4 ± 71.2	277.0	282.5 ± 64.5	269.5	0.566 ^m
Lenfosit (L) $\times 10^3$	2.3 ± 0.6	2.2	2.3 ± 0.6	2.2	0.989 ^m
MCV	84.9 ± 6.5	86.5	84.6 ± 7.6	86.1	0.903 ^m
MPV	10.3 ± 1.1	10.3	10.4 ± 1.2	10.2	0.763 ^m
RDW	14.0 ± 1.8	13.4	14.0 ± 1.5	13.5	0.876 ^m
N/L Oranı	2.1 ± 1.1	1.9	2.1 ± 0.9	2.0	0.456 ^m
P/L Oranı	134.8 ± 48.7	123.9	131.6 ± 38.3	124.7	0.886 ^m

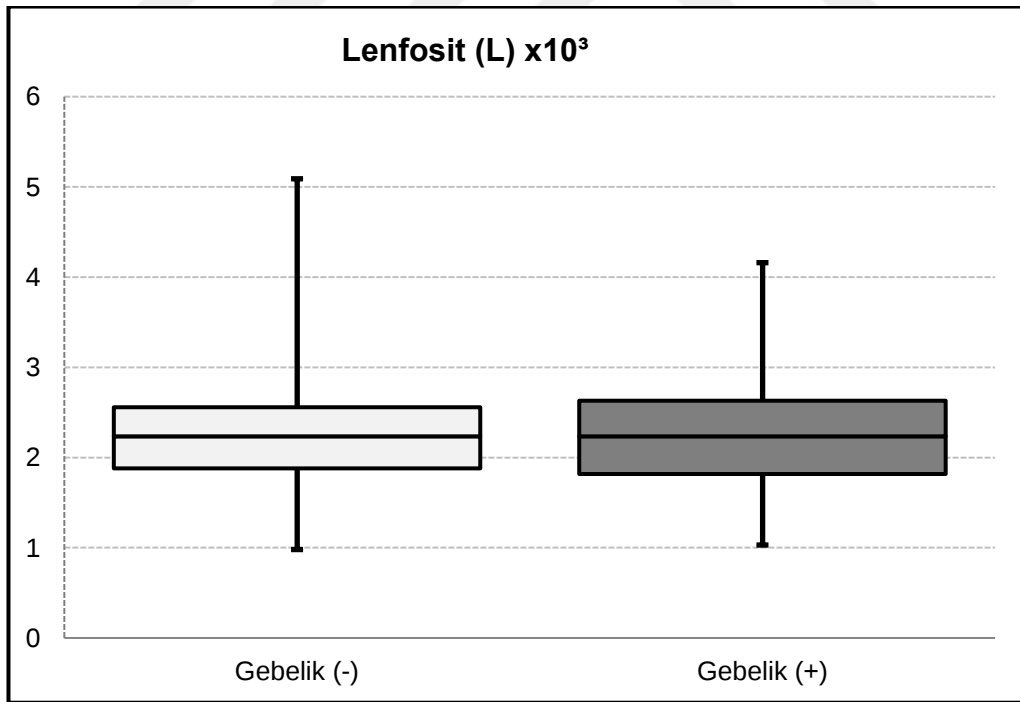
^m Mann-whitney u test



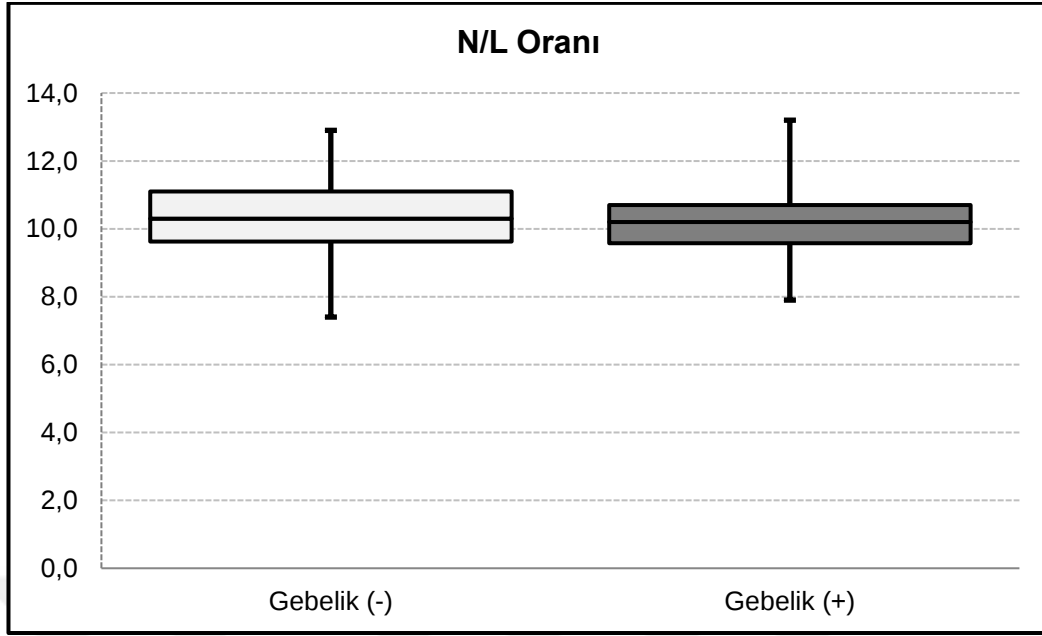
Grafik 3. Gebe olan ve olmayanların nötrofil değerleri



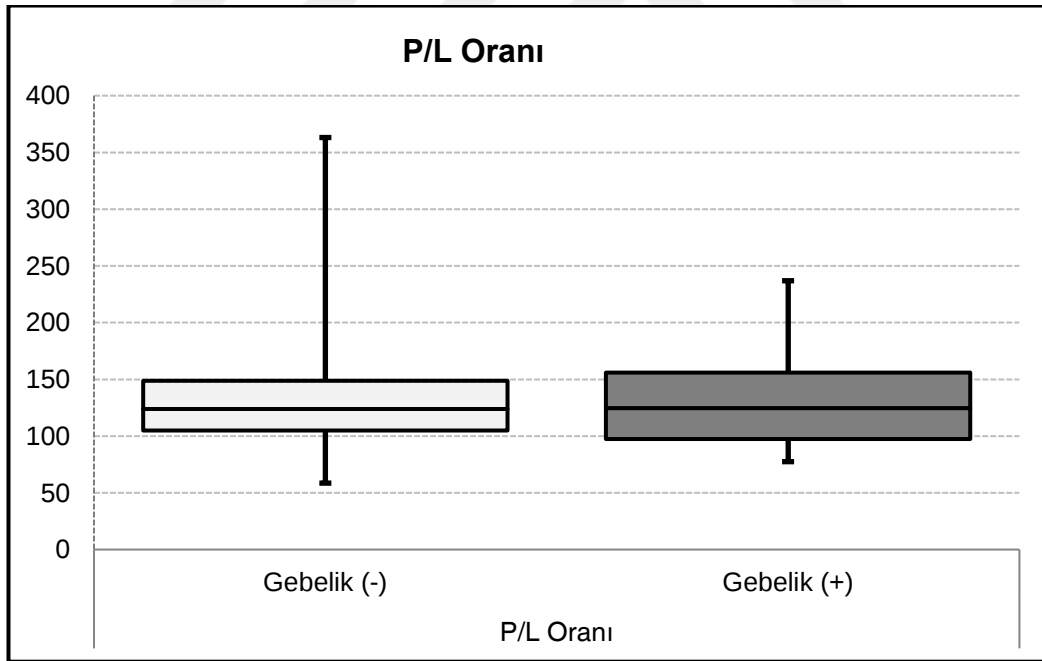
Grafik 4. Gebe olan ve olmayanların platelet değerleri



Grafik 5. Gebe olan ve olmayanların lenfosit değerleri



Grafik 6. Gebe olan ve olmayanların N/L oranları



Grafik 7. Gebe olan ve olmayanların P/L oranları

7. TARTIŞMA

Açıklanamayan infertilite, ovulasyon testleri, tubal açıklık ve uterin kavite uygunluğu ve semen analizi dahil olmak üzere standart araştırmaların sonuçlarının normal olduğu infertilite durumudur. Açıklanamayan infertilite tanısı koyabilmek için en kapsamlı değerlendirme neleri içermelidir hakkında net bir görüş birliği yoktur. Açıklanamayan infertil hastalarda inflamatuvar belirteçlere bağlı olarak infertilitenin etiyopatogenetik mekanizmalarında düşük dereceli kronik inflamasyon sıklıkla suçlanmaktadır^{7,8}. Çalışmalar, açıklanamayan infertiliteli kadınlarda, özellikle implantasyon aşamasında proinflamatuvar faktörler ile IVF başarı oranları arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir⁹. Nötrofiller, proinflamatuvar olarak sistemik ve lokal inflamatuvar yanıtta aktif rol alırlar. Aktivasyon ve göç fonksiyonları T-helper lenfositlerden salınan IL-17 tarafından tetiklenir. Endometriotik dokuda hangi tip nötrofillerin inflamasyon ile ilişkili olduğu net bilinmemektedir.

Bu çalışmada, IVF tedavisi gören açıklanamayan infertiliteli kadınlarda, nötrofil, lenfosit, NLR, PLR ve MPV gibi tam kan sayımındaki inflamasyon belirteçleri ve bu belirteçler ile IVF sonuçları arasındaki ilişki araştırıldı. İVF tedavisi ile gebe kalan ve kalamayan hastalar arasında trombosit, nötrofil, lenfosit, NLR, PLR ve MPV gibi tam kan sayımındaki inflamasyon belirteçleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı. İVF sonucu gebe kalan hastaların gebe kalmayanlara kıyasla nötrofil, NLR, PLR ve RDW medyan değerleri minimal yüksek iken trombosit, MCV, MPV oranları daha düşük bulundu. Ancak farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca çalışmamızda, subklinik enfeksiyonlar gibi tam kan sayımı parametrelerini etkileyen küçük örneklem büyüklüğü ve diğer faktörler, tam kan sayımı parametreleri arasındaki önemsiz farklılıkların nedenleri olabilir.

Literatürde, yapılan çalışmalarla gelişen kanıtlar infertilitenin düşük dereceli kronik inflamasyon ile ilişkili olduğunu desteklemektedir. NLR ve PLR'yi değerlendirmek sistemik inflamasyonu öngörebilir¹⁸⁷. WBC, NLR gibi bazı tam kan sayımı parametrelerinin inflamatuvar belirteçler olduğu düşünülmektedir^{10,11}. Son yıllarda, PLR ve MPV, kronik inflamasyonun belirteçleri olarak giderek daha fazla kullanılmaktadır^{11,12}. PLR'nin hem tromboz hem de inflamasyonun biyolojik bir belirteci olabileceği bulunmuştur¹³. Trombositlerin artmış proliferasyonunun devam

eden proinflatuar durumun bir sonucu olduğuna inanılmaktadır¹³. Ayrıca MPV, trombosit aktivasyonunun bir göstergesidir çünkü trombosit boyutu ve trombosit aktivasyonu arasında yakın bir ilişki vardır¹³. Bizim de çalışmamızda baktığımız markerlardan, istatistiksel olarak fark olmasa da, en büyük fark trombosit değerlerinde idi.

Çalışmamıza benzer olarak yapılan çalışmalarda, WBC ve lenfositler açısından UI ve fertil kontroller arasında, menstrüel siklusun 20 ve 24. günleri arasında plazmanın değerlendirilmesinde hiçbir farklılık saptamamıştır¹⁸⁸. Ancak çalışmalar, UI hastalarının plazmasında implantasyon penceresi (luteal faz) sırasında fertil kontrollere kıyasla artmış IFN-g ve IL-2 seviyeleri ile azalmış TGF-b seviyeleri bulmuştur⁷. Dahası, UI hastaları fertil bireylere kıyasla yüksek serum IL-2, IL-4, IL-6, IL-21, TNF-a ve IFN-g seviyelerini göstermiştir⁸.

Tam kan sayımı parametrelerinin IVF sonuçları üzerindeki rolünü ilgilendiren birkaç çalışma vardır. MPV değerlerinin klinik gebelik ve implantasyon oranı ile negatif korelasyon gösterdiği ve PKOS'lu hastalarda PLR düzeylerinin düşüklerle pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir¹³. UI'de implantasyon başarısızlığı ve abortusun birincil mekanizmalarından birinin endometriyumun reseptivitesinde azalma olduğuna inanılmaktadır ve çalışmalar UI kadınlarında implantasyon başarısızlığında immün faktörlerin rolünü vurgulamaktadır¹⁸⁹. Yüksek trombosit sayısı, artmış PLR ve azalmış lenfosit sayılarının hem tromboz hem de inflamasyon açısından risk faktörü olduğu öne sürülmüştür^{11,13}. Trombositlerin artmış proliferasyonunun devam eden proinflatuar durumun bir sonucu olduğuna inanılmaktadır¹³. Artmış PLR, tromboz riski ve inflamasyon implantasyonu olumsuz etkileyebilir. Enflamasyon, endotelial disfonksiyonun temel özelliğidir¹⁰.

Endotelial disfonksiyon ve artmış PLR, spiral arteriollerin trombozuna yol açan artmış hemostatik fonksiyonlara katkıda bulunabilir^{190,191}. Trombosit aktivasyonunun arteriyel oklüzyonun etiyopatogenezinde merkezi bir rol oynadığı ve artmış tromboksan A2 düzeyleri ile sonuçlanan endotel hasarına neden olabileceği öne sürülmüştür¹³. Bu nedenle, PLR ve embriyo implantasyonu arasındaki negatif ilişki, spiral arteriollerin trombozu ile açıklanabilir.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın ana kısıtlılığı örneklem büyüklüğünün küçük olmasıdır. Bir başka sınırlama ise retrospektif olması ve tek merkezden veri kullanımıdır. Bunlar sonuçların genel popülasyona yansımaları ve uygulanmasını sınırlar. Fertilizasyon ile yakından ilişkili olan oosit kalitesinin değerlendirilememesi de bir başka sınırlamadır. Tüm hastalar, gebe kalan ve gebe kalamayan olarak ayırt edilmeksizin tek bir grup olarak ele alındığında tüm parametrelerin normal laboratuvar değerlerinden belirgin bir sapma içermediği görülmektedir. IVF, laboratuvar koşulları gibi birçok faktörden etkilenebilen suprafizyolojik bir durumdur. Bu kısıtlamalara rağmen, bu çalışma açıklanamayan infertilitesi olan kadınlarda tam kan sayımındaki inflamasyon belirteçleri ve IVF başarısı arasındaki ilişkiyi değerlendiren nadir çalışmalardan biridir. MPV, NLR ve PLR değerlerinin rutin olarak kullanımı için homojen popülasyonlarda, hücresel ve moleküler düzeyde şiddetli inflamasyonu kanıtlanmış olan hastalarda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, verilerimiz inflamasyon markerlarının açıklanamayan infertiliteli kadınlarda IVF sonuçları üzerinde bir etkisi olabileceğini düşündürmemektedir. Açıklanamayan infertil hastalarda sistemik inflamasyonun IVF başarısı üzerindeki etkisini aydınlatmak için daha büyük popülasyonla prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

1. Kumari P, Jaiswar SP, Shankhwar P, Deo S, Ahmad K, Iqbal B, et al. Leptin as a predictive marker in unexplained infertility in north indian population. *J Clin Diagn Res* 2017;11:QC28e31.
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Effectiveness and treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril* 2006;86: 111e4.
3. Blacker CM, Ginsburg KA, Leach RE, Randolph J, Moghissi KS. Unexplained infertility: evaluation of the luteal phase; results of the National Center for Infertility Research at Michigan. *Fertil Steril* 1997;67:437e42.
4. Vitek WS, Galarraga O, Klatsky PC, Robins JC, Carson SA, Blazar AS. Management of the first in vitro fertilization cycle for unexplained infertility: a costeffectiveness analysis of split in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2013;100:1381e8.
5. Repaci A, Gambineri A, Pasquali R. The role of low-grade inflammation in the polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2011;335:30e41.
6. Orio Jr F, Palomba S, Cascella T, Di Biase S, Manguso F, Tauchmanova L, et al. The increase of leukocytes as a new putative marker of low-grade chronic inflammation and early cardiovascular risk in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2e5.
7. Letterio JJ, Roberts AB. Regulation of immune responses by TGF-beta. *Annu Rev Immunol* 1998;16:137e61.
8. An LF, Zhang XH, Sun XT, Zhao LH, Li S, Wang WH. Unexplained infertility patients have increased serum IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-21, TNFalpha, IFNgamma and increased Tfh/CD4 T cell ratio: increased Tfh and IL-21 strongly correlate with presence of autoantibodies. *Immunol Invest* 2015;44: 164e73.
9. Ozkan ZS, Deveci D, Kumbak B, Simsek M, Ilhan F, Sekercioglu S, et al. What is the impact of Th1/Th2 ratio, SOCS3, IL17, and IL35 levels in unexplained infertility? *J Reprod Immunol* 2014;103:53e8.

10. Hoffman M, Blum A, Baruch R, Kaplan E, Benjamin M. Leukocytes and coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2004;172:1e6.
11. Balta S, Celik T, Mikhailidis DP, Ozturk C, Demirkol S, Aparci M, et al. The relation between atherosclerosis and the neutrophil-lymphocyte ratio. *Clin Appl Thromb Hemost* 2016;22:405e11.
12. Balta S, Ozturk C. The platelet-lymphocyte ratio: a simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events. *Platelets* 2015;26:680e1.
13. Cakiroglu Y, Vural F, Vural B. The inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: association with obesity and IVF outcomes. *J Endocrinol Invest* 2016;39:899e907.
14. Speroff L, Fritz MA, İnfertilite. İç: Erk A, Günalp S, editörler; Klinik Jinekolojik Endokrinoloji Ve İnfertilite. Ankara-İstanbul: Güneş Tıp Kitapevleri; 2007.s.1013-1274.
15. Ayhan, Durukan, Günalp, Gürkan, Önderoğlu, Yaralı, Yüce. İnfertilite. İç: Ayhan ve ark. editörler; Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 2.basım. Ankara-İstanbul: Güneş Tıp Kitapevleri; 2008.s.1453-1753.
16. Pfeifer S, Goldberg J, Lobo R, Thomas M, Widra E, Licht M, Collins J, Cedars M, Vernon M, Davis O, Gracia C, Catherino W, Thornton K, Rebar R, La Barbera A. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2008; 89(6):1603.
17. Mohammad Ebrahim Parsanezhad, Bahia Namavar Jahromi, Najaf Zare, Pegah Keramati, Azadeh Khalili, Maryam Parsa-Nezhad. Epidemiology and etiology of infertility in Iran, systematic review and meta-analysis. *J Womens Health Issues Care*.2017;2:6.
18. Abma, 1997; practice committee of the american society for reproductive medicine, 2006
19. Bhattacharya S, Porter M, Amalraj E, Templeton A, Hamilton M, Lee AJ, Kurinczuk JJ. The epidemiology of infertility in the North East of Scotland. *Hum Reprod*. 2009;24(12):3096. Epub 2009 Aug 14.

20. Bernard Jegou, Charles Pineau, Jorna Toppari. Spermatogenesis in vitro in mammals. In Assisted Reproductive Technology. Jonge CD, Barrat CLR, eds. ,Cambridge University Pres: Cambridge. 2002;3-25.
21. World Health Organization: WHO manual for the standarized investigation and diagnosis of the infertile couple. P:7, Cambridge University Pres 1993, Cambridge.
22. Anthony V Hirsh. The investigation and therapeutic options for infertile men presenting in assisted reproduction: the Bourn Hall quide the clinical and laboratory practice. Second ed, Brinsden PR, ED. New York: Parthenon Publishing. 1999; 27-52.
23. Acosta A, Khalifa E, Oehninger S. Pure human follicle stimulating hormone has a role in the treatment of severe male infertility by assisted reproduction. Norfolk's total experil 1992.
24. Rev Obstet Gynecol. Spring 2008; 1(2): 69–76.
25. Miller JH, Weinberg RK, Canino NL, Klein NA, Solues MR. The pattern of infertility diagnoses in women of advanced reproductive age. Am J Obstet Gynecol 1999;181(4):952-7.
26. Malcolm CE, Cumming DC. Does anovulation exist in eumenorrheic women? Obstet Gynecol. 2003; 102:317–318.
27. https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=OBGYN%2F79628&source=history_widget
28. https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=OBGYN%2F69734&topicKey=OBGYN%2F5408&source=see_link
29. Hoff JD, Quigley ME, Yen SS. Hormonal dynamics at midcycle: a reevaluation. J Clin Endocrinol Metab 1983;57(4):792-6.
30. Berek JS. Infertility. In: JS Berek, editör. Berek and Novak's Gynecology, 14th ed., Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.2007. p. 1185–1275.
31. Ecochard R, Marret H, Rabilloud M, Bradai R, Boehringer H, Girotto S, Barbato M. Sensitivity and specificity of ultrasound indices of ovulation in spontaneous cycles. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000;91(1):59-64.

32. Karayalcin R, Ozcan S, Moraloglu O, Ozyer S, Mollamahmutoglu L, Batioglu S, Results of 2500 office-based diagnostic hysteroscopies before IVF, *Reprod Biomed Online* 20:689, 2010.
33. Bukman A, Heineman MJ, Ovarian reserve testing and the use of prognostic models in patients with subfertility, *Hum Reprod Update* 7:581, 2001.
34. Barroso G, Oehninger S, Monzo A, Kolm P, Gibbons WE, Muasher SJ, High FSH:LH ratio and low LH levels in basal cycle day 3: impact on follicular development and IVF outcome, *J Assist Reprod Genet* 18:499, 2001.
35. Hazout A, Bouchard P, Seifer DB, Aussage P, Junca AM, CohenBacrie P, Serum antimullerian hormone/mullerian-inhibiting substance appears to be a more discriminatory marker of assisted reproductive technology outcome than folliclestimulating hormone, inhibin B, or estradiol, *Fertil Steril* 82:1323, 2004.
36. Eldar-Geva T, Ben-Chetrit A, Spitz IM, Rabinowitz R, Markowitz E, Mimoni T, Gal M, Zylber-Haran E, Margalioth EJ, Dynamic assays of inhibin B, anti-Mullerian hormone and estradiol following FSH stimulation and ovarian ultrasonography as predictors of IVF outcome, *Hum Reprod* 20:3178, 2005.
37. Evers JL, Slaats P, Land JA, Dumoulin JC, Dunselman GA, Elevated levels of basal estradiol-17beta predict poor response in patients with normal basal levels of follicle-stimulating hormone undergoing in vitro fertilization, *Fertil Steril* 69:1010, 1998.
38. Licciardi FL, Liu HC, Rosenwaks Z, Day 3 estradiol serum concentrations as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization, *Fertil Steril* 64:991, 1995.
39. Muttukrishna S, McGarrigle H, Wakim R, Khadum I, Ranieri DM, Serhal P, Antral follicle count, anti-mullerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology?, *Br J Obstet Gynaecol* 112:1384, 2005.
40. Weenen C, Laven JS, Von Bergh AR, Cranfield M, Groome NP, Visser JA, Kramer P, Fauser BC, Themmen AP, Anti-Mullerian hormone expression

- pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment, *Mol Hum Reprod* 10:77, 2004
41. Sowers MR, Eyvazzadeh AD, McConnell D, Yosef M, Jannausch ML, Zhang D, Harlow S, Randolph JF Jr, Anti-mullerian hormone and inhibin B in the definition of ovarian aging and the menopause transition, *J Clin Endocrinol Metab* 93:3478, 2008.
 42. Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, te Velde ER, Broekmans FJ, The clomiphene citrate challenge test for the prediction of poor ovarian response and nonpregnancy in patients undergoing in vitro fertilization: a systematic review, *Fertil Steril* 86:807, 2006.
 43. Kahraman S, Yakın K. Ovülasyon indüksiyonu. İstanbul Memorial Hastanesi Yardımcı Üreme Teknikleri ve Reprodüktif Endokrinoloji Merkezi, 2000.
 44. S. Kupesic and A. Kurjak; Predictors of IVF outcome by three-dimensional ultrasound; *Hum. Reprod.* (2002) 17 (4): 950-955.
 45. Popovic-Todorovic B, Loft A, Lindhard A, et al. A prospective study of predictive factors of ovarian response in 'standart' IVF/ICSI patients treated with recombinant FSH. A suggestion for a recombinant FSH dosage normogram. *Human Reproduction* 2003; 18(4): 781-787.
 46. Hassa H. İnfertil Olgulara Klinik Yaklaşım Ve IVF Laboratuvar Uygulamaları. Eskişehir: Osmangazi Üniversitesi Basımevi;2003.
 47. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.*1935;29:181-91.
 48. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.*2004;19(1):41-7.
 49. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group.Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.*2004;81(1):19-25.
 50. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, Welt CK, Endocrine Society *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):4565. Epub 2013 Oct 22.

51. Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Fertil Steril. 2015;103(4):e27.
52. Committee opinion: role of tubal surgery in the era of assisted reproductive technology. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Fertil Steril. 2012;97(3):539.
53. Blacker CM, Diamond MP. Pelvic adhesions and infertility. In: Infertility: A comprehensive text. Seibel MM (ed). 2. Baskı, Appleton & Lange, Connecticut, ABD, 1997;655-68.
54. The American Fertility Society. The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, müllerian anomalies and intrauterine adhesions. Fertil Steril. 1988;49(6):944-55.
55. Awonuga AO, Fletcher NM, Saed GM, Diamond MP. Postoperative adhesion development following cesarean and open intra-abdominal gynecological operations: a review. Reprod Sci. 2011;18(12):1166-85.
56. Alasiri SA, Ghahremani M, McComb PF. Cornual polyps of the fallopian tube are associated with endometriosis and anovulation. Obstet Gynecol Int. 2012;56:1306.
57. Mansour R, Aboulghar M, Serour GI. Controversies in the surgical management of hydrosalpinx. Curr Opin Obstet Gynecol. 2000;12(4):297-301.
58. Camus E, Poncelet C, Goffinet F. Pregnancy rates after in-vitro fertilization in cases of tubal infertility with and without hydrosalpinx; a meta-analysis of published comparative studies. Hum Reprod. 1999;14(5):1243-9.
59. Zeyneloğlu HB, Arici A, Olive DL. Adverse effects of hydrosalpinx on pregnancy rates after in vitro fertilization-embryo transfer. Fertil Steril. 1998;70(3):492-9.
60. Eggert-Kruse, Reimann-Andersen J, Rohr G, Pohl S, Tilgen W, Runnebaum B. Clinical relevance of sperm morphology assessment using strict criteria and relationship with sperm-mucus interaction in vivo and in vitro. Fertil Steril. 1995;63(3):612-24.

61. Chretien, F.C. Involvement of the glycoproteic meshwork of cervical mucus in the mechanism of sperm orientation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003;82(5):449-61.
62. Homer HA, Li TC, Cooke ID, The septate uterus: a review of management and reproductive outcome, *Fertil Steril* 73:1, 2000.
63. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P, Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results, *Hum Reprod Update* 7:161, 2001.
64. Ezzati M, Norian JM, Segars JH, Management of uterine fibroids in the patient pursuing assisted reproductive technologies, *Womens Health (Lond Engl)* 5:413, 2009.
65. Benecke C, Kruger TF, Siebert TI, Van der Merwe JP, Steyn DW, Effect of fibroids on fertility in patients undergoing assisted reproduction. A structured literature review, *Gynecol Obstet Invest* 59:225, 2005.
66. Somigliana E, Vercellini P, Daguati R, Pasin R, De Giorgi O, Crosignani PG, Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence, *Hum Reprod Update* 13:465, 2007.
67. Afifi K, Anand S, Nallapeta S, Gelbaya TA, Management of endometrial polyps in subfertile women: a systematic review, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 151:117, 2010
68. Lieng M, Istre O, Qvigstad E, Treatment of endometrial polyps: a systematic review, *Acta Obstet Gynecol Scand* 89:992, 2010
69. Fibroids and infertility: a systematic review of the evidence. *Pritts EA Obstet Gynecol Surv.* 2001;56(8):483.
70. Jabbour HN, Kelly RW, Fraser HM, Critchley HOD. Endocrine regulation of menstruation. *Endocr Rev.*2006;27:17-46.
71. Ross MH and Pawlina W. *Histology: A Text and Atlas.* 7th Ed., LWW, 2015; 848-849.
72. Hill JA. Maternal-embryonic cross-talk. *An N Y Acad Sci* 2001; 943:17-25.
73. Ross MH, Kaye GI, Pawlina W. *Female Reproductive System. Histology a Text and Atlas with Cell and Molecular Biology,* Fourth Ed. Baltimore: Williams&Wilkins. 2003;743-63.

74. Maugey-Laulom B, Commenges-Ducos M, Jullien V, Papaxanthos-Roche A, Scotet V, Commenges D, Endometrial vascularity and ongoing pregnancy after IVF. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio.* 2002;104:137-43.
75. Cakmak H, Taylor HS. Implantation failure: molecular mechanisms and clinical treatment. *Hum Reprod Update.* 2011; 17(2): 242-253.
76. Haouzi D, Mahmoud K, Fourar M, Bendhaou K, Dechaud H, De Vos J, Rème T, Dewailly D, Hamamah S. Identification of new biomarkers of human endometrial receptivity in the natural cycle. *Hum Reprod.* 2009;24(1):198-205.
77. Mehran Dorostghoal, Hamid-o-allah Ghaffari, Farideh Moramezi, Narjes Keikhah. *Royan Institute International Journal of Fertility and Sterility.* 2018;12(1):37-42.
78. Vermeirsch H, Van Den Broeck W, Coryn M, Simoens P. Immunolocalization of sex steroid hormone receptors in the canine uterine tube and their relation to sex steroid hormone concentrations. *Reprod Fertil Dev.* 2002; 14(3-4): 241-250.
79. Gregory CW, Wilson EM, 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(6): 2960-2966.
80. Igarashi TM, Bruner-Tran KL, Yeaman GR, Lessey BA, Edwards DP, Eisenberg E, et al. Osteen KG. Reduced expression of progesterone receptor-B in the endometrium of women with endometriosis and in cocultures of endometrial cells exposed to 2,3,7,8- tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fertil Steril.* 2005; 84(1): 67-74.
81. Pellegrini C, Gori I, Achtari C, Hornung D, Chardonens E, Wunder D, et al. The expression of estrogen receptors as well as GREB1, c-MYC, and Cyclin D1, estrogenregulated genes implicated in proliferation, is increased in peritoneal endometriosis. *Fertil Steril.* 2012; 98(5): 1200-1208
82. Critchley HO, Tong S, Cameron ST, Drudy TA, Kelly RW, Baird DT. Regulation of bcl-2 gene family members in human endometrium by antiprogesterin administration in vivo. *J Reprod Fertil.* 1999;115(2): 389-395.

83. Fritz MA, Lessey BA. Defective luteal function. Estrogens and progestogens in clinical practice. 1st ed. London: Churchill Livingstone.1998; 437-453
84. J.Y. Lee, M. Lee, S.K. Lee Role of endometrial immune cells in implantation Clin. Exp. Reprod. Med.2011;38:119–125.
85. Duvan C, Şatıroğlu H, Berker B, Çetinkaya E, Kahraman K. Yardımla üreme tekniklerinde implantasyon ve gebelik oranlarını etkileyen faktörler.Türkiye Klinikleri Jinekoloj Obst. 2003;13:466-475.
86. F. Dominguez, M. Yanez-Mo, F. Sanchez-Madrid, C. Simon Embryonic implantation and leukocyte transendothelial migration: different processes with similar players? FASEB J. 2005;19 :1056–1060.
87. M.S. van Mourik, C.J. Heijnen, N.S. Macklon Embryonic implantation: cytokines, adhesion molecules, and immune cells in establishing an implantation environment J. Leukoc. Biol. 2009;85:4–19.
88. Huang HY. The cytokine network during embryo implantation. Chang Gung Med J. 2006;29:25–36.
89. Miyazaki, H. Tsuda, M. Sakai, S. Hori, Y. Sasaki, T. Futatani, et al. Predominance of Th2-promoting dendritic cells in early human pregnancy decidua J. Leukoc. Biol. 2003;74:514–522.
90. Dimitriadis E, Stoikos C, Stafford-Bell M, Clark I, Paiva P, Kovacs G, Salamonsen LA. Interleukin-11, IL-11 receptoralpha and leukemia inhibitory factor are dysregulated in endometrium of infertile women with endometriosis during the implantation window. J Reprod Immunol. 2006;69:53–64.
91. Kızılay G, Çakmak H, Arıcı A. Endometriosis ve implantasyon. Trakya Univ Tıp Fak Derg. 2007;24:90-7.
92. McQueen DB, Perfetto CO, Hazard FK, Lathi RB. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss. Fertil Steril. 2015;104:927-931.
93. Kitaya K, Yasuo T. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis. Am J Reprod Immunol. 2011;66:410-415.

94. Tortorella C, Piazzolla G, Matteo M, et al. Interleukin-6, interleukin-1 β , and tumor necrosis factor α in menstrual effluents as biomarkers of chronic endometritis. *Fertil Steril*. 2014;101:242-247.
95. Adegboyega PA, Pei Y, McLarty J. Relationship between eosinophils and chronic endometritis. *Hum Pathol*. 2010;41:33-37.
96. Kitaya K, Yasuo T. Inter-observer and intra-observer variability in immunohistochemical detection of endometrial stromal plasmacytes in chronic endometritis. *Exp Ther Med*. 2013;5:485-488.
97. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod*. 2015;30:323-330.
98. Polyzos NP, Tzioras S, Mauri D, Tsappi M, Cortinovis I, Tsali L, Casazza G. Treatment of unexplained infertility with aromatase inhibitors or clomiphene citrate: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv*. 2008;63:472-479.
99. Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, Cedars MI, Falk RJ, Peterson EP, Steinkampf MP. Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril*. 1998;70:207-213
100. Coulam CB, Acacio B. Does immunotherapy for treatment of reproductive failure enhance live births? *Am J Reprod Immunol*. 2012;67:296-304.
101. Collins JA, Crosignani PG. Unexplained infertility: a review of diagnosis, prognosis, treatment efficacy and management. *Int J Gynaecol Obstet* 1992; 39:267.
102. Guzick DS, Grefenstette I, Baffone K, et al. Infertility evaluation in fertile women: a model for assessing the efficacy of infertility testing. *Hum Reprod* 1994; 9:2306.
103. Moghissi KS, Wallach EE. Unexplained infertility. *Fertil Steril* 1983; 39:5.
104. Practice Committee of tAmerican Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2008; 90:S60.

105. Blacker CM, Ginsburg KA, Leach RE, et al. Unexplained infertility: evaluation of the luteal phase; results of the National Center for Infertility Research at Michigan. Fertil Steril 1997; 67:437.
106. Leach RE, Moghissi KS, Randolph JF, et al. Intensive hormone monitoring in women with unexplained infertility: evidence for subtle abnormalities suggestive of diminished ovarian reserve. Fertil Steril 1997; 68:413.
107. Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, et al. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. N Engl J Med 1999; 340:177.
108. Pandian Z, Bhattacharya S, Vale L, Templeton A. In vitro fertilisation for unexplained subfertility. Cochrane Database Syst Rev 2005; :CD003357.
109. Lessey BA. Assessment of endometrial receptivity. Fertil Steril 2011; 96:522.
110. Hull MG. Effectiveness of infertility treatments: choice and comparative analysis. Int J Gynaecol Obstet 1994; 47:99.
111. Smith JF, Eisenberg ML, Millstein SG, et al. Fertility treatments and outcomes among couples seeking fertility care: data from a prospective fertility cohort in the United States. Fertil Steril 2011; 95:79.
112. Farquhar CM, Liu E, Armstrong S, et al. Intrauterine insemination with ovarian stimulation versus expectant management for unexplained infertility (TUI): a pragmatic, open-label, randomised, controlled, two-centre trial. Lancet 2018; 391:441.
113. SART clinic summary report 2013
https://www.sartcorsonline.com/rptCSR_PublicMultYear.aspx?ClinicPKID=0.
114. Evers JL. Female subfertility. Lancet 2002; 360:151.
115. van Eekelen R, Tjon-Kon-Fat RI, Bossuyt PMM, et al. Natural conception rates in couples with unexplained or mild male subfertility scheduled for fertility treatment: a secondary analysis of a randomized controlled trial. Hum Reprod 2018; 33:919.

116. Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ, et al. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. Br Med J (Clin Res Ed) 1985; 291:1693.
117. Steures P, van der Steeg JW, Hompes PG, et al. Intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation versus expectant management for couples with unexplained subfertility and an intermediate prognosis: a randomised clinical trial. Lancet 2006; 368:216.
118. Custers IM, van Rumste MM, van der Steeg JW, et al. Long-term outcome in couples with unexplained subfertility and an intermediate prognosis initially randomized between expectant management and immediate treatment. Hum Reprod 2012; 27:444.
119. Barbieri RL. The initial fertility consultation: recommendations concerning cigarette smoking, body mass index, and alcohol and caffeine consumption. Am J Obstet Gynecol 2001; 185:1168.
120. Merrill Dow Pharmaceuticals. Product information bulletin. Cincinnati Ohio 1972.
121. Diamond MP, Legro RS, Coutifaris C, et al. Letrozole, Gonadotropin, or Clomiphene for Unexplained Infertility. N Engl J Med 2015; 373:1230.
122. Liu A, Zheng C, Lang J, Chen W. Letrozole versus clomiphene citrate for unexplained infertility: a systematic review and meta-analysis. J Obstet Gynaecol Res 2014; 40:1205.
123. ACOG Committee Opinion No. 738: Aromatase Inhibitors in Gynecologic Practice. Obstet Gynecol 2018; 131:e194.
124. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Multiple gestation associated with infertility therapy: an American Society for Reproductive Medicine Practice Committee opinion. Fertil Steril 2012; 97:825.
125. Kansal-Kalra S, Milad MP, Grobman WA. In vitro fertilization (IVF) versus gonadotropins followed by IVF as treatment for primary infertility: a cost-based decision analysis. Fertil Steril 2005; 84:600.
126. Pandian Z, Gibreel A, Bhattacharya S. In vitro fertilisation for unexplained subfertility. Cochrane Database Syst Rev 2012;

127. Goldman MB, Thornton KL, Ryley D, et al. A randomized clinical trial to determine optimal infertility treatment in older couples: the Forty and Over Treatment Trial (FORT-T). *Fertil Steril* 2014; 101:1574.
128. Moghissi K. Infertility Evaluation-targeting the work up and management. *Women's Health in primary care* Mar 2002; 5(3): 155-167
129. Chavez DJ. Cellular aspects of implantation. in van Blerkam, Motta PJ *Ultrastructure of Reproduction*. The Hague, martinus Nijhoff 1984;247– 259.
130. Dunn CL, Kelly RW, Critchley HO. Decidualization of the human endometrial stromal cell: an enigmatic transformation. *Reprod Biomed Online* 2003; 7: 151–161.
131. Paria BC, Das SK, Dey SK. Deciphering the cross-talk of implantation: advances and challenges. *Science* 2002; 296:2185–2188.
132. Critchley HO. Decidualization of the human endometrial stromal cell: an enigmatic transformation. *Reprod Biomed Online* 2003; 7: 151–161.
133. Akbas GE. HOXC and HOXD gene expression in human endometrium: lack of redundancy with HOXA paralogs. *Biol Reprod* 2004; 70: 39–45.
134. Dey SK Implantation. In: Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z, eds. *Reproductive endocrinology, surgery and technology*. 1996 New York: Lippincott-Raven; 421–434.
135. Popovici RM, Giudice LC. Discovery of new inducible genes in in vitro decidualized human endometrial stromal cells using microarray technology. *Endocrinology* 2000; 141:3510–3513.
136. Giudice L. Microarray expression profiling reveals candidate genes for human uterine receptivity. *Am J Pharmacogenomics* 2004; 4: 299-312.
137. Thellin O, Coumans B, Zorzi W, et al. Tolerance to The foeto-placental „graft”: ten ways to support a child for nine months. *Curr. Opin. Immunol.* 2000;12: 731-737.
138. Sarzotti M, Robbins DS, Hoffman PM. Induction of protective CTL responses in newborn mice by a murine retrovirus. *Science* 1996;271:1726-1728.
139. Watanabe M, Iwatani Y, Kaneda T, et al. Changes in T, B and NK lymphocyte subsets during and after normal pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1997;37: 368-377.

140. Cairo MS. Neonatal neutrophil host defense. *Am J Dis Child* 1989;143: 40-47.
- Erlebacher A. Why isn't the fetus rejected? *Current Opin Immunol* 2001; 13: 590-596.
141. Carosella EG, Dausset J, Kirszenbaum M. HLA-G revisited. *Immunol Today* 1996;17: 407-409.
142. Pazmany L, Mandelboim O, Vales-Gomes M et al. Protection from natural killer cell mediated lysis by HLA-G expression on target cells. *Science* 1996;792-793.
143. Harbour DV, Blalock JE. Lymphocytes and lymphocytic hormones pregnancy. *Prog Neuro Endocr Immunol* 1989;2: 55-63.
144. Siiteri P.K, Stites, D.P. Immunologic and endocrine interrelationships in pregnancy. *Biol. Reprod.* 1982;26: 1-14.
145. Szekeros-Bartho, J.Autran B, Debre P. Andreu, et al Immunoregulatory effects of a suppressor factor from healthy pregnant women's lymphocytes after progesterone induction. *Cell. Immunol.* 1989;122:281– 294.
146. Szekeros-BarthoJ, Wegmann T.G, A progesterone dependent immunomodulatory protein alters The Th1/Th2 balance. *J. Reprod. Immunol.* 1996; 31: 81–95.
147. Bulmer J.N, MorrisonL, Longfellow D. et al. Granulated lymphocytes in human endometrium: histochemical and immunohistochemical studies.. *Hum.Reprod.* 1991;6:791–798.
148. Kodama T, Hara T, Okamoto E, et al. Characteristic changes of large granular lymphocytes That strongly express CD56 in endometrium during The menstrual cycle and early pregnancy. *Hum. Reprod.* 1998; 13:1036– 1043.
149. Ritson A, Bulmer J. Endometrial granulocytes in human decidua react with a natural-killer (NK) cell marker, NKH1. *Immunology* 1987; 62:329-331.
150. Starkey P, M., Sargent, I.L. and Redman, C.W. Cell populations in human early pregnancy decidua: characterization and isolation of large granular lymphocytes by Flow cytometry. *Immunology* 1988; 65: 129-134.
151. Kin, A, Wellings V, Gardner L. and Loke Y.W. Immunocytochemical characterization of The unusual large granular lymphocytes in human

endometrium Throughout The menstrual cycle. *Hum. Immunol.* 1989; 24: 195-205.

152. Nagler A, Lanier L, Cwirla S. Phillips J.H. Comparative studies of human FcRIII-positive and negative natural killer cells. *J. Immunol.* 1989; 143: 3183-3191.

153. Pace, D., Morrison, L. and Bulmer, J.N. Proliferative activity in endometrial stromal granulocytes Throughout menstrual cycle and early pregnancy. *J. Clin. Pathol.* 1989; 42:35-39.

154. Henderson, T.A., Saunders, P.T., Moffet-King, A., et al. Steroid receptor expression in uterine natural killer cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88:440-449.

156. Ferry, B.L., Starkey, P.M., Sargent, I.L., et al Cell populations in The human early pregnancy decidua: natural killer activity and response to interleukin-2 of CD56 positive large granular lymphocytes. *Immunology* 1990; 70: 446-452.

157. Guimond, M., Wang, B. and Croy, B.A. Immune competence involving The natural killer cell lineage promotes placental growth. *Placenta* 1999; 20: 441-450.

158. King, A. Uterine leukocytes and decidualization. *Hum. Reprod. Update*, 2000; 6:28-36.

159. Stewart, C.L., Kaspar, P., Brunet, L.J., et al. Blastocyst implantation depends on maternal expression of leukaemia inhibitory factor. *Nature* , 1992; 359: 76-79.

160. Kojima, K., Kanzaki, H., Iwai, M., et al Expression of leukemia inhibitory factor (LIF) receptor in human placenta: a possible role for LIF in growth and differentiation of trophoblast. *Hum. Reprod.* 1995 10: 1907-1911.

161. Sawai, K., Matsuzaki, N., Kameda, T., et al Leukemia inhibitory factor produced at The fetomaternal interface stimulates chorionic gonadotrophin production: its possible implication during pregnancy, including implantation period. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995 80: 1449-1456.

162. Nachtigall, M.J., Kliman, H.J., Feinberg, R.F., et al The effect of leukemia inhibitory factor (LIF) on trophoblast differentiation: a potential role in human implantation *J. Clin. Endocrinol Metab.* 1996; 81:801-806.

163. Steinman, R.M., Hawiger, D., Nussenzweig, M.C. 2003. Tolerogenic dendritic cells. *Annu. Rev. Immunol.* 21: 685-711.
164. Mowat, A.M. 2003. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat. Rev. Immunol.* 3:331-341.
165. Kammerer, U. 2005. Antigen-presenting cells in the decidua. *Chem. Immunol. Allergy.* 89:96-104
166. Zarnani, A.H., Moazzeni, S.M., Shokri, F., Salehnia, M., Jeddi-Tehrani, M. 2007. Kinetics of murine decidual dendritic cells. *Reproduction.* 133:275-283.
167. Revankar CM, Cimino DF, Sklar LA, et al: A transmembrane intracellular estrogen receptor mediates rapid cell signaling. *Science* 2005; 307: pp. 1625-1630
168. Hewitt SC, Deroo BJ, and Korach KS: Signal transduction. A new mediator for an old hormone? *Science* 2005; 307: pp. 1572-1573
169. Carroll TJ, Park JS, Hayashi S, et al: Wnt9b plays a central role in the regulation of mesenchymal to epithelial transitions underlying organogenesis of the mammalian urogenital system. *Dev Cell* 2005; 9: pp. 283-292
170. Park S, Yoon S, Zhao Y, et al: Uterine development and fertility are dependent on gene dosage of the nuclear receptor coregulator REA. *Endocrinology* 2012; 153: pp. 3982-3994
171. Vasquez YM, and DeMayo FJ: Role of nuclear receptors in blastocyst implantation. *Semin Cell Dev Biol* 2013; 24: pp. 724-735
172. Couse JF, Hewitt SC, Bunch DO, et al: Postnatal sex reversal of the ovaries in mice lacking estrogen receptors alpha and beta. *Science* 1999; 286: pp. 2328-2331
173. Innis JW, Goodman FR, Bacchelli C, et al: A HOXA13 allele with a missense mutation in the homeobox and a dinucleotide deletion in the promoter underlies Guttacher syndrome. *Hum Mutat* 2002; 19: pp. 573-5744
174. Daftary GS, and Taylor HS: EMX2 gene expression in the female reproductive tract and aberrant expression in the endometrium of patients with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: pp. 2390-2396
175. Prossnitz ER, and Barton M: The G-protein-coupled estrogen receptor GPER in health and disease. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: pp. 715-726

176. Szabo SJ, Sullivan BM, Peng SL, Glimcher LH. Molecular mechanisms regulating Th1 immune responses. *Annu Rev Immunol.* 2003; 21: 713-58.
177. Kwak-Kim, H.S. Chung-Bang, S.C. Ng, E.I. Ntrivalas, C.P. Mangubat, K.D. Beaman, AE Beer, Gilman-Sachs A. Increased T helper 1 cytokine responses by circulating T cells are present in women with recurrent pregnancy losses and in infertile women with multiple implantation failures after IVF *Hum. Reprod.* 2003; 767–773.
178. Williams MA, Bevan MJ: Effector and memory CTL differentiation. *Annu Rev Immunol.* 2007;25:171.
179. Emel Bülbül Başkan. T hücre immünitesi. *Turkderm.* 2013;47:3
180. Wan YY, Flavell RD: How diverse- CD4 effector T cells and their functions. *J.Mol Cell Biol.* 2009;1:20-36.
181. Kelemen K, Paldi A, Tinneberg H, Torok A, Szekeres Bartho J. Early recognition of pregnancy by the maternal immune system. *Am. J. Reprod. Immunol* 1998;39(6):351-5
182. Plante BJ, Lessey BA, Taylor RN, et al: G protein-coupled estrogen receptor (GPER) expression in normal and abnormal endometrium. *Reprod Sci* 2012; 19: pp. 684-693
183. Sundus Fadhil Hantoosh, Muhammad-Baqir, M.R. Fakhrildin, Manal Taha Meteab, Rajwa Hasen Essa. Determination of il-17 and il-27 levels in sera of infertile women with unexplained infertility and polycystic ovary syndrome subjected to ovulation induction/intrauterine insemination program and their effects on pregnancy outcome. *International Journal of Current Researc.* 2016; 8, 12:43901-43906.
184. Surendra Sharma. Natural killer cells and regulatory T cells in early pregnancy loss. *Int J Dev Biol.* 2014; 58(0): 219–229.
185. Yuguchi H, Tanabe A, Hayashi A, et al: The expression status of G protein-coupled receptor GPR30 is associated with the clinical characteristics of endometriosis. *Endocr Res* 2013; 38: pp. 223-231
186. Mori T, Ito F, Matsushima H, et al: G protein-coupled estrogen receptor 1 agonist G-1 induces cell cycle arrest in the mitotic phase, leading to apoptosis in endometriosis. *Fertil Steril* 2015; 103: pp. 1228-1235.e1

187. Verit FF, Cetin O, Yildirim O, Keskin S, Yucel O, Yalcinkaya S. Neutrophil to lymphocyte ratio is superior to platelet to lymphocyte ratio as an early predictor of moderate/severe ovarian hyperstimulation syndrome. *J Obstet Gynaecol* 2014;34:639e43.
188. Fornari MC, Sarto A, Berardi VE, Martinez MA, Rocha MG, Pasqualini S, et al. Effect of ovaric hyper-stimulation on blood lymphocyte subpopulations, cytokines, leptin and nitrite among patients with unexplained infertility. *Am J Reprod Immunol* 2002;48:394e403.
189. Jasper MJ, Tremellen KP, Robertson SA. Primary unexplained infertility is associated with reduced expression of the T-regulatory cell transcription factor Foxp3 in endometrial tissue. *Mol Hum Reprod* 2006;12:301e8.
190. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des* 2011;17:47e58.
191. Silfeler DB, Kurt RK, Yengil E, Un B, Arica S, Baloglu A. Evaluation of Mean Platelet Volume values in lean women with polycystic ovary syndrome. *Pak J Med Sci* 2014;30:589e92.