

T.C.
İSTANBUL YENİ YÜZYIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KLİNİK EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI



**TEKRARLAYAN GEBELİK KAYIPLARINDA (RPL) SERUM
HIF1-ALFA DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ELİF CANKURTARAN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. TÜLAY İREZ

İSTANBUL, 2025

T.C.
İSTANBUL YENİ YÜZYIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KLİNİK EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI



**TEKRARLAYAN GEBELİK KAYIPLARINDA (RPL) SERUM
HIF1-ALFA DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ELİF CANKURTARAN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. TÜLAY İREZ

İSTANBUL, 2025

T.C.
İSTANBUL YENİ YÜZYIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ
TEZ ONAY BELGESİ

(BU SAYFA ENSTİTÜ TARAFINDAN VERİLECEKTİR.)

.....Anabilim Dalı numaralı
yüksek lisans öğrencisi’in
“.....”
adlı tez çalışması, Enstitümüz Yönetim Kurulunun .../.../20.. tarih ve 20.../... sayılı
kararıyla oluşturulan jüri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile Yüksek Lisans Tezi
olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: .../.../20..

Prof. Dr.....

Tez Danışmanı

Doç. Dr.....

Jüri Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi.....

Jüri Üyesi

DESTEKLEYEN KURUM VE KURULUŐLAR

Çalışma Maslak Acıbadem Hastanesi IVF Merkezi tarafından; hasta örneklerinin toplanması açısından desteklenmiőtir.



ETİK BEYAN

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tezde;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu, bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

17 / 02 / 2025

Elif CANKURTARAN

ÖNSÖZ

Tez çalışmamı hazırlama sürecinde bana sadece bilgi ve deneyimlerini aktarmakla kalmayıp, her aşamada desteğini esirgemeyen, karşılaştığım her zorlukta bana yol gösteren, çalışmamı titizlikle takip ederek akademik yolculuğum boyunca beni en iyi şekilde yönlendiren, yüksek lisans eğitimim boyunca sunduğu tüm imkanlar, sağladığı rehberlik ve gösterdiği sabır için minnettar olduğum sevgili tez danışmanım **Prof. Dr. Tülay İrez'e,**

Tez çalışmam sırasında benden değerli destek ve deneyimlerini esirgemeyen, akademik gelişimime katkı sağlamak için gösterdiği sabır, rehberlik ve bilgelik ile yanımda olan **Dr. Nurten Dayıoğlu'na,**

Yüksek lisans eğitimimde bana yalnızca teorik bilgi sunmakla kalmayıp, aynı zamanda pratik deneyimler kazanmamı sağlayarak gelişimime büyük katkı yapan, her aşamada yol gösteren ve destek olan **Prof. Dr. Meriç Karacan'a,**

Tez çalışmamı başarıyla tamamlayabilmem için bana her türlü desteği sağlayarak, başkanı olduğu birimin kapılarını büyük bir cömertlikle açan ve alanındaki derin bilgisi ve deneyimiyle yön gösteren değerli hocam **Prof. Dr. Bülent Tıraş'a,** ayrıca klinik örnekleri toplamamın her adımında bana yardımcı olup, sürece hakim olmamda teorik bilgiyle birlikte pratik yapma imkânı da sunan, sorularıma sabırla ve içtenlikle yanıt vererek bana bu zorlu süreçte sadece akademik değil, aynı zamanda moral ve güven aşılayan sevgili hocam **Prof. Dr. Yiğit Çakıroğlu'na** ve klinik örnekleri toplamamda bana büyük yardımda bulunan, deneyimlerinden faydalanmamı sağlayan **Uzm. Dr. Ayşen Yücetürk'e,**

Benden sevgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her fırsatı sunmaya çalışan, her adımında yanımda olmayı kendine bir görev bilen ve hayatım boyunca daima arkamda hissettiğim, bana sadece aile sevgisini değil, aynı zamanda güveni, cesareti ve hayata bakış açısını da kazandıran sevgili annem **Zerrin Cankurtaran** ve sevgili babam **Tunga Cankurtaran'a,**

Kardeşlik duygusunu bana tattıran, her zaman yanımda olarak tez çalışmamda beni sürekli motive eden, zorluklarla karşılaştığımda cesaret veren sevgili kuzenim **Ahmet Zahit Akpınar'a,**

Bugünlere birlikte geldiğimiz, akademik hayatımızın her adımında zorluklara birlikte göğüs gerdiğimiz, her sınava birlikte hazırlandığımız ve bu uzun yolculukta sabrı birlikte paylaştığımız, kız kardeşimden daha öte olan sevgili arkadaşım **Dt. Elif Nur Kiraz'a**, teşekkürlerimi borç bilirim.

İSTANBUL, 2025

Elif CANKURTARAN



İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN.....	İ
ÖNSÖZ.....	İİ
İÇİNDEKİLER	İV
TABLolar LİSTESİ.....	VI
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VII
KISALTMALAR LİSTESİ.....	VIII
ÖZET	X
ABSTRACT.....	XI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Tekrarlayan Gebelik Kaybı	4
2.2. İnfertilite	6
2.3. Kadın İnfertilitesinin Nedenleri.....	7
2.3.1. Endometriozis	7
2.3.2. Polikistik over sendromu (PCOS).....	10
2.3.2.1.Klomifen citrat (CC)	11
2.3.2.2.Metformin	11
2.3.2.3. Aromataz inhibitörleri (AI).....	12
2.3.3. Prematür over yetmezliği	14
2.3.4. Hiperprolaktinemi.....	14
2.3.5. Tiroid sistemi bozuklukları	15
2.3.6. Pelvik iltihap hastalığı.....	16
2.3.7. Tüplerde tıkanıklık.....	17

2.3.8. Kromozomal anormallikler	17
2.3.9. Uterus problemleri	18
2.3.10. Obezite.....	19
2.4. Hipoksi İndüklenebilir Faktör 1 alt birim alfa (HIF1 Alfa)	19
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	31
6. KAYNAKLAR	35



TABLULAR LİSTESİ

Tablo 2.1 : Endometriozisin yaygın semptomları ve görülme sıklığı.....	8
(Bulletti vd., 2010).....	8
Tablo 2.2 : PCOS'un 4 ana klinik fenotipi.....	11
(Singh vd., 2023).....	11
Tablo 2.3 : Metformin'in Yan Etkileri.....	12
(Mathur vd., 2008).	12
Tablo 4.4 : Değişkenlerin normal dağılım incelenmesi	23
(Shapiro Wilk Analizi).....	23
Tablo 4.5 : Kadınların gruplara ilişkin genel özellikleri ve karşılaştırma.....	24
Tablo 4.6 : Bazal hormon değerleri ve karşılaştırmalar.....	25
Tablo 4.7 : Tekrarlayan gebelik kaybı ve endometriosis olgularının kontrole kıyasla hormon değerleri ve karşılaştırmalar.	26
Tablo 4.8 : Gruplarda embriyo grade oranları.	27
Tablo 4.9 : Erkeklerin gruplara ilişkin yaş, sperm özellikleri ortalamaları ve karşılaştırmaları.....	28
Tablo 4.10 : Hormon değerleri arasında korelasyon (Spearman's rho).....	29

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 2.1:** Tekrarlayan gebelik kayıplarının etyolojisi. APS, antiphosfolipid antikor sendromu (Christiansen, 2021) 5
- Şekil 2.2 :** Endometriyozisin alt tiplerinin görüntülemesi ve laparoskopik görünümü (Allaire vd., 2023)..... 9
- Şekil 2.3 :** Klomifen Sitrat'ın Mekanizması (Palomba, 2015). 13
- Şekil 2.4 :** (a) 2D ultrasonografide miyom; (b) histerosonografide miyom (Günther vd., 2022). 19



KISALTMALAR LİSTESİ

- Aİ** : Aromataz İnhibitörleri
- AMH** : Anti Müllarian Hormonu
- APS** : Antifosfolipid Antikor Sendromu
- ASRM** : Amerikan Üreme Endokrinolojisi Derneği
- AUFI** : Rahmin Tamamen Yokluğu
- AÜT** : Yardımcı Üreme Teknolojileri
- BMI** : Vücut Kitle İndeksi
- CC** : Klomifen Sitrat
- ESHRE** : Avrupa İnsan Üreme ve Embriyolojisi Derneği
- E2** : Estradiol
- FSH** : Folikül Uyarıcı Hormon
- GI** : Gastrointestinal Sistem
- GNRH** : Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
- HIF1A** : Hipoksiye Duyarlı Faktör 1 alfa
- HPG** : Hipotalamus-Hipofiz-Gonad
- HRT** : Hormon Replasman Tedavisi
- IR** : İnsülin Direnci
- IVF** : In Vitro Fertilizasyon
- LH** : Lüteinize Edici Hormon
- NAUFI** : İşlevsiz Rahim
- PCOS** : Polikistik Over Sendromu

- PID** : Pelvik İltihap Hastalığı
- POF** : Prematür Over Yetmezliği
- P4** : Progesteron
- RPL** : Tekrarlayan Gebelik Kaybı
- SCH** : Subklinik Hipotiroidizm
- TGK** : Tekrarlayan Gebelik Kaybı
- TRH** : Tirotropin Salgılatıcı Hormon
- UFI** : Rahim Kaynaklı İnfertilite
- uNK** : Uterin Doğal Öldürücü Hücre
- WHO** : Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

TEKRARLAYAN GEBELİK KAYIPLARINDA SERUM HIF-1- α DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

İmplantasyon sırasında embriyonun, endometrium'un stroma tabakasına girip yerleşmeden önce epitel tabakasını geçmesi gerekir. Doğuştan gelen rahim anormallikleri, miyomlar, endometrial polipler, intrauterin yapışıklıklar, adenomyozis, trombofili ve endometriozis gibi maternal faktörler, implantasyon şansını azaltabilir ve tekrarlayan gebelik kayıpları(TGK-RPL) ile sonuçlanabilir.

TGK, 3 veya 3'den fazla gebeliğin 20.haftaya ulaşmadan sonlanması olarak tanımlanmaktadır.

Hypoxia-Inducible Factor-1 alpha (HIF1- α) oksijen seviyelerine karşı hücresel yanıtta merkezi bir rol oynayan kritik bir transkripsiyon faktörüdür.Erken gebeliklerde de trofoblastlar hipoksik koşullar altında HIF1 salgılamaktadır.TGK olan hastaların rahimlerinde hem HIF1-a hem de anjiyogenez azaldığı gösterilmiştir.

Bu çalışmada , Acıbadem Maslak IVF Ünitesine,2024 yılında başvuran 25-35 yaş aralığında 65 hastanın incelemesi yapılmıştır. Hastalar 3 farklı gruba ayrılarak, prospektif bir çalışma gerçekleştirilmiştir.Bu gruplar;RPL hastaları,endometriozis olguları ve kontrol olgularıdır.Tüm hastalarda transfer günü endometrial kalınlık,adetin üçüncü günü bazal hormon düzeyleri (E2,FSH,AMH,P4) ile sperm konsantrasyonu,sperm motilitesi ve sperm morfolojisi gibi parametreler analiz edilmiştir.

Yapılan bu çalışmada,üç gruptan endometriyozis grubunda HIF1 alfa değerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: İnfertilite,TGK,HIF1-a,endometriozis

Elif CANKURTARAN, 2025

ABSTRACT

EVALUATION OF SERUM HIF1-A LEVELS IN RECURRENT PREGNANCY LOSS CASES

During implantation, the embryo must pass through the epithelial layer before it can enter and settle in the stromal layer of the endometrium. Maternal factors such as congenital uterine abnormalities, myomas, endometrial polyps, intrauterine adhesions, adenomyosis, thrombophilia, and endometriosis can reduce the chances of implantation and result in recurrent pregnancy loss (RPL).

RPL is defined as the termination of three or more pregnancies before reaching the 20th week.

Hypoxia-inducible factor-1 alpha (HIF1- α) is a critical transcription factor that plays a central role in the cellular response to oxygen levels. In early pregnancy, trophoblasts also secrete HIF1 under hypoxic conditions.

This study examined 65 patients aged 25 to 35 who applied to the Acibadem Maslak IVF Unit in 2024. The patients were divided into three groups, and a prospective study was conducted. These groups are RPL patients, endometriosis cases, and control cases. In all patients, parameters such as endometrial thickness, basal hormone levels (E2, FSH, AMH, P4), sperm concentration, sperm motility, and sperm morphology were analyzed on the transfer day or third day of stimulation .

In this study, the HIF1 alpha value in the endometriosis group was lower than that in the control group, which was statistically significant.

Keywords: Infertility, RPL, HIF1-a, endometriosis

Elif CANKURTARAN, 2025

1. GİRİŞ

Gebelik başarısında gerekli faktörler embriyo kalitesinin iyi olması ve endometrium alıcılığının yüksek olması önemlidir (Walters vd., 1985). Endometriumda embriyonun tutunması ile ilgili problemler halen tartışılmaktadır. Tekrarlayan gebelik kaybı (RPL), 40 yaşından küçük olan kadınlarda her transferde en az dört iyi kaliteli embriyo ile en az üç taze veya dondurulmuş döngüden sonra klinik gebelik elde edilememesi olarak tanımlanır (Coughlan vd., 2014).

Tekrarlayan gebelik kaybı , infertil çiftlerin yaklaşık olarak %2-5'ini etkiler. Tekrarlayan gebelik kaybının tanımı ise farklı bilimsel çevrelerde farklı şekilde karşımıza çıkmaktadır. Bu farklı tanımlar, tedavi ve destek yaklaşımlarını da etkileyebilir, bu yüzden her çiftin yaşadığı kayıp durumu ve geçmişi özel olarak değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir (El Hachem vd., 2017). RPL hastalarında, doku hasarı ve onarımıyla ilişkili erken bir pro-inflamatuar sitokin olan tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ekspresyonu, endometrial biyopsiden sonra önemli ölçüde arttığı ve bunun TNF- α , hipoksiye bağlı faktör 1-alfa'nın (HIF-1 α) ekspresyonunu ve aktivasyonunu uyarabildiği gösterilmiştir (Gnainsky vd., 2010, Zhou ve Brüne, 2006) . Son yıllarda, anjiyogenez ve vaskülarizasyon endometrial reseptivitenin önemli göstergeleri olarak tanımlanmıştır (Smith vd.,2001). Bu süreçte ortaya çıkan apoptotik mekanizmalar blastokistin implantasyonunu sağlamaktadır (Liu vd.,2017). Hipoksiyle İndüklenen Faktör-1 (HIF-1), oksijen dengesinin sağlanmasında kritik bir rol oynayan ve çeşitli metabolik süreçlerin düzenlenmesinde önemli bir transkripsiyon faktörüdür. Anjiyogenez, eritropoezis, demir metabolizması ve glukoz metabolizması gibi hayati süreçlerin düzenlenmesinde önemli olan HIF-1, aynı zamanda fetal ve doğum sonrası hayatın düzgün seyrini destekleyen önemli bir bileşendir (Demirel & Çetinkaya, 2014).

HIF-1, oksijen seviyelerine duyarlı bir mekanizma ile çalışır ve ikiye ayrılır: Bunlar,HIF-1 α ve HIF-1 β . HIF-1 α , oksijen regülasyonunun merkezi ögesidir ve oksijen seviyelerine bağlı olarak stabilitesi ve aktivitesi farklı şekillerde modüle edilir (Demirel & Çetinkaya, 2014).

Erken gebelik ile tekrarlayan gebelik kaybı (RPL) arasındaki ilişki oldukça karmaşıktır ve özellikle bu süreçte yer alan trofoblastlar ile uterin doğal killer (uNK) hücrelerinin işlevleri büyük bir etkiye sahiptir. Hipoksik koşullar altında, hücrelerin tepkisini düzenleyen HIF-1 (Hipoksi İndüklenebilir Faktör-1) ve HIF-1 α , gebeliğin sağlıklı bir şekilde devam etmesinde kritik bir öneme sahiptir. Erken gebelikte HIF-1 α ekspresyonu ve uNK hücrelerinin fonksiyonları, gebeliğin sağlıklı bir şekilde ilerlemesi için temel faktörlerden biridir. HIF-1 α , embriyonun rahme tutunması ve plasenta gelişiminin başarılı olabilmesi için önemlidir, çünkü hücrelerin oksijen eksikliğine nasıl uyum sağlayacaklarını belirler. Ancak RPL yaşayan kadınlarda, bu süreçlerin sekteye uğradığı gözlemlenmektedir. Bu da, embriyonun rahme tutunmasında ve plasentanın düzgün gelişmesinde güçlükler yol açar (Ni vd., 2020).

Bu karmaşık mekanizmaları daha iyi anlayabilmek ve çözüm yolları geliştirebilmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.. Multidisipliner çalışmalar, bu süreçleri daha ayrıntılı bir şekilde inceleyerek, RPL tedavilerinde nasıl ilerlememiz gerektiği konusunda bize önemli bilgiler sunabilir. Kısacası, erken gebelikteki bu moleküler etkileşimlerin ve hücresel yanıtların doğru şekilde işleyip işlemediğini anlamak, RPL ile mücadelede büyük bir adımdır.

Endometriozis, ektopik endometrial dokuların pelvis ve overde yaygınlaşması şeklinde görülen bir problemdir ve ağrı ile seyreden ayrıca infertiliteye neden olan bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (Elma Pašalić vd.,2023).

Son yıllarda, hipoksi'nin endometriozis ile yakın ilişkisi ve hipoksiye bağlı faktör-1alfa (HIF-1 α) ekspresyonunun endometriozis gelişiminde önemli ölçüde arttığını göstermiştir. Çalışmalar HIF-1 α ekspresyonunun inhibe edilmesi ile endometriozis ilerlemesinin baskılanmasına neden olmuş, ve HIF-1 α 'nın endometrioziste önemli bir işleve sahip olduğu konusunda soru işaretleri oluşturmuştur. Bununla birlikte, HIF-1 α 'nın endometriozis ile ilişkili olduğu mekanizmalar hala tanımlanmamıştır.

Bu alışmada, RPL (Tekrarlayan gebelik kaybı) ve Endometriozis hastalarındaki serum HIF-1 α düzeylerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu bağlamda, HIF-1 α 'nın, özellikle bu hastalıkların patofizyolojisi ile ilişkisini anlamak ve bu biomarker'ın olası klinik etkilerini değerlendirmek hedeflenmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tekrarlayan Gebelik Kaybı

Tekrarlayan gebelik kayıpları (RPL), bebek sahibi olmayı deneyen çiftlerin yaklaşık %1'ini etkileyen zorlu bir süreçtir. 1970'li yıllarda RPL gebeliğin 20.haftasına kadar art arda iki veya daha fazla gebelik kaybı yaşayan annelere bağlı bir durum olarak tanımlanmıştır (Kling vd., 2018).

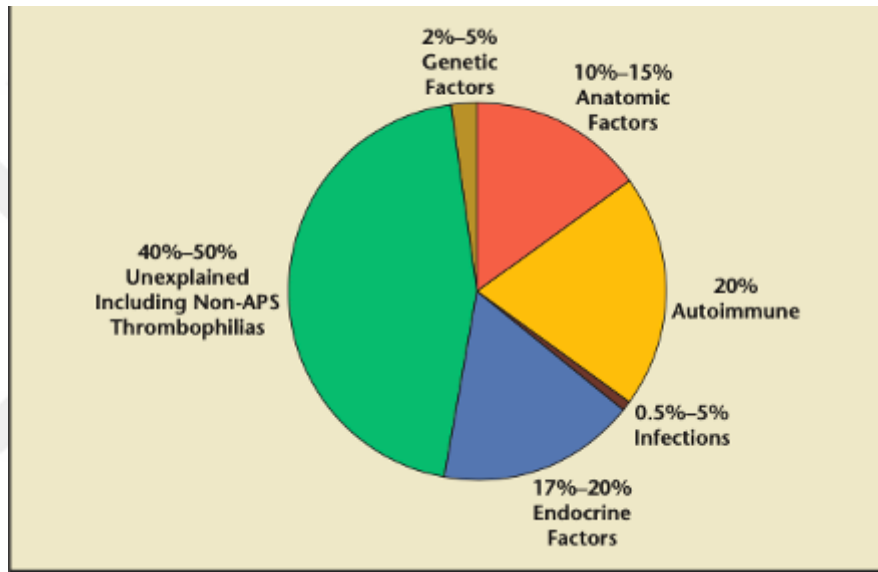
Tekrarlama riski, annenin yaşı ve art arda yaşanan gebelik sayısına göre artış gösterir. Daha öncesinde canlı doğum yapmış çiftlerde prognoz daha iyi değildir. Bu nedenle önceki gebelik kayıpları ve maternal yaş tedavi denemeleri planlanırken dikkate alınması gereken en önemli faktörlerdendir (Jauniaux vd., 2006).

Rekürren düşükle ilgili terminoloji ve tanımlar, farklı uzmanlık grupları arasında farklılık gösterebilmektedir. Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (ASRM), "rekürren gebelik kaybı" terimini kullanarak, iki adet birinci trimester düşük sonrası klinik değerlendirme yapılmasını önermektedir (örneğin, ultrasonografi veya histopatolojik incelemeyle belgelenmiş kayıplar). Ancak, daha büyük epidemiyolojik çalışmalar için kayıp sayısının üç veya daha fazla olması gerektiğini belirtmektedir (Regan vd., 2023).

Avrupa İnsan Üremesi ve Embriyolojisi Derneği (ESHRE) ise 2017 yılında yayımladığı yönergede, üyeleri arasında farklı görüşlerin olduğunu kabul etmiş ve iki veya daha fazla gebelik kaybının rekürren düşük olarak kabul edilmesi gerektiğine karar vermiştir. Bu yaklaşım, farklı durumlar ve ihtiyaçlar göz önünde bulundurularak kadınların daha fazla destek alabilmesi için daha erken bir tanı sürecini işaret etmektedir (Regan vd., 2023).

Tekrarlayan gebelik kaybı (RPL) için kabul edilen birkaç olası neden vardır. Bunlar arasında ebeveynlerden biri veya her ikisinde görülen kromozomal anormallikler, tedavi edilmemiş hipotiroidizm, kontrolsüz diyabet, bazı rahim yapısı bozuklukları ve antiphospholipid antikor sendromu (APS) sayılabilir. Ayrıca, hormonal bozukluklar,

kalıtsal veya kazanılmış trombofili, bağışıklık sistemi sorunları, enfeksiyonlar ve çevresel faktörler de olabilecek nedenler arasındadır. Ancak yapılan testler ve değerlendirmeler sonrasında, bu durumların sadece yarısının kesin bir nedeni bulunduğuna işaret bulunabilmektedir.Özetle bazı vakalarda, nedeni tam olarak açıklamak hâlâ mümkün değildir. Bu durum, RPL'nin karmaşıklığına ve çözüm yollarının ne kadar bireyselleştirilmesi gerektiğine kanıt olarak gösterilebilir (Christiansen, 2021)



Şekil 2.1: Tekrarlayan gebelik kayıplarının etyolojisi. APS, antiphosfolipid antikor sendromu (Christiansen, 2021)

Tedavi seçenekleri, yaşam tarzı önerileri, alkol ve kafein alımını sınırlamayı, sigarayı bırakmayı, düzenli egzersiz yapmayı ve sağlıklı bir kiloyu korumayı içermelidir. Eğer anne adayının vücut kitle indeksi (BMI) 30 veya daha yüksekse, yüksek doz folik asit kullanımı önerilir. Ayrıca, vitamin D takviyesi konusunda hem gebelik öncesi hem de gebelik sırasında bir görüşme yapılması faydalıdır. Tedavi seçeneklerinin yanı sıra, rekürren gebelik kaybı (RPL) yaşayan çiftlere yönelik kişiselleştirilmiş psikolojik destek ve yaşam tarzı değişiklikleri hakkında da konuşulmalıdır. Gelecekteki gebeliklerin planlanması ve erken gebelik ultrason taramaları da önem arz

etmektedir.Kritik olan,RPL tanısı konmuş kadınlara bu sürecin zorluğuna rağmen bir sonraki gebeliklerinde canlı doğum yapabilme olasılıklarının %70 olduğunu hatırlatmaktadır (Chester vd., 2022).

2.2. İnfertilite

İnfertilite, çiftlerin çocuk sahibi olma arzusunun engellendiği bir üreme sistemi problemidir.Genellikle, bir yıl boyunca korunmasız cinsel ilişki içinde bulunulmasına rağmen,hamile kalamamak olarak tanımlanır. Birçok çift için, bu süreç mental ve fiziksel olarak zorlayıcı olabilir. Yaş ilerledikçe, kadınların doğurganlık yeteneği de azalır, bu nedenle 30'larının sonlarına gelmiş bir kadının hamile kalma şansı,doğurgan çağıdaki kadınlara göre daha düşük olabilir (Jiang vd., 2017).

Dünya Sağlık Örgütü, "primer infertilite" terimini hiç gebelik yaşamamış kadınlar için, "sekonder infertilite" terimini ise en az bir sağlıklı gebelik geçirip,sonrasında çocuk sahibi olamayan çiftler için kullanır.

Kadınlarda infertilite, polikistik over sendromu, endometriozis, hormonal dengesizlikler, primer over yetmezliği,tüp tıkanıklığı gibi birçok farklı sağlık sorunundan kaynaklanabilir. Ayrıca, rahimdeki yapısal problemler veya bazı sağlık sorunları, örneğin diyabet veya tiroid hastalıkları da infertilite sebebi olabilir. Erkeklerde ise infertilite, genellikle sperm kalitesindeki bozukluklar veya hormonal dengesizliklerden kaynaklanır (Benksim vd., 2018)

İnfertiliteye sahip olmayan bazı kadınlar, örneğin tekrar eden gebelik kayıpları yaşayanlar veya genetik taşıyıcılık durumu bulunanlar, yardımcı üreme teknolojileri (AÜT) tedavisi için değerlendirmeye alınabilirler. Bu tür durumlarda, fertilitite değerlendirmesi yapılması, tedavi sürecinin daha sağlıklı ilerlemesini ve başarı şansını artırmasını sağlar. Kadınların sağlıklı bir gebelik için en uygun tedaviye yönlendirilmesi, bu değerlendirmeyle mümkün olur.

Bir erkek partnerin de gebeliğe katkı sağladığı durumlarda, her iki partnerin aynı anda değerlendirilmesi çok önemlidir. Çünkü infertilite, yalnızca kadının değil, aynı

zamanda erkeğin de sağlık durumu ve üreme kapasitesine bağlı olabilir. Bu yüzden, erkek partnerin üreme sağlığı ve tıbbi geçmişi dikkatlice incelenmelidir. Erkek faktörünün infertiliteye etkisi yüksek olduğu için, en az bir semen analizi yapılması gereklidir.

Tedavi sürecinin her aşamasında, her bireyin duygusal ve fiziksel sağlığı göz önünde bulundurulmalıdır. Hem kadın hem de erkek için en uygun tedavi seçenekleri belirlenirken, hem tıbbi hem de duygusal ihtiyaçlarının karşılanması önemlidir. Bu süreçlerin her biri, yalnızca fiziksel sağlık değil, aynı zamanda psikolojik rahatlık da göz önünde bulundurularak yönetilmelidir (Penzias vd., 2021).

2.3. Kadın İnfertilitesinin Nedenleri

2.3.1. Endometriozis

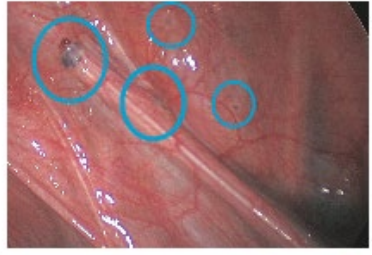
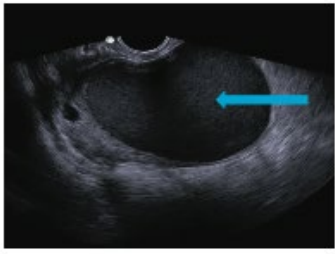
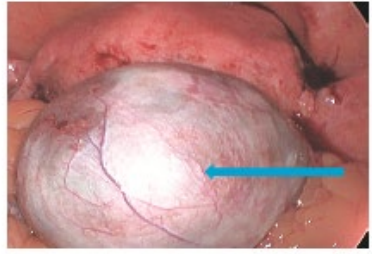


Endometriozis, üreme çağındaki kadınların yaklaşık %10–15'ini etkileyen yaygın bir üreme problemidir ve infertiliteye neden olduğu öngörülmektedir. Endometriozisi olan kadınların yaklaşık %30–50'si infertilite yaşar, buna karşın infertilite problemi yaşayan kadınlarda endometriozis oranı %25–50'ye kadar çıkabilir. Normal üreme çağındaki kadınlarda gebelik şansı %15–20 civarındayken, tedavi edilmeyen endometriozisli kadınlarda bu oran %2–10 arasında değişmektedir (Rel & Mine, 2012).

Endometriozis, rahmin dışında rahim dokusuna benzer bir yapının oluşmasıyla karakterize bir hastalıktır. Bu durum kronik iltihaplanmaya, skar dokusu ve yapışıklıklara yol açarak kadının pelvik yapısını kötü bir şekilde etkileyebilir. Genellikle genç kadınları etkilese de, etnik ya da sosyal gruplara bağlı bir fark bulunmaz. En yaygın şikayetler pelvik ağrı, adet sancıları (dismenore) ve ağrılı cinsel ilişki (dispareuni) olarak sıralanır. Bu semptomlar kadınların fiziksel, mental ve sosyal yaşamlarını olumsuz yönde etkileyebilir ve yaşam kalitelerini ciddi şekilde düşürebilir (Bulletti vd., 2010).

Tablo 2.1 : Endometriozisin yaygın semptomları ve görülme sıklığı
(Bulletti vd., 2010).

Dysmenorrhea	60–80%
Chronic pelvic pain	40–50%
Deep dyspareunia	40–50%
Infertility	30–50%
Severe menstrual pain and irregular flow and/or premenstrual spotting	10–20%
Tenesmus, dyschezia, hematochezia, costiveness, or diarrhea	1–2%
Dysuria, pollakiuria, micro- or macroscopic hematuria	1–2%

Endometriozisin üç ana tipi hastaların yaşadığı semptomları ve tanı yöntemlerini etkileyebilir bu yüzden doğru şekilde sınıflandırılmaları önemli bir role sahiptir. Yüzeysel peritoneal endometriozis, en yaygın türdür ve peritoneumda farklı renklerdeki lezyonlarla ortaya çıkabilir. Endometriomalar kanla dolu kistler olup halk arasında genellikle "çikolata kisti" olarak bilinir. Derin endometriozis ise daha karmaşık bir formdur; lezyonlar peritoneumun ötesine yayılır ve komşu organlara zarar verebilir; örneğin rektum, üreter veya mesane gibi. Bazı hastalar birden fazla türün birleşimini yaşar. Örneğin, endometriomalar ve derin endometriozis sıklıkla aynı anda bulunabilir. Eğer ultrasonla endometrioma tespit edilirse ve özellikle hasta şiddetli ağrıdan şikayet ediyorsa daha fazla test yapılmasına ihtiyaç duyulur. Erken teşhis büyük bir role sahiptir, çünkü derin endometriozis, böbrek veya bağırsak gibi organlarda kalıcı hasara yol açabilir. Ekstreperelvik endometriozis ise nadiren görülür ve genellikle diyafram veya cerrahi izler gibi bölgelerde görülür (Allaire vd., 2023).

Endometriosis subtype	Transvaginal ultrasonography	Laparoscopy
Superficial peritoneal endometriosis	Not visible on imaging	
Ovarian endometrioma		
Deep endometriosis of sigmoid colon		

Şekil 2.2 : Endometriyozisin alt tiplerinin görüntülemesi ve laparoskopik görünümü
(Allaire vd., 2023)

Endometriomaların ve endometriozisin cerrahi olarak eksizyonu, en güçlü kanıta sahip tedavi olarak kabul edilir. Ovarian endometriozisinin ablasyonu ikinci basamak tedavi olarak yer alırken, farmakolojik tedaviler genellikle önerilmez. Ancak, IVF veya cerrahi öncesinde GNRH-agonistleri kullanılabilir. Ağrı tedavisinde olduğu gibi, tamamlayıcı tedaviler infertilite tedavisinde de kanıt eksikliği nedeniyle henüz terapötik bir seçenek olarak kabul edilmemektedir (Kalaitzopoulos vd., 2021).

Özetle, endometriozis tedavisinde cerrahi müdahale ve farmakolojik tedaviler ön planda yer almakta, ancak tamamlayıcı tedavi seçeneklerinin etkinliği üzerine daha fazla araştırma yapılması gerektiği vurgulanmaktadır (Kalaitzopoulos vd., 2021).

2.3.2. Polikistik over sendromu (PCOS)

Polikistik over sendromu (PCOS), genellikle ergenlik döneminde başlayan, hormon dengesizlikleri ve adet düzensizlikleriyle kendini gösteren bir üreme sağlığı sorunudur. Bu durum, aşırı tüylenme, akne ve vücutta erkeklik hormonu artışı gibi belirtilerle de ortaya çıkabilir. Ergen kızlarda PCOS tanısı, genellikle adet düzensizlikleri ve aşırı androjen belirtilerine dayanarak konur. Ergenlik döneminde PCOS riski taşıyan gençlere, sağlıklı yaşam tarzı değişiklikleri ve semptomları hafifletmeye yönelik tedaviler önerilebilir. Bu tedaviler arasında doğum kontrol hapları, metformin veya spironolakton gibi ilaçlar yer alabilir. Erken tanı ve doğru müdahaleler, PCOS'un gelecekteki sağlık sorunlarını önlemeye ve gençlerin yaşam kalitesini artırmaya yardımcı olabilir (Witchel vd., 2019).

Polikistik Over Sendromu (PCOS) ile ilgili en önemli sorunlardan biri insülin direncidir (IR). İnsülin direnci, vücudun insüline yeterince yanıt vermemesi sonucu kan şekerinin yükselmesine yol açar. Bu durum, PCOS'un belirtilerini şiddetlendirir ve kadınların kilo almasına neden olur. Aşırı kilo, insülin direncini daha da kötüleştirir ve bu da PCOS'u daha karmaşık hale getirir. Bu süreci etkileyen faktörler genetik, biyolojik ve çevresel unsurların birleşimidir. PCOS tedavisinde atılacak ilk adım, yaşam tarzı değişiklikleridir. Sağlıklı beslenme ve düzenli fiziksel aktivite, kilo kontrolünü sağlamak ve insülin direncini azaltmak için temel unsurlardır. Uluslararası sağlık kılavuzları, yaşam tarzı değişikliklerini PCOS yönetiminde ilk tercih edilen yaklaşım olarak vurgulamaktadır. Özellikle aşırı kilolu kadınlar için kilo alımının engellenmesi ve gerektiğinde hafif kilo kaybının sağlanması, insülin direncini iyileştirmek için kritik bir adımdır (Cowan vd., 2023).

Tıbbi topluluk, PCOS'un üç temel parametresi olan anovülasyon, hiperandrojenizm ve polikistik overler doğrultusunda dört farklı fenotip tanımlamıştır (Tablo 1). Bu fenotipler, metabolik ve over fonksiyon bozukluğunun derecesine göre, en ağır (fenotip A) ile en hafif (fenotip D) arasında bir sıralama göstermektedir (Singh vd., 2023).

Tablo 2.2 : PCOS'un 4 ana klinik fenotipi
(Singh vd., 2023).

Feature	Phenotype A	Phenotype B	Phenotype C	Phenotype D
Biochemical/clinical hyperandrogenism	+	+	+	-
Chronic anovulation	+	+	-	+
Polycystic ovaries	+	-	+	+

2.3.2.1.Klomifen citrat (CC)

Clomid sitrat (CC), PCOS'lu genç kadınlarda ovülasyonu uyararak gebelik şansını artırır. Adet döngüsünün 2. ile 5. günü arasında günde 50 mg olarak başlanır ve doz artırılır. Clomid, metformin ile birlikte de kullanılabilir. Başarı oranı yaklaşık %30 olup, %20'si düşükle sonuçlanabilir. Yan etkiler arasında over büyümesi, çoklu gebelikler ve sıcak basmaları yer alır (Akre vd., 2022).

CC, kontrollü over stimülasyonu için de kullanılabilir de, en başarılı şekilde PCOS'lu kadınlar ve WHO grup II hastalarının tedavisinde etkili olmuştur. CC'nin en büyük avantajı, ağız yoluyla alınabilmesi ve nispeten ucuz olmasıdır; bu da onu enjeksiyonla verilen pahalı tedavilere göre daha ulaşılabilir kılar. Ancak, bu alanda benzer amaçlarla kullanılan birçok yeni tedavi seçeneği ortaya çıkmışken, CC'nin ovülasyonu indüklemek için en uygun seçenek olup olmadığını tekrar değerlendirmek önemli bir konu haline gelmiştir (Homburg, 2005).

2.3.2.2.Metformin

Metformin, insülin duyarlılığını artıran ve genellikle tip II diyabet tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Karaciğerin fazla glikoz üretimini engeller, ancak insülin seviyelerini artırmaz. PCOS'lu kadınlarda da etkili olduğu gözlemlenmiştir. En yaygın yan etkileri ishal ve mide rahatsızlıklarıdır, ancak genellikle tedavinin ilk dört haftasında hafifler. Daha ciddi yan etkisi ise nadiren görülen laktik asidozudur. Bazı

kadınlar bu yan etkiler yüzünden tedaviyi bırakmak zorunda kalabilir (Awartani & Cheung, 2002).

Metformin'in yan etkileri genellikle gastrointestinal (GI) sistemle ilgili olup, bunlar Tablo 2'de listelenmiştir. Ancak, sürekli salım formülasyonu, genel olarak daha düşük yan etki oranına sahip olabilir. Metformin, en iyi aç karnına alınır. GI yan etkilerinin görülme sıklığını azaltmak için, metformin dozuna düşük bir seviyeden (örneğin, 250-500 mg/gün) başlanması ve ardından 4-6 hafta süresince yavaşça artırılması önerilir (Mathur vd., 2008).

Tablo 2.3 : Metformin'in Yan Etkileri
(Mathur vd., 2008).

Gastrointestinal side effects	Diarrhea Nausea Vomiting Bloating Abdominal discomfort Flatulence Indigestion Constipation Heartburn Unpleasant metallic taste in mouth
Other side effects	Sneezing Cough Runny nose Flushing of skin Nail changes
Rare side effects	Lactic acidosis Chest pain Rash

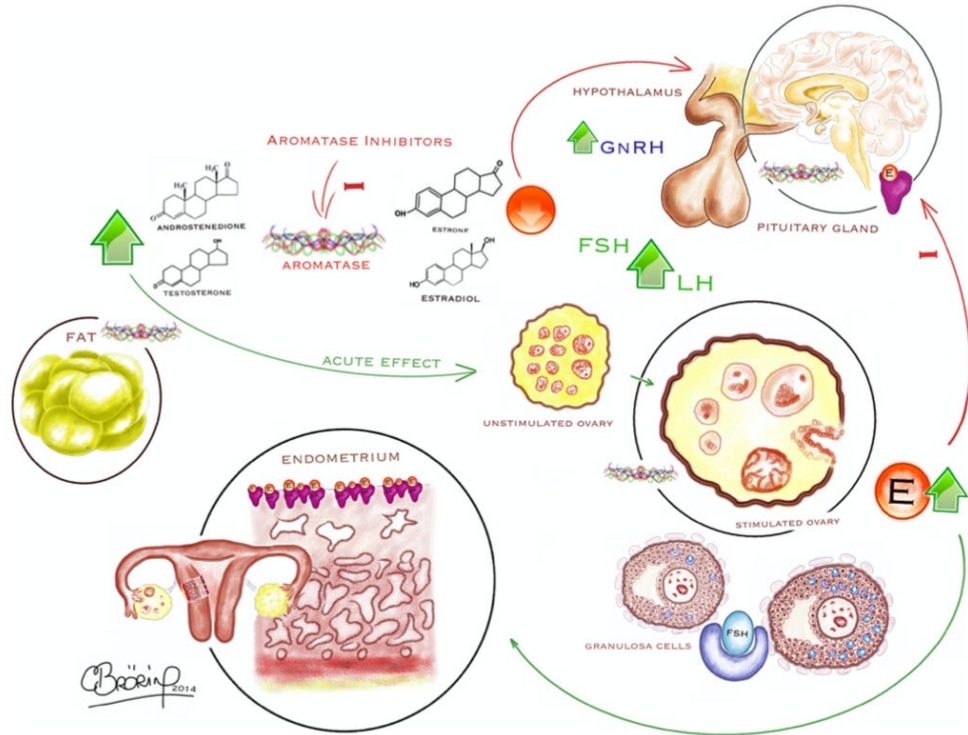
Mathur. Use of metformin in polycystic ovary syndrome. Am J Obstet Gynecol 2008.

2.3.2.3. Aromataz inhibitörleri (Aİ)

Aromataz inhibitörleri (AI), östrojen üretimini engelleyerek ovülasyonu başlatır. Aromataz enzimi, androjenleri (testosteron ve androstenedion gibi) östrojenlere dönüştüren bir çeşit enzimdir. AI'ler bu enzimi inhibe ederek, vücutta östrojen seviyelerini düşürerek ipotalamik-hipofiz eksenini östrojenin negatif geri

bildirimiyle serbest bırakır. Bu, FSH (folikül uyarıcı hormon) salgısını artırır ve overlerin gelişimini sağlar. AI'ler, ayrıca LH (luteinize edici hormon), androstenedion ve testosteron seviyelerini artırır. Bu, yumurtalıkta androjenlerin artmasına ve folikül büyümesinin hızlanmasına sebep olur. FSH'ye duyarlılık artar ve bu da daha fazla yumurta gelişimini sağlar. AI'ler, östrojen reseptörlerine antagonistik bir etki yapmaz, yani endometriyumda östrojenin doğal etkilerini engellemez. Bu, AI tedavisinin çoğul gebelik riskini azaltırken, normal FSH baskılamasını ve küçük foliküllerin yok olmasını korur (Palomba, 2015).

Sonuç olarak, aromataz inhibitörleri, ovülasyon indüksiyonu için etkili bir alternatif sunar ve özellikle endometriyum üzerinde olumsuz etkiler oluşturmadan yumurtalık fonksiyonlarını iyileştirebilir (Palomba, 2015).



Şekil 2.3 : Klomifen Sitrat'ın Mekanizması (Palomba, 2015).

2.3.3. Prematür over yetmezliği

Prematür over yetmezliği (POF), 40 yaşından önce overlerin işlevinin kaybolması anlamına gelen bir üreme sağlığı sorunudur. Bu durum, overlerdeki foliküllerin bitmesiyle ve genetik yatkınlıkla ilişkilendirilebilir, çoğunlukla otoimmün bir hasar nedeniyle ortaya çıkar. POF, kadınların yaklaşık %1'inde görülür ve 30 yaşından önce nadir olmakla birlikte, 40 yaşından önce her 100 kadından 1'inde görülür. Normalde menopoza yaşı ortalama 51 civarındayken, POF, bu yaştan çok önce yumurtalık fonksiyonlarının tükenmesine neden olur (Jankowska, 2017).

Prematür over yetmezliği (POF), çeşitli nedenlerle ortaya çıkmaktadır. Bazı vakalar, kanser tedavileri veya otoimmün hastalıklar gibi çevresel faktörlerden kaynaklanırken, diğerleri genetik faktörlere bağlıdır. POF'nin genetik bileşeni güçlüdür, özellikle X kromozomundaki anormallikler bu durumu tetikleyebilir. Ancak, POF'nin nedeni çoğu zaman belirlenememektedir ve bu durum hem tekil hem de ailesel şekillerde görülebilir. Özetle, bazı durumlarda hastalığın nedeni açıklanamaz ve genetik yatkınlık önemli bir rol oynar (Beck-Peccoz & Persani, 2006).

POI tedavisinin temel amacı, semptomları hafifletmek ve düşük östrojen seviyelerinin neden olduğu sağlık sorunlarını (örneğin, kemik kaybı ve kardiyovasküler riskler) azaltmaktır. Hormon replasman tedavisi (HRT), sıcak basmalarını ve osteoporoz gibi sorunları engellemek için kullanılır. Ayrıca, HRT'nin erken başlanıp menopoza yaşına kadar devam edilmesi, kalp sağlığını da olumlu etkiler. Böylelikle tedavi yaşam kalitesini iyileştirir ve cinsel sağlığı destekler. Psikososyal destek de tedavide önemli bir role sahiptir, özellikle üreme sağlığına yönelik endişelere duyarlı bir yaklaşım gerekir (Benetti-Pinto vd., 2020).

2.3.4. Hiperprolaktinemi

Hiperprolaktinemi, kadınların üreme sağlığını etkileyen önemli bir hormonal bozukluktur ve üreme problemi yaşayan kadınlarda %9 ila %17 oranında görülmektedir. Ayrıca, infertilite yaşayan kadınlarda hipotiroidizm (tiroid bezinin az

çalışması) daha sık görülmektedir. TRH hormonu, hem tiroid hormonlarını hem de prolaktin seviyelerini artırabilir.

Hipotiroidizmlı kadınların yaklaşık %30'unda prolaktin düzeylerinde artış görülür. Hipotiroidizm, hiperprolaktinemi ile yakından ilişkilidir ve bu da yumurtlama problemlerine yol açabilir. Bu nedenle, infertilite tedavisi gören kadınların TSH ve prolaktin düzeylerinin düzenli olarak ölçülmesi önemlidir. Ancak, hiperprolaktinemi ve bu sorunun üreme sağlığı üzerindeki etkileri hakkında daha fazla farkındalık oluşması gerekmekte, bu testler her kadında rutin olarak yapılmalıdır (Agrawal vd., 2013).

Hiperprolaktinemi tedavisinde gerekli görüldüğünde uzun süreli dopamin agonisti kullanımı tercih edilir. Menstrual siklus, hamilelik ve menopoz gibi faktörlerden dolayı prolaktin salgısı farklılık gösterebilir. Östrojen, prolaktin üretimini arttırabilen bir hormon olarak prolaktin gen ekspresyonunu düzenler, dopamin reseptörlerini baskılar ve laktotrof hücrelerinin çoğalmasını uyarır. Bu yüzden östrojen, prolaktin salınımını tetikleyen bir faktör olarak kabul edilir. Hamilelikte yüksek östrojen seviyeleri, prolaktin üretimini artırabilir ve prolaktinomaların büyümesine yol açabilir. Ancak menopozda östrojen seviyeleri düştüğünde, prolaktin üretimi de azalır. Prolaktin, hipofiz bezi tarafından düzenlenen tek hormon olup, hipotalamus aracılığıyla dopaminle baskılanır (Benetti-Pinto vd., 2024).

2.3.5. Tiroid sistemi bozuklukları

Tiroid hormonları, kadın üreme sisteminin çeşitli bölümlerinde, folikül hücrelerinden plasentasyona kadar önemli bir role sahiptir (Concepción-Zavaleta vd., 2023).

Tiroid bozuklukları, yetişkin kadınların yaklaşık %14'ünü etkileyen bir üreme sağlığı sorunudur. Kadınlar, erkeklere göre 3-5 kat daha fazla tiroid tedavisi alır, bu da kadın cinsiyetinin tiroid hastalıkları için bağımsız bir risk faktörü olduğuna kanıt olarak gösterilebilir. Ayrıca aşırı kilolu kadınlarda ve bazı etnik gruplarda (özellikle Doğu Asyalılar) tiroid hastalıklarına daha sık rastlanır. Tiroid bozuklukları, üreme ve metabolizma üzerinde de olumsuz etkilere neden olabilir. Örneğin, subklinik

hipotiroidizm (SCH), polikistik over sendromu (PCOS) ile ilişkilidir ve bu durum, yumurtlama sorunları ve hormon dengesizliklerine sebep olur. Otoimmün tiroid hastalıkları (Graves hastalığı veya Hashimoto tiroiditi gibi) olan kadınlarda ise infertilite oranları %50'ye kadar çıkabilir ve erken menopoz riski artar. Özetle tiroid bozuklukları, üreme sağlığını doğrudan etkileyebilecek önemli bir faktördür ve kadınlarda metabolik hastalıklarla da ilişkilendirilebilir (Brown vd., 2023).

2.3.6. Pelvik iltihap hastalığı

Pelvik İltihap Hastalığı (PID), kadın üreme sistemi organlarının üst bölümünde enfeksiyon sonucu gelişen bir iltihaplanma olarak tanımlanır. Genellikle mikroorganizmalar nedeniyle ortaya çıkar ve belirtiler; ateş, ağrı, vajinal akıntı ve düzensiz kanama olarak ortaya çıkar. Ancak bazı durumlarda semptomlar hafif olabilir ya da hiç olmayabilir, bu da enfeksiyonun geç fark edilmesine ve hastalığın ilerlemesine yol açar. PID'in kesin yaygınlığı bilinmemekle birlikte, gelişmekte olan ülkelerde kadınlar daha fazla etkilenmektedir (Hunt & Vollenhoven, 2023).

Akut pelvik inflamatuvar hastalık (PID) ile tüp kaynaklı infertilite ve dış gebelik gibi uzun vadeli sorunlar arasında güçlü bir bağlantı olduğu, İsveç'te yapılan büyük çaplı uzun dönemli çalışmalarda gösterilmiştir. PID geçiren hastaların tüplerindeki hasarın şiddeti, gelecekteki infertilite riskini belirleyen en önemli etkidir. Hafif tüp hasarı olan hastalarda infertilite oranı %3, orta derecede hasarı olanlarda %13, şiddetli hasarı olanlarda ise %29'dur. Ayrıca, PID'nin birden fazla kez yaşanması infertilite riskini artırır (Brosens, 1973).

Son zamanlarda yapılan araştırmalar, PID'li pek çok kadının doğurganlık hizmetlerinden faydalanmadığını açıklamıştır. Bunun başlıca nedenleri arasında bu hizmetlere erişimin zor olması, sigorta kapsamının yetersizliği ve tedavi maliyetlerinin yüksek olması yer almaktadır. Bu durum, kadınların sağlıklarına yönelik ihtiyaç duydukları desteği almakta zorlanmalarına yol açmaktadır (Songer vd., 2004).

2.3.7. Tüplerde tıkanıklık

Kadınların yaklaşık %30'u fallop tüpü hastalıkları nedeniyle infertilite yaşar ve bu kadınların %10-%25'inde proximal (yakın) fallop tüpü tıkanıklığı görülür. Fallop tüpü, sperm birleşmesinde kritik bir rol oynar ve doğal yolla gebelik için normal işleviyle çalışabilmesi gereklidir.. Tüplerdeki tıkanıklık, infertilitenin yaygın bir nedenidir. Bu hastalar, tıkanmış fallop tüplerini açmak ve üreme işlevlerini yeniden kazanmak konusunda oldukça istekli olup, doğru tanı ve en uygun tedavi seçeneklerini araştırmalıdır (Ambildhuke vd., 2022)

Fallop tüpleri, sperm ve yumurtanın birleştiği ve doğal gebelik için büyük role sahip olan önemli yapılardır. Tüplerdeki tıkanıklık genellikle üreme organlarındaki enfeksiyonlardan kaynaklanır. Özellikle *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* ve *Mycoplasma hominis* gibi patojenler tüp tıkanıklığına yol açabilir. Bu tıkanıklık, infertiliteye sebep olur ve tedavi edilmezse kadınların hamile kalma şansını düşürür (Liu vd., 2017).

Tüp tıkanıklığının tanısında histerosalpingografi, histerosalpingosonografi, jinekolojik endoskopi ve klamidy testleri gibi yöntemler kullanılır. Tedavi seçenekleri arasında histeroskopi, laparoskopi ve girişimsel tedaviler bulunur. Ek olarak, geleneksel Çin tıbbı ve psikolojik müdahale gibi alternatif tedavi yöntemleri de tercih edilebilir. Doğru tanı ve tedavi ile tüp tıkanıklığına bağlı infertilite önemli ölçüde tedavi edilebilir ve kadınların gebe kalma şansını artırılabilir (Liu vd., 2017).

2.3.8. Kromozomal anormallikler

Kromozomal anormallikler, özellikle kromozomal polimorfizmler, kadın infertilitesinde oldukça yaygın görülen durumlardır. Bu tür anormallikler, gebe kalamayan çiftlerin %1,3 ile %15'i arasında ortaya çıkmaktadır. Kadınlar arasında kromozomal anormalliklerin görülme sıklığı ise yaklaşık %10'dur. Oositlerin yaşlanmaya bağlı olarak genetik değişimlere daha yatkın olması, maternal yaş arttıkça kromozomal anormallik riskinin de yükselmesine neden olur. Ayrıca, çevresel faktörler ve yaşam tarzı da kromozomal anormalliklerin gelişiminde önemli bir rol

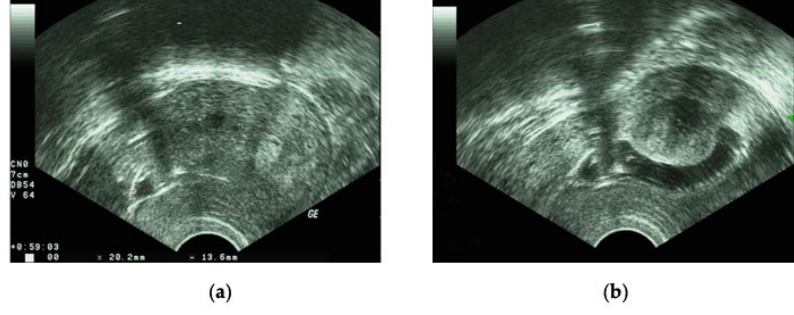
oyun. Yani, sadece yaş değil, aynı zamanda çevresel etmenler de bu durumu etkileyebilir (Shirinova vd., 2022).

Kadınlarda üreme sistemi bozuklukları ve genital organların gelişimsel anormallikleri oldukça yaygındır, ancak bu durumların genetik sebepleri hala tam olarak anlaşılammıştır. Cinsel gelişim sırasında, doğuştan gelen üreme organı sorunları fertilitiyi etkileyebilir. Bu problemler, Mullerian kanallarının, uterus'un, fallop tüplerinin ve overlerin anatomik bozuklukları gibi farklı biçimlerde ortaya çıkabilir (Zorrilla & Yatsenko, 2013).

2.3.9. Uterus problemleri

Uterus kaynaklı infertilite (UFI), uterus'un tamamen yokluğu (AUFI) veya işlevsiz bir uterus (NAUFI) durumu olarak bilinir. Bu durum kadınların çocuk sahibi olamama nedenlerinden biridir, ancak tam prevalansı henüz bilinmemektedir. 1970'lerde yapılan araştırmalara göre, dünya genelindeki kadınların %3-5'ini etkileyen UFI, doğurganlık çağındaki her 500 kadından birinde ise rahmin tamamen yokluğu (AUFI) durumuna rastlanmaktadır. Bu sorun kadınlar için mental ve fiziksel açıdan zorlu bir durum olup, tedavi seçenekleri sınırlıdır (Sallée vd., 2022).

Uterus fibroidleri de üreme çağındaki kadınları etkileyen ve rahimde oluşan iyi huylu tümörler olup; bir diğer yaygın görülen infertilite sebeplerindedir. Bu fibroidler düz kas hücreleri ve fibroblastlardan oluşur. Fibroidlerin boyutları, konumları ve sebep oldukları semptomlar oldukça farklılık gösterebilir. Bazı kadınlar hiçbir semptom hissetmezken, diğerleri adet dönemlerinde aşırı kanama, şiddetli ağrılar veya düzensiz kanamalar gibi sorunlarla karşılaşabilir. En sık görülen belirti, ağır adet kanamalarıdır ve bu da zamanla kansızlık, yorgunluk ve ağrılı adetlere yol açabilir (Günther vd., 2022).



Şekil 2.4 : (a) 2D ultrasonografide miyom; (b) histerosonografide miyom (Günther vd., 2022).

2.3.10. Obezite

Son yıllarda doğurgan çağındaki kadınlar arasında obezite ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) önemli ölçüde artış göstermiştir. Bu artış, obezite faktörlerinin gebelik süresini uzatması, gebe kalma oranlarını düşürmesi ve infertilite tedavilerine yanıtı azaltması sebebiyle önemlidir. Birçok çalışma, obezitenin prenatal komplikasyonlar, örneğin gebelik hipertansiyonu ve gestasyonel diyabet riskini artırdığını göstermiştir. Ayrıca, doğum süresini uzatarak, tıkanmış doğum ve sezaryen doğum riskini artırmaktadır ve fetüs üzerinde önemli etkiler göstermektedir (Lai vd., 2024).

Obez kadınlarda insülin direnci, leptin seviyelerindeki artış ve hormon dengesizlikleri (özellikle androjen artışı) gibi durumlar da görülür. Bu değişiklikler, yumurtlama (ovülasyon) sorunlarına ve hormonların düzenini bozan diğer etkilere neden olur. Hormonal değişiklikler ve yağ metabolizmasındaki bozulmalar, kadınlardaki HPG (hipotalamus-hipofiz-gonad) eksenini olumsuz etkiler ve bu da üreme sorunlarına yol açar. Sonuç olarak, obezite, sağlıklı gebelik şansını azaltır ve üreme sağlığını tehdit eder (Dağ & Dilbaz, 2015).

2.4. Hipoksi İndüklenebilir Faktör 1 alt birim alfa (HIF1 Alfa)

Hipoksiye duyarlı faktör (HIF-1), oksijen seviyelerinin düşüş gösterdiği durumlarda devreye giren bir molekül olup, tümörlerde damar oluşumu (anjyogenez) ve memeli gelişimi gibi kritik süreçlerde önemli bir rol oynayan transkripsiyon faktörüdür. HIF-

1 α 'nın kararlı kalması ve aktivitesi, çeşitli kimyasal değişikliklerle (örneğin, hidroksilasyon, asetilasyon ve fosforilasyon) düzenlenir. Bu değişiklikler, HIF-1 α 'nın hücre içindeki fonksiyonlarını ve görevlerini etkileyerek, oksijen yetersizliğine karşı hücreyi uyumlu hale getirir (Lee vd., 2004). HIF-1 α ökaryotik hücrelerde, yani tüm omurgalı ve omurgasız canlılarda oksijensiz ortama adapte olabilmek için kritik bir role sahiptir. Bu protein, 15 kromozomda bulunan 100'den fazla genin düzenlenmesinde büyük bir etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. HIF-1 α 'nın rol oynadığı alanlar oldukça geniştir ve metabolizma, anjiyogenez (yeni kan damarlarının oluşumu), hematopoez (kan hücrelerinin üretimi), epitel hücrelerinin çoğalması ve göçü, eritropoez (kırmızı kan hücrelerinin üretimi), bağışıklık, inflamasyon, kanser, epigenetik düzenleme, apoptoz (hücre ölümü) ve otofaji (hücre içindeki atıkların temizlenmesi) gibi hayati süreçlerde önemli bir göreve sahiptir. Bu nedenle HIF-1 α , vücudun oksijen seviyelerine tepki verirken birçok temel biyolojik fonksiyonun düzenlenmesinde kilit bir noktadadır (Ni vd., 2020). Erken gebelikte, trofoblast hücreleri hipoksik koşullar altında HIF-1 (Hipoksiye Duyarlı Faktör 1) salgılar. Bu, fetüsün sağlıklı bir şekilde gelişmesi için gerekli olan adaptif bir yanıtı etkiler (Pringle vd., 2009).

Tekrarlayan gebelik kaybı yaşayan hastalarda, rahimde hem HIF-1 α ekspresyonunun hem de anjiyogenezinin azaldığı gözlemlenmiştir (Ma vd., 2023). Bu durum, HIF-1 seviyelerinin düşmesinin, uterin doğal öldürücü (uNK) hücreleri tarafından salgılanan VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) miktarını düşürmesi veya uNK hücrelerinin sitotoksik aktivitesinin artması yoluyla RPL'na yol açabileceğini düşündürmektedir. Bu bozulmalar, trofoblastlar ile uNK hücreleri arasındaki anormal etkileşimlerden kaynaklanıyor olabilir. Bu tür etkileşimler, implantasyonun başarısız olmasına yol açabilir ve gebelik şansını olumsuz etkileyebilir fakat bu durumu kanıtlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Ma vd., 2023).

Bu kapsamda bu çalışmada RPL ve Endometriosis olgularında serum HIF-1 α düzeyinin incelenmesi amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif çalışmada;Acıbadem Maslak Hastanesi IVF Ünitesi'ne Ağustos 2024-Aralık 2024 tarihleri arasında başvuran 65 hastadan alınan serum örneklerinin analizi prospektif olarak yapılmıştır.Çalışma için 01.04.2024 tarih ve 2024/04-1247 sayılı etik kurul kararı alınmıştır. Çalışma için hastalar 3 gruba ayrılmıştır.Bu gruplar;

Grup 1:RPL Hastaları

Grup 2:Endometriosis Hastaları

Grup 3:Konrol Olguları

şeklindedir.

1.Gruba 25-35 yaş grubu arasındaki hastalar dahil edilmiştir.Bu gruptaki hastaların bazal hormon düzeyleri normal,sperm parametreleri ve embriyo parametreleri normal olgulardır ve tekrarlayan gebelik kaybı grubudur.25 olgunun analizi yapılmıştır.

2.Gruba 25-35 yaş grubu arasındaki hastalar dahil edilmiştir.Bu gruptaki hastalar bazal hormon düzeyleri normal,sperm parametreleri ve embriyo parametreleri normal olgulardır,gebelik hikayesinin olmadığı , diagnostik laparoskopi ile minimal endometriosis tespit edilmiş hastalar dahil edilmiştir.15 olgunun analizi yapılmıştır.

3.Gruba; 25-35 yaş grubu arasındaki hastalar dahil edilmiştir .Bu gruptaki hastalar bazal hormon düzeyleri normal,sperm parametreleri ve embriyo parametreleri normal olgulardır,gebelik hikayesinin olduğu hastalar dahil edilmiştir ve kontrol olgularıdır.25 olgunun analizi yapılmıştır.

Tüm hastaların;kadın yaşı,erkek yaşı;FSH,AMH,LH,PRL,E2 değerleri,sperm konsantrasyonu,sperm morfolojisi,sperm motilitesi,M2 oosit sayısı,fertilize oosit sayısı,embriyo kalitesi,ET 5 gün,ET günü E2,ET günü P4 gibi tüm parametreleri kayıt

altına alınmıştır.Hastaların Beta HCG günleri ve Beta HCG değerleri de kayıt altına alınmıştır.

Tüm hastalardan 2 cc kan alındı, toplanan örnekler santrifüj cihazında 2500 devir üzerinde 10 dk boyunca santrifüj edildi, serumları ayrılan kan örnekleri, Eppendorf tüplerde,-20 derecede muhafaza edildi.

Tüm serum örnekleri toplandıktan sonra serum HIF1-alfa değerlerine, Elisa yöntemiyle ELK Biyoteknoloji firmasının Human H1f1-alfa elisa kiti ile bakılmış ve sonuçlar elde edilmiştir.

İstatistiksel analiz SPSS (sürüm 20) ile yapıldı. P değerleri <0.05 anlamlı bir olarak kabul edildi. Nicel değişkenler normal dağılım göstermedikleri için grup karşılaştırmalarda non-parametrik yöntemler uygulandı.

Üç grubun karşılaştırılması Kruskal-Wallis Analizi, ikili grup karşılaştırması ise Mann Whitney Analizi ile yapıldı. Değişkenler arasındaki korelasyon Spearman's rho Analizi ile incelendi.

4. BULGULAR

Tablo 4.4 : Değişkenlerin normal dağılım incelenmesi
(Shapiro Wilk Analizi)

	Shapiro-Wilk	p
Kadın yaşı	0,764	0,041
M2	0,789	0,016
Fertilize oosit	0,782	0,015
Endometrium kalınlığı	0,770	0,022
FSH	0,786	0,018
LH	0,789	0,033
AMH	0,683	0,004
PRL	0,646	0,037
E2	0,680	0,027
Beta HCG	0,619	0,005
E2 (E.T. günü)	0,620	0,003
P4 (E.T. günü)	0,744	0,027
HIF1_alfa	0,775	0,025
Erkek yaşı	0,951	0,047
Sperm konsantrasyonu	0,800	0,046
Sperm motilitesi	0,805	0,040
Sperm morfolojisi	0,831	0,011

Nicel değişkenlerin normal dağılım kontrolü Shapiro Wilk Analizi ile yapılmış; normal dağılım göstermedikleri saptanmıştır.

Tablo 4.5 : Kadınların gruplara ilişkin genel özellikleri ve karşılaştırma.

		Yaş	M2	Fertilize oosit	Endometrium kalınlığı
Tekrarlayan Gebelik kaybı (n=25)	Ortalama	32,50	21,04	13,08	11,25
	Std.	4,64	19,21	7,16	1,93
	Sapma				
	Minimum	21,00	5,00	4,00	8,30
	Maximum	41,00	97,00	36,00	15,00
Endometriyozis (n=15)	Ortalama	33,00	14,33	12,07	11,99
	Std.	3,05	5,96	4,30	1,75
	Sapma				
	Minimum	28,00	7,00	7,00	9,60
	Maximum	38,00	25,00	19,00	14,90
Kontrol (n=25)	Ortalama	31,92	14,08	11,52	14,64
	Std.	3,17	6,58	5,72	18,08
	Sapma				
	Minimum	24,00	5,00	4,00	8,30
	Maximum	36,00	27,00	23,00	101,00
Kruskal-Wallis		0,52	2,16	0,69	1,70
P		0,771	0,339	0,709	0,428

Tekrarlayan gebelik kaybı, endometriyozis ve kontrol gruplarına ilişkin ortalamalar Kruskal Wallis Analizi ile karşılaştırılmıştır.

Yaş, M2 sayısı, fertilize oosit sayısı ve endometrium kalınlığı ortalamaları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanamamıştır.

Tablo 4.6 : Bazal hormon değerleri ve karşılaştırmalar.

		FSH	LH	AMH	PRL	E2
Tekrarlayan Gebelik kaybı (n=25)	Ortalama	6,56	6,76	3,69	17,60	36,56
	Std. Sapma	1,88	5,75	2,44	10,10	8,92
	Minimum	4,15	2,20	0,76	2,80	25,00
	Maximum	10,00	16,00	7,70	32,00	47,00
Endometriyozis (n=15)	Ortalama	5,80	4,20	2,11	18,55	74,68
	Std. Sapma	2,43	1,11	1,68	10,46	39,31
	Minimum	2,50	2,65	0,16	6,51	30,00
	Maximum	9,58	5,70	6,60	35,80	127,00
Kontrol (n=25)	Ortalama	7,36	6,66	2,36	21,40	44,77
	Std. Sapma	1,16	2,39	2,60	7,28	28,70
	Minimum	6,20	2,50	0,58	11,03	22,00
	Maximum	9,52	10,00	7,13	32,30	99,00
Kruskal-Wallis		2,42	3,65	3,70	0,74	2,77
P		0,30	0,16	0,16	0,69	0,25

Gruplar bazal hormon değerleri bakımından karşılaştırılmış; FSH, LH, AMH, PRL ve E2 ortalamaları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak farklı olmadığı görülmüştür

Tablo 4.7 : Tekrarlayan gebelik kaybı ve endometriosis olgularının kontrole kıyasla hormon değerleri ve karşılaştırmalar.

		Beta HCG	E2 (ETP4 günü)	(ETP4 günü)	HIF1_alfa
Tekrarlayan Gebelik kaybı (n=25)	Ortalama	331,21	250,71	152,60	0,65
	Std. Sapma	148,72	87,22	123,82	0,12
	Minimum	39,00	77,00	12,90	0,44
	Maximum	538,00	397,00	602,00	0,96
Endometriyozis (n=15)	Ortalama	189,73	330,60	113,16	0,46*
	Std. Sapma	143,38	275,40	39,73	0,09
	Minimum	15,80	113,00	58,40	0,30
	Maximum	427,00	1007,00	170,00	0,60
Kontrol (n=25)	Ortalama	389,04	428,35	131,52	0,61
	Std. Sapma	214,78	426,16	43,30	0,13
	Minimum	140,00	93,80	55,60	0,28
	Maximum	980,00	2280,00	247,00	0,81
Kruskal-Wallis	5,96	4,54	1,19	20,81	
P	0,051	0,104	0,551	0,001	

*: Mann Whitney

Beta HCG , embriyo transferi günündeki estradiol ve progesteron ortalamaları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak fark olmadığı görülmüştür. Endometriyozis grubunda HIF1_alfa değerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu ve

istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Tekrarlayan gebelik grubunun HIF1_alfa değeri kontrol grubu ortalamasından farklı değildir.

Tablo 4.8 : Gruplarda embriyo grade oranları.

		Tekrarlayan Gebelik			Toplam
		Endometriyozis	Kontrol		
Grade 1	n	6	6	8	20
	%	25,0%	40,0%	32,0%	31,3%
Grade 2	n	18	9	17	44
	%	75,0%	60,0%	68,0%	68,8%
Toplam	n	24	15	25	64
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Ki Kare : 0,97 ; p=0,613

Tablo 8'te embriyo grade dağılımı incelenmektedir. Üç grup arasında grade oranları bakımından fark saptanamamıştır (p=0,613).

Tablo 4.9 : Erkeklerin gruplara ilişkin yaş, sperm özellikleri ortalamaları ve karşılaştırmaları

		Yaş	Konsantrasyon	Motilite	Morfoloji
Tekrarlayan Gebelik kaybı(n=25)	Ortalama	35,21	54,41	44,63	1,96
	Std. Sapma	5,54	48,41	10,12	1,49
	Minimum	25,00	18,00	31,00	0,00
	Maximum	47,00	250,00	70,00	7,00
Endometriyozis (n=15)	Ortalama	36,93	52,80	50,00	1,47
	Std. Sapma	4,80	33,69	12,68	0,83
	Minimum	28,00	18,00	30,00	1,00
	Maximum	43,00	130,00	70,00	4,00
Kontrol (n=25)	Ortalama	36,04	46,56	50,40	2,36
	Std. Sapma	4,94	28,64	14,68	2,18
	Minimum	28,00	16,00	25,00	0,00
	Maximum	50,00	147,00	75,00	10,00
Kruskal-Wallis		1,24	0,05	3,06	2,21
P		0,538	0,977	0,216	0,331

Erkekler yaş ve sperm özellikleri bakımından incelenmiş; gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunamamış

Tablo 4.10 : Hormon değerleri arasında korelasyon (Spearman's rho).

		HIF1 alfa	Beta HCG	FSH	LH	AMH	PRL	E2	E2 (ET günü)
Beta HCG	R	0,140							
	P	0,334							
FSH	R	0,047	-0,027						
	P	0,810	0,901						
LH	R	-0,168	0,233	0,068					
	P	0,468	0,351	0,769					
AMH	R	-0,028	0,229	-0,230	0,201				
	P	0,879	0,250	0,303	0,439				
PRL	R	-0,200	0,212	-0,170	0,239	-0,007			
	P	0,385	0,414	0,515	0,390	0,978			
E2	R	-0,152	-0,185	-0,112	-0,519	0,809	0,121		
	P	0,560	0,527	0,668	0,057	0,001	0,694		
E2 (ET günü)	R	0,082	0,023	0,177	0,275	-0,099	-0,069	-0,142	
	P	0,518	0,872	0,358	0,227	0,588	0,767	0,586	
P4 (ET günü)	R	0,054	-0,025	0,194	0,220	-0,196	0,213	0,090	0,113
	P	0,674	0,861	0,313	0,337	0,282	0,354	0,731	0,374

HIF 1 alfa'nın Spearman's rho analizine göre hormonlar ile korelasyonu saptanmamıştır.Çalışmamızda olgular göz önüne alındığında sadece E2 ve AMH arasında pozitif korelasyon görülmüştür ($p=0,001$).E2'deki değişimin %65'i ($r^2=0,65$) AMH'deki artışa bağlıdır. Diğer değişkenler arasında korelasyon bulunamamıştır.



5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Yardımla üreme teknolojisinde son yıllarda önemli gelişmeler ile implantasyon biyolojisine katkılar yapıldı.İmplantasyon başarısızlığı gebelik için en önemli faktör olma özelliğini taşımaktadır.Endometrium reseptivitesinin mekanizmaları için hala çok sayıda çalışma yapılması gereklidir.Bu çalışmamızda, tekrarlayan gebelik kaybı ve endometriosis olgularında hipoksi indüklenebilir faktör-1 α 'nın (HIF-1 α) serum seviyelerinin embriyo transferi sürecinde işlevini araştırdık ve olgularda bazal hormon düzeylerinin anlamlı bir farklılık göstermediğini,Endometriosis ve RPL hastalarında Elisa yöntemi ile tainlerini yaptığımız serum HIF-1 α düzeyinin,Endometriosis grubunda kontrole kıyasla düşük olduğunu tespit ettik.

Bu prospektif çalışma Acıbadem Maslak Hastanesi IVF ünitesinde yapılmış olup üç ayrı hasta grubuna ayrılarak incelenmiştir.Toplam 65 hastanın serum örneklerinin analizi yapılmıştır.Gruplardaki hastalar ,önceden tanısı konan RPL hastaları,endometriosis hastaları ve gebelik tespit edilen kontrol olgularını içermektedir.

İmplantasyon süreci çok faktörlü bir biyolojik süreçtir ve desidualizasyon ve plasenta oluşumu ile sonuçlanmaktadır (Dai W vd., 2024).Fizyolojik süreç, çeşitli gen ekspresyonlarını ve hipoksik koşulların bulunmasını gerektirir (Dai W vd., 2024).Ayrıca iyi embriyo kalitesi implantasyonun önemli şartlarından biridir (Coughlan, 2018).

Tekrarlayan gebelik kaybı son adet döneminden itibaren,20 haftadan önce 3 ardışık gebelik kaybı olarak tanımlanır ve kadınların yaklaşık %1 ila %2'sini etkilemektedir (Ford & Schust ,2009).

Genel olarak infertil olguların % 5 inin ise tekrarlayan gebelik kaybı (RPL) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Mrozikiewicz AE vd., 2021). RPL olgularında biokimyasal gebelik , kromozom anomalileri, hormonal düzensizlikler ,vücut kitle indeksinin

yüksekliği , tütün ve alkol alımı ile birlikte endometriosis öyküsü söz konusu olabilir ,klinikte bütün bunların araştırması yapılabilir (Maybin JA vd.,2018).

Hipoksiye bağlı faktör-1 (HIF-1), α ve β olmak üzere iki alt birimden oluşan bir heterodimer peptid'dir. Düşük oksijen ortamına hücre sel yanıtı düzenleyen önemli bir transkripsiyon faktörüdür. HIF-1 α seviyelerinin normal oksijen koşullarında hızla azaldığı, hipoksik ortamlarda arttığı gösterilmiştir (KG Pringle vd.,2010). Placenta gelişimi gebeliğin 10. haftasından önce, düşük oksijenli ortamda oluşur. Bu süreçte HIF 1 alfa artışı görülür, bu durum trofoblastların çoğalma yetenekleri ile birlikte tutulmasını ancak enzimatik aktivitelerinin sınırlanmasını sağlar (C. Greenhill, 2018). 10-12. Gebelik haftalarında intervillöz kan akışı artar ve oksijen düzeyi normal hale gelir , bu durum HIF 1 alfa ekspresyonunun azalmasına yol açar (C. Greenhill, 2018). Preeklampsi gibi komplikasyonlu gebeliklerde HIF-1 α ekspresyonunun anormal derecede yüksek kaldığı ve trofoblast gelişiminin immatür aşamada kaldığı gösterilmiştir (Semenza vd., 1997).

Çalışmamızda tüm hastaların;kadın yaşı,erkek yaşı;FSH,AMH,LH,PRL,E2 değerleri,sperm konsantrasyonu,sperm morfolojisi,sperm motilitesi,M2 oosit sayısı,fertilize oosit sayısı,embriyo gradeleri,ET 5 gün,ET günü E2,ET günü P4 gibi tüm parametreleri kayıt altına alınmıştır.Hastaların Beta HCG günleri ve Beta HCG değerleri de kayıt altına alınmıştır. Yaş, M2 sayısı, fertilize oosit sayısı ve endometrium kalınlığı ortalamaları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanamamıştır. Gruplar bazal hormon değerleri bakımından karşılaştırılmış; FSH, LH, AMH, PRL ve E2 ortalamaları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak farklı olmadığı görülmüştür.Bu açıdan gruplarda heterojen bir durum söz konusu olmaması ,serum HIF 1 alfa değerinin implantasyon öncesi ,yani embriyo transfer günü değeri olarak değerlendirilmesi gerekmektedir.Yine grupların hormon ve sperioqram değerleri göz önüne alındığında açıklanamayan infertilite kapsamında olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda beta HCG , embriyo transferi günündeki estradiol ve progesteron ortalamaları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak fark olmadığı görülmüştür.

Endometriyozis grubunda HIF1_alfa değerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu ve istatistiksel olarak önemli olduğu saptanmıştır. Bu sonuç, endometriozis olgularında , östrojenin aşırı üretimi ve etkileriyle yakından ilişkilendirilebilir (Dai W vd., 2024). Östrojen, bazı durumlarda HIF-1 α 'nın ekspresyonunu modüle edebilir. Endometriozis dokusunda östrojen düzeyinin yüksek olması, HIF-1 α 'nın normalde beklenen düzeyde artmasını engelleyebilir veya bu ekspresyonu değiştirebilir (Wu vd., 2012).

HIF 1 alfa'nın 1995 yılında keşfedilmesinden sonra ,hipoksinin fizyolojik ve patolojik etkileri konusunda çalışmalar artmış, doku oksijen düzeyi veya kan düzeyi ile ilgili çalışmalar yapılmaya başlamıştır.

HIF-1 alfa , sabit bir alt birim HIF-1 β ile oksijene bağımlı bir alt birim HIF-1 α 'dan oluşan, bir heterodimerik proteindir (Dai W vd., 2024). Fizyolojik süreçlerde HIF 1 alfa'nın endometrial dokuda değişik ekspresyonundan söz edilmektedir (Critchley vd., 2020).

Endometriyal HIF-1 α 'nın , menstrüasyon ve desidualizasyon sırasında değişken ekspresyonu'nun lokal sinyaller ile kontrol edildiği anlaşılmıştır (Martínez vd., 2021). Sonuçta desidualizasyonun gerçekleştiği , endometrial parankimde farklılaşmaların ortaya çıktığı anlaşılmaktadır (Martínez vd., 2021).Ancak, HIF-1 α 'nın endometrial hastalıklar üzerindeki muhtemel etkilerini ortaya koyan çalışmalar henüz tamamlanmamış görülmektedir.

Endometriyal HIF-1 α , adet ve desidualizasyon sırasında dalgalandığı durum gözönüne alındığında embriyo transfer günü serum HIF1 alfa değerinin düşük olması'nın endometriosis olgularında endometrium'un kapasitesinin yeterli gelişmediği'nin göstergesi olabilir.

Endometriozisin patofizyolojisinde, anormal kan damarları ve hipoksik (düşük oksijen) alanlar oluşabilir. Hipoksi durumunda, HIF-1 α 'nın yükselmesi beklenirken, bazı çalışmalar endometriozis dokusunda bu aktivasyonun yeterince gerçekleşmediğini göstermektedir. Bu durum, endometriozis lezyonlarındaki hücrelerin oksijen yetersizliğine yanıt verme biçimlerinin farklılık gösterebileceğini veya HIF-1 α 'nın regülasyonunun bozulmuş olabileceğini düşündürebilir (Xiong vd., 2016).

Sonuç olarak bizim çalışmamızda, Endometriosis olgularında HIF1 alfa değerinin düşük olduğu saptanmış ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Bu çalışma daha ileri düzeyde endometriosis hastalarında hastalık şiddetine göre farklı evrelerde tekrarlanmasında yarar görülmüştür.

Serum HIF-1 α seviyeleri endometriosis'i tahmin etmek için hiçbir zaman kullanılmamıştır. Bu nedenle, bu çalışma, endometriosis hastaları için bir belirteç olma olasılığını taşımaktadır.

Çalışmamızda hasta sayıları düşük bulunmaktadır bu da sonuçların değerlendirilmesinde sınırlı bir durum oluşturmaktadır. Bu nedenle ,çalışmanın daha geniş gruplarda tekrarlanmasında yarar görülmüştür.

6. KAYNAKLAR

Agrawal, M., Samal, S., Hariharan, C., & Agrawal, S. (2016). Prevalence of hyperprolactinemia in infertile cases and its correlation with TSH in a rural set up hospital. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*, 2(4), 626–630. Retrieved from <https://www.ijrcog.org/index.php/ijrcog/article/view/258>

Akre, S., Sharma, K., Chakole, S., & Wanjari, M. B. (2022). Recent Advances in the Management of Polycystic Ovary Syndrome: A Review Article. *Cureus*, 14(8), e27689. <https://doi.org/10.7759/cureus.27689>

Allaire, C., Bedaiwy, M. A., & Yong, P. J. (2023). Diagnosis and management of endometriosis. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 195(10), E363–E371. <https://doi.org/10.1503/cmaj.220637>

Ambildhuke, K., Pajai, S., Chimegave, A., Mundhada, R., & Kabra, P. (2022). A Review of Tubal Factors Affecting Fertility and its Management. *Cureus*, 14(11), e30990. <https://doi.org/10.7759/cureus.30990>

Awartani, K. A., & Cheung, A. P. (2002). Metformin and polycystic ovary syndrome: a literature review. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*, 24(5), 393–401. [https://doi.org/10.1016/s1701-2163\(16\)30402-9](https://doi.org/10.1016/s1701-2163(16)30402-9)

Balen, A., & Rutherford, A. (2007). Management of infertility. *BMJ (Clinical research ed.)*, 335, 608-611. <https://doi.org/10.1136/bmj.39324.662049.80>

Benetti-Pinto, C., Soares, J., Maciel, G., Nacul, A., Yela, D., & Silva, A. (2020). Premature ovarian insufficiency: A hormonal treatment approach. *Revista Brasileira*

de Ginecologia e Obstetrícia: Revista da Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia, 42, 511-518. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1716929>

Benksim, A., Elkhoudri, N., Ait Addi, R., Baali, A., & Cherkaoui, M. (2018). Difference between primary and secondary infertility in Morocco: Frequencies and associated factors. *International Journal of Fertility & Sterility*, 12, 142-146. <https://doi.org/10.22074/ijfs.2018.5188>

Beck-Peccoz, P., & Persani, L. (2006). Premature ovarian failure. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 1, 9. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-1-9>

Bulletti, C., Coccia, M. E., Battistoni, S., & Borini, A. (2010). Endometriosis and infertility. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 27(8), 441-447. <https://doi.org/10.1007/s10815-010-9436-1>

Brown, E. D. L., Obeng-Gyasi, B., Hall, J. E., & Shekhar, S. (2023). The Thyroid Hormone Axis and Female Reproduction. *International journal of molecular sciences*, 24(12), 9815. <https://doi.org/10.3390/ijms24129815>

Chester, M., Tirlapur, A., & Jayaprakasan, K. (2022). Current management of recurrent pregnancy loss. *The Obstetrician & Gynaecologist*, 24, e12832. <https://doi.org/10.1111/tog.12832>

Cimadomo D., Craciunas L., Vermeulen N., Vomstein K., Toth B. Definition, diagnostic and therapeutic options in recurrent implantation failure: An international survey of clinicians and embryologists. *Hum. Reprod.* 2021;36:305–317. doi: 10.1093/humrep/deaa317.

Concepción-Zavaleta, M. J., Coronado-Arroyo, J. C., Quiroz-Aldave, J. E., Concepción-Urteaga, L. A., & Paz-Ibarra, J. (2023). Thyroid dysfunction and female infertility. A comprehensive review. *Diabetes & metabolic syndrome*, 17(11), 102876. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2023.102876>

Coughlan C. What to do when good-quality embryos repeatedly fail to implant. *Best Pr. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2018;53:48–59. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.07.004.

Cowan, S., Lim, S., Alycia, C., Pirotta, S., Thomson, R., Gibson-Helm, M., Blackmore, R., Naderpoor, N., Bennett, C., Ee, C., Rao, V., Mousa, A., Alesi, S., & Moran, L. (2023). Lifestyle management in polycystic ovary syndrome - beyond diet and physical activity. *BMC endocrine disorders*, 23(1), 14. <https://doi.org/10.1186/s12902-022-01208-y>

Dağ, Z. Ö., & Dilbaz, B. (2015). Impact of obesity on infertility in women. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*, 16(2), 111–117. <https://doi.org/10.5152/jtgga.2015.15232>

Dai, W., Guo, R., Na, X., Jiang, S., Liang, J., Guo, C., Fang, Y., Na, Z., & Li, D. (2024). Hypoxia and the endometrium: An indispensable role for HIF-1 α as therapeutic strategies. *Redox biology*, 73, 103205. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.103205>

El Hachem, H., Crepaux, V., May-Panloup, P., Descamps, P., Legendre, G., & Bouet, P. E. (2017). Recurrent pregnancy loss: current perspectives. *International journal of women's health*, 9, 331–345. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S100817>

Ford, H. B., & Schust, D. J. (2009). Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy. *Reviews in obstetrics & gynecology*, 2(2), 76–83.

Freytag, D., Günther, V., Maass, N., & Alkatout, I. (2021). Uterine Fibroids and Infertility. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 11(8), 1455. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11081455>

Greenhill C. (2018). Reproductive endocrinology: Hypoxia in endometrial repair. *Nature reviews. Endocrinology*, 14(3), 130. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.12>

Harley, A. (2017). Infertility, recurrent pregnancy loss and sperm DNA fragmentation, have we found the missing link?. *Translational Andrology And Urology*, 6(Suppl 4), S704-S706. doi:10.21037/tau.2017.06.15

H.O.D. Critchley, J.A. Maybin, G.M. Armstrong, A.R.W. Williams Physiology of the endometrium and regulation of menstruation *Physiol. Rev.*, 100 (2020), pp. 1149-1179, 10.1152/physrev.00031.2019

Homburg R. (2005). Clomiphene citrate--end of an era? A mini-review. *Human reproduction(Oxford,England)*, 20(8), 2043–2051. <https://doi.org/10.1093/humrep/dei042>

Hunt, S., & Vollenhoven, B. (2023). Pelvic inflammatory disease and infertility. *Australian journal of general practice*, 52(4), 215–218. <https://doi.org/10.31128/AJGP-09-22-6576>

Jauniaux, E., Farquharson, R. G., Christiansen, O. B., & Exalto, N. (2006). Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Human reproduction (Oxford, England)*, 21(9), 2216–2222. <https://doi.org/10.1093/humrep/del150>

Jiang, D., Li, L., & Zeng, B. Y. (2017). Treatment of Chinese Herbal Medicine for Female Infertility. *International review of neurobiology*, 135, 233–247. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2017.02.011>

JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC, 24(5), 393–401. [https://doi.org/10.1016/s1701-2163\(16\)30402-9](https://doi.org/10.1016/s1701-2163(16)30402-9)

Kalaitzopoulos, D. R., Samartzis, N., Kolovos, G. N., Mareti, E., Samartzis, E. P., Eberhard, M., Dinas, K., & Daniilidis, A. (2021). Treatment of endometriosis: a review with comparison of 8 guidelines. *BMC women's health*, 21(1), 397. <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01545-5>

Kling, C., Hedderich, J., & Kabelitz, D. (2018). Fertility after recurrent miscarriages: results of an observational cohort study. *Archives of gynecology and obstetrics*, 297(1), 205–219. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4532-4>

Lee, J. W., Bae, S. H., Jeong, J. W., Kim, S. H., & Kim, K. W. (2004). Hypoxia-inducible factor (HIF-1)alpha: its protein stability and biological functions. *Experimental & molecular medicine*, 36(1), 1–12. <https://doi.org/10.1038/emm.2004.1>

Liu, X., Cui, H., Chen, W., Xuan, X., Guo, X., & Hu, Y. (2017). Diagnosis and treatment of fallopian tube obstruction : a literature review.

Ma, J., Gao, W., & Li, D. (2023). Recurrent implantation failure: A comprehensive summary from etiology to treatment. *Frontiers in endocrinology*, 13, 1061766. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1061766>

Macer, M. L., & Taylor, H. S. (2012). Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*, 39(4), 535–549. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2012.10.002>

Mathur, R., Alexander, C. J., Yano, J., Trivax, B., & Azziz, R. (2008). Use of metformin in polycystic ovary syndrome. *American journal of obstetrics and gynecology*, 199(6), 596–609. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.09.010>

Maybin JA, Murray AA, Saunders PTK, Hirani N, Carmeliet P, Critchley HOD. Hypoxia and hypoxia inducible factor-1 α are required for normal endometrial repair

during menstruation. *Nat Commun.* 2018 Jan 23;9(1):295. doi: 10.1038/s41467-017-02375-6. PMID: 29362355; PMCID: PMC5780386.

Mrozikiewicz AE, Ożarowski M, Jędrzejczak P. Biomolecular Markers of Recurrent Implantation Failure-A Review. *Int J Mol Sci.* 2021 Sep 18;22(18):10082. doi: 10.3390/ijms221810082. PMID: 34576245; PMCID: PMC8472752

Ni, J., Wang, X., Stojanovic, A., Zhang, Q., Wincher, M., Bühler, L., Arnold, A., Correia, M. P., Winkler, M., Koch, P. S., Sexl, V., Höfer, T., & Cerwenka, A. (2020). Single-Cell RNA Sequencing of Tumor-Infiltrating NK Cells Reveals that Inhibition of Transcription Factor HIF-1 α Unleashes NK Cell Activity. *Immunity*, 52(6), 1075–1087.e8. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.001>

Palomba S. (2015). Aromatase inhibitors for ovulation induction. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 100(5), 1742–1747. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4235>

Pašalić, E., Tambuwala, M. M., & Hromić-Jahjefendić, A. (2023). Endometriosis: Classification, pathophysiology, and treatment options. *Pathology - Research and Practice*, 251, 154847. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2023.154847>

Pavletic, A. J., Wölner-Hanssen, P., Paavonen, J., Hawes, S. E., & Eschenbach, D. A. (1999). Infertility following pelvic inflammatory disease. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*, 7(3), 145–152. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-0997\(1999\)7:3<145::AID-IDOG6>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-0997(1999)7:3<145::AID-IDOG6>3.0.CO;2-6)

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org, & Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2021). Fertility evaluation of infertile women: a committee opinion. *Fertility and sterility*, 116(5), 1255–1265. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.08.038>

Pringle, K. G., Kind, K. L., Sferruzzi-Perri, A. N., Thompson, J. G., & Roberts, C. T. (2010). Beyond oxygen: complex regulation and activity of hypoxia inducible factors in pregnancy. *Human reproduction update*, *16*(4), 415–431. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmp046>

Regan, L., Rai, R., Saravelos, S., Li, T. C., & Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (2023). Recurrent Miscarriage Green-top Guideline No. 17. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*, *130*(12), e9–e39. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17515>

Martínez-Aguilar, R., Kershaw, L. E., Reavey, J. J., Critchley, H. O. D., & Maybin, J. A. (2021). Hypoxia and reproductive health: The presence and role of hypoxia in the endometrium. *Reproduction*, *161*(F1-F17). <https://doi.org/10.1530/rep-20-0268>

Sallée, C., Margueritte, F., Marquet, P., Piver, P., Aubard, Y., Lavoué, V., Dion, L., & Gauthier, T. (2022). Uterine Factor Infertility, a Systematic Review. *Journal of clinical medicine*, *11*(16), 4907. <https://doi.org/10.3390/jcm11164907>

Demirel, S. H., & Çetinkaya, S. (2014). Hipoksiyle indüklenen faktör-1: Hücrenin hipoksiye fizyolojik ve patolojik cevabı. *Sakarya Tıp Dergisi*, *4*(4), 171-177. <https://doi.org/10.5505/sakaryamj.2014.15010>

Shırınova, N., Yalçın, F. Z., & Tuğ Bozdoğan, S. (2022). Current Approach to Genetic Causes of Female Infertility and Genetic Counseling. *Duzce Medical Journal*, *24*(Special Issue), 56-62. <https://doi.org/10.18678/dtfd.1183278>

Singh, S., Pal, N., Shubham, S., Sarma, D. K., Verma, V., Marotta, F., & Kumar, M. (2023). Polycystic Ovary Syndrome: Etiology, Current Management, and Future Therapeutics. *Journal of clinical medicine*, *12*(4), 1454. <https://doi.org/10.3390/jcm12041454>

Songer, T. J., Lave, J. R., Kamlet, M. S., Frederick, S., Ness, R. B., & Pelvic Inflammatory Disease Evaluation and Clinical Health (PEACH) Study (2004). Preferences for fertility in women with pelvic inflammatory disease. *Fertility and sterility*, *81*(5), 1344–1350. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.09.064>

Witchel, S. F., Oberfield, S. E., & Peña, A. S. (2019). Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology, Presentation, and Treatment With Emphasis on Adolescent Girls. *Journal of the Endocrine Society*, *3*(8), 1545–1573. <https://doi.org/10.1210/js.2019-00078>

Wu, M. H., Lu, C. W., Chang, F. M., & Tsai, S. J. (2012). Estrogen receptor expression affected by hypoxia inducible factor-1 α in stromal cells from patients with endometriosis. *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology*, *51*(1), 50–54. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2012.01.010>

Xiong, Y., Liu, Y., Xiong, W., Zhang, L., Liu, H., Du, Y., & Li, N. (2016). Hypoxia-inducible factor 1 α -induced epithelial-mesenchymal transition of endometrial epithelial cells may contribute to the development of endometriosis. *Human reproduction (Oxford, England)*, *31*(6), 1327–1338. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew081>

Zhu, L., Zhou, B., Zhu, X., Cheng, F., Pan, Y., Zhou, Y., Wu, Y., & Xu, Q. (2022). Association Between Body Mass Index and Female Infertility in the United States: Data from National Health and Nutrition Examination Survey 2013-2018. *International journal of general medicine*, *15*, 1821–1831. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S349874>

Zorrilla, M., & Yatsenko, A. N. (2013). The Genetics of Infertility: Current Status of the Field. *Current genetic medicine reports*, *1*(4), 10.1007/s40142-013-0027-1. <https://doi.org/10.1007/s40142-013-0027-1>