

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

HİDROSALPİNKS CERRAHİ TEDAVİSİNİN İNSAN ENDOMETRİYUMU ÜZERİNE ULTRASTRÜKTÜREL ETKİLERİ

Tuğçe SAPMAZ

**HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TEZLİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DANIŞMANI
Prof. Dr. Sait POLAT**

ADANA-2017

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

HİDROSALPİKS CERRAHİ TEDAVİSİNİN İNSAN ENDOMETRİYUMU ÜZERİNE ULTRASTRÜKTÜREL ETKİLERİ

Tuğçe SAPMAZ

**HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TEZLİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DANIŞMANI
Prof. Dr. Sait POLAT**

Bu tez, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
TYL-2015-4528' nolu proje olarak desteklenmiştir.

**Tez No:
ADANA-2017**

KABUL ve ONAY

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Programı Çerçevesinde yürütölmüş olan

“Hidrosalpinks Cerrahi Tedavisinin İnsan Endometriyumu Üzerine Ultraströktürel Etkileri
”

adlı çalışma, aşğıdaki jüri tarafından **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tarihi: / /

TEZ SINAV JÜRİSİ

Prof. Dr. Sait Polat
Çukurova Üniversitesi
Başkan

Prof. Dr. M.Turan Çetin
Çukurova Üniversitesi
Üye

Prof. Dr. Ufuk Ö. Mete
Çukurova Üniversitesi
Üye

Prof. Dr. Özgöl Tap
Çukurova Üniversitesi
Üye

Prof. Dr. Ayşe Yıldırım
Mustafa Kemal Üniversitesi
Üye

Yukarıdaki Tez, Yönetim Kurulunun / / tarih ve sayılı
kararı ile kabul edilmiştir

Prof.Dr. Behice DURGUN
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca tez konumun seçilmesi, tez çalışmalarımın yürütülmesi ve değerlendirilmesinde bana her zaman destek olan ve eğitimim sırasında bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan tez danışmanım Prof. Dr. Sait POLAT' a sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım. Ayrıca gerek tez çalışmalarım sırasında gerekse eğitim aldığım süre boyunca yardımını ve desteğini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr Leman SENCAR'a ve Anabilim dalımızın bütün öğretim üyelerine saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam sırasındaki dokuların alınması ve diğer katkı ve yardımları için Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Mehmet Turan Çetin'e ve Doç.Dr. İbrahim Ferhat Ürünsak' a saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca anabilim dalımız teknisyenleri Nevriz Dural, Adile Sarıcalar ve Zuhale Özkurt'a teşekkür ederim.

Uzun bir eğitim süresini beraber paylaştığım, dostluklarını ve desteklerini esirgemeyen tüm çalışma arkadaşlarıma da teşekkürü borç bilirim. Yaşamımın her alanında bana destek olan, hayatıma yön vermem konusunda yardım ve özverilerini hiç bir zaman esirgemeyen, sevgili annem Özay SAPMAZ'a, varlığıyla kendimi her zaman şanslı hissetmemi sağlayan canım kardeşim Tuğrul' a da sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Arş. Gör. Tuğçe SAPMAZ

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ÇİZELGELER DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ÖZET	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİ	3
2.1. Endometriyum Histolojisi	3
2.1.1. Menstrüel Siklus Sırasında Siklik Değişimler	6
2.2. Endometriyum Ultrastrüktürü	8
2.2.1. Erken proliferatif faz (4-7. Gün)	8
2.2.2. Orta ve geç proliferatif faz (8-13. Gün)	8
2.2.3. Sekretuar Fazı (14-28. Gün)	9
2.2.3.1. Mikrovilluslu Hücreler	9
2.2.3.2. Pinopodlu Hücreler	10
2.2.3.3. Veziküllü Hücreler	10
2.2.3.4. Silyalı Hücreler	11
2.3. Hidrosalpinks	11
2.3.1. Hidrosalpinks Tanımı	11
2.3.2 Hidrosalpinks Epidemiyolojisi	12
2.3.2.1. Prevalans	12
2.3.3. Hidrosalpinks patogenezi	13
2.3.3.1. Salpenjit	13
2.3.3.1.1. Etiyolojisi ve tipleri	13
2.3.4. Hidrosalpinksin Oluşumu	15
2.3.4.1. Klamidyal Enfeksiyon ve Pelvik Enflamatuvar Hastalık	15
2.3.5. Hidrosalpinks Sıvısı	18

2.3.5.1. Hidrosalpinks Sıvısı Oluşumu ile İlgili Olası Mekanizmalar	19
2.3.5.1.2. Enflamatuvar Mediyatörlerin Hidrosalpinks Sıvısı Oluşumundaki Rolü	21
2.3.6. Hidrosalpinksin Endometriyal İmplantasyon Üzerine Olan Etkileri	21
2.3.6.1. Endometriyal Reseptivite	21
2.3.6.2. Hidrosalpinks Varlığında İmplantasyonu Etkileyen Faktörler	22
2.3.6.3. Hidrosalpinks Varlığında Azalmış İmplantasyonun Olası Nedenleri.....	23
2.3.6.3.1. Mekanik Faktörler	23
2.3.6.3.2. Embriyotoksik Faktörler	25
2.3.6.3.3. Endometriyal Faktörler	26
2.3.7. Hidrosalpinks Etiyolojisi, Diağnozu ve Tedavisi.....	27
2.3.8. Hidrosalpinks Varlığında Değişen Endometriyal Ekspresyonlar	29
2.3.9. Hidrosalpinksli Kadınlarda Yetersiz İn Vitro Fertilizasyon (IVF) Sonuçları.....	33
3. GEREÇ ve YÖNTEM	35
3.1. Hasta Seçimi.....	35
3.2. Işık Mikroskobi Yöntemleri.....	35
3.3. Elektron Mikroskobi Yöntemleri	36
4. BULGULAR.....	39
4.1. Işık Mikroskobik Bulgular	39
4.1.1. Kontrol Endometriyum	39
4.1.2. Hidrosalpinksli Hastalardan Alınan Endometriyum	41
4.1.3. Hidrosalpinksin Cerrahi Tedavisi Sonrası Alınan Endometriyum.....	44
4.2. Elektron Mikroskobik Bulgular	46
4.2.1. Kontrol Endometriyum	46
4.2.2. Hidrosalpinksli Hastalardan Alınan Endometriyum	51
4.2.3. Hidrosalpinksin Cerrahi Tedavisi Sonrası Alınan Endometriyum.....	61
5. TARTIŞMA.....	66
6. SONUÇLAR.....	72
KAYNAKLAR	74
ÖZGEÇMİŞ	79

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge No:

Sayfa No:

Çizelge 1. Işık mikroskopik doku takip işlemi:	36
Çizelge 2. Elektron mikroskopik doku takibinde dehidratasyon işlemi	37
Çizelge 3. Elektron mikroskopik doku takibinde şeffaflandırma işlemi.....	37
Çizelge 4. Gömme materyalinin hazırlanışı	38



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 1.	Hidrosalpinksin uterusu meydana getirdiği basınç farklılığının şematik gösterimi25
Şekil 2.	Kontrol endometriyumun ışık mikroskopik görünümü.40
Şekil 3.	Hidrosalpinksli hastaya ait endometriyumun ışık mikroskopik görünümü..42
Şekil 4.	Hidrosalpinksli hastaya ait endometriyumun ışık mikroskopik görünümü.43
Şekil 5.	Hidrosalpinks cerrahi tedavi sonrası alınan endometriyumun ışık mikroskopik görünümü.45
Şekil 6.	Kontrol endometriyumun elektron mikroskopik görünümü.....47
Şekil 7.	Kontrol endometriyumunun elektron mikroskopik görünümü.48
Şekil 8.	Kontrol endometriyumunun elektron mikroskopik görünümü.....49
Şekil 9.	Kontrol endometriyumun elektron mikroskopik görünümü.....50
Şekil 10.	Hidrosalpinksli hastaya ait endometriyumun elektron mikroskopik görünümü.....52
Şekil 11.	Hidrosalpinksli hastaya ait endometriyumun elektron mikroskopik görünümü.....53
Şekil 12.	Hidrosalpinksli hastaya ait endometriyumun elektron mikroskopik görünümü.....54
Şekil 13.	Hidrosalpinksli hastaya ait endometriyumun elektron mikroskopik görünümü.....55
Şekil 14.	Hidrosalpinksli hastaya ait endometriyumun elektron mikroskopik görünümü.....56
Şekil 15.	Hidrosalpinksli hastaya ait endometriyumun elektron mikroskopik görünümü.....57
Şekil 16.	Hidrosalpinksli hastaya ait endometriyumun elektron mikroskopik görünümü.....58
Şekil 17.	Hidrosalpinksli hastaya ait endometriyumun elektron mikroskopik görünümü.....59
Şekil 18.	Hidrosalpinksli hastaya ait endometriyumun elektron mikroskopik görünümü.....60
Şekil 19.	Hidrosalpinks cerrahi tedavisi sonrası elde edilen endometriyumun elektron mikroskopik görünümü.62
Şekil 20.	Hidrosalpinks cerrahi tedavisi sonrası elde edilen endometriyumun elektron mikroskopik görünümü.63
Şekil 21.	Hidrosalpinks cerrahi tedavisi sonrası elde edilen endometriyumun elektron mikroskopik görünümü.64
Şekil 22.	Hidrosalpinks cerrahi tedavisi sonrası elde edilen endometriyumun elektron mikroskopik görünümü..65

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AC	: Adenilat Siklaz
ADP	: Adenozin difosfat
AE	: Anyon $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ Değiştirici
AQP	: Akuaporin Su Kanalları
β-HCG	: β -İnsan Koriyonik Gonadotropin
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
CAMs	: Hücre adezyon molekülleri
CFTR	: Kistik Fibrozis Transmembran Kondüktans Regülatör
EMT	: Epitelyal Mezenşimal Geçiş
ENaC	: Sodyum Epitelyal Kanallar
HB-EGF	: Heparin Bağlayıcı-Epidermal Büyüme Faktörü
HOXA10	: Homeobox A10
HSG	: Histerosalpingografi
HSP	: Heat Shock Proteinleri
IL-α	: İnterlökin- α
IL-1	: İnterlökin-1
IL-1β	: İnterlökin-1 β
IL-2	: İnterlökin-2
IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterlökin-8
IVF	: İn Vitro Fertilizasyon
LIF	: Lösemi İnhibitör Faktör
LPS	: Lipopolisakkarit
miRNA	: MikroRNA
MUC1	: Müsin 1
NBC	: Sodyum Bikarbonat ko-Transporter
NF-κB	: Nükleer faktör-kappa B
NHE	: Sodyum/hidrojen Değiştirici
PAF	: Platelet Aktive Edici Faktör
PCOS	: Polikistik Ovaryan Sendrom

PID	: Pelvik Enflamatuvar Hastalık
SLPI	: Sekretuvar Lökosit Proteaz İnhibitör
TGF-β	: Transforming Büyüme Faktörü- β
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör- α
UG	: Uteroglobin



ÖZET

Hidrosalpinks Cerrahi Tedavisinin İnsan Endometriyumu Üzerine Ultrastrüktürel Etkileri

Hidrosalpinks, kadınlarda oldukça yaygın gözlenen ve tuba uterinaların overlere yakın, distal kısımlarında, içi sıvı dolu kese şeklindeki tıkanıklık ile karakterize bir hastalıktır. Hidrosalpinksin, sıklıkla cinsel yolla bulaşan, Gonorrhea ve Chlamydia enfeksiyonları sonucu oluşan, pelvik enflamatuvar hastalığa bağlı, tuba uterinada meydana gelen iltihabi reaksiyonlar sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Cerrahi komplikasyonlar, endometriyozis, tubal veya overiyen kanserler ile tubal tuberkülozun da hastalığa neden olabileceği kaydedilmiştir. Günümüze kadar yapılan araştırmalarda, hidrosalpinksin kadınlarda gebelik ve implantasyon oranını belirgin olarak azalttığı ve düşük riskini de arttırdığı rapor edilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, hidrosalpinks varlığının in vitro fertilizasyon tedavisi uygulanan hastalarda gebe kalma olasılığını yaklaşık %50 oranında azalttığı, oluşan gebeliklerin de yüksek oranda düşük riski taşıdığı rapor edilmiştir. Hidrosalpinksli hastalarda, implantasyon oranındaki bu azalmanın kesin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, uterus kaslarında oluşan peristaltik kasılmalar, reflüye bağlı intrauterin sıvı akışı, hidrosalpinks sıvısının embriyo üzerine olası toksik etkileri ile endometriyum reseptivitesinde meydana gelen değişikliklerin etkili olabileceği kabul edilmektedir. Hidrosalpinks varlığında, embriyonun uterusu implantasyonunun belirgin olarak düşmesi ve oluşan gebeliklerde düşük oranının artması, hastalığın uterus endometriyumuna olan etkilerini ön plana çıkarmaktadır. Hidrosalpinksli hastalar ile hidrosalpinksli olmayan veya herhangi bir pelvik enflamatuvar hastalığı bulunmayan hastaların endometriyumları üzerine çeşitli integrinler, transkripsiyon faktörleri ve hücre yüzey markırları gibi çeşitli faktörlerin etkileriyle ilgili çok sayıda araştırma yapılmış olmasına rağmen, literatürde hidrosalpinksli kadınlarda cerrahi tedavi öncesi ve sonrasında endometriyum ultrastrüktürü ile ilgili bir araştırmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada, hidrosalpinksli hastalığa sahip olan kadınlardan cerrahi tedavi öncesi ve sonrasında alınan endometriyum doku örneklerinin ışık ve elektron mikroskopik düzeyde incelenmesi amaçlanmıştır. Yaşları 19-46 arasında değişen, bilateral hidrosalpinksli 24 kadından, cerrahi tedavi öncesi ve sonrası endometriyum doku örnekleri elde edildi. Ayrıca infertilite tedavisi amacıyla başvuru yapan, hidrosalpinksli olmayan 5 kadından elde edilen endometriyum biyopsileri de kontrol amacıyla kullanıldı. Alınan endometriyum dokuları mikroskopik incelemeler için hazırlandı. Hidrosalpinksli hastalara ait endometriyum örneklerinde; yüzey epitelinde incelmeye, mikrovilluslu hücrelerde mikrovillus sayılarında azalma, çekirdekte heterokromatin artışı ve piknotik değişiklikler, apikal sitoplazmada endoplazmik retikülüm sisternalarında genişleme ve vakuolizasyon, organel harabiyetine bağlı membranöz whorl yapıları, ödemi temsil eden geniş ve düzensiz interselüler boşluklar ile intraepitelyal makrofaj ve lenfositlere sıklıkla rastlandı. Ayrıca endometriyal bez epitelinde, interselüler aralıklarda genişleme ve bez epitel hücrelerinde organel harabiyetlerinin varlığı da gözlemlendi. Bunların yanında endometriyal stromada

ödem alanlarını temsil eden geniş interselüler aralıklar ile stromal hücrelerde yapısal değişiklikler belirlendi. Hidrosalpinksin cerrahi tedavisi sonrası elde edilen endometriyum dokularında, her ne kadar bazı alanlarda hafif yapısal değişiklikler gözlemlense de, yüzey epiteli ile bez ve stromal hücrelerin yapılarının daha çok kontrol endometriyum örneklerine benzerlik gösterdiği dikkati çekti.

Sonuç olarak, hidrosalpinksli hastalara ait endometriyum dokularında ciddi yapısal değişikliklerin meydana geldiği, cerrahi tedavi sonrasında bu yapısal bozuklukların ortadan kalktığı, bu nedenle de hidrosalpinks hastalığında cerrahi tedavinin etkin olduğu kanaatine varıldı.

Anahtar sözcükler: Cerrahi Tedavi, Endometriyum, Hidrosalpinks, İnsan, Ultrastrüktür.



ABSTRACT

The ultrastructural effects of surgical treatment of hydrosalpinx on the human endometrium

Hydrosalpinx is a disease commonly observed in women and characterized by the obstruction which is in the shape of a fluid filled sac at the distal part of tuba uterina closed to the ovary. Hydrosalpinx is a sexually transmitted disease and it is thought that the disease could be occurred as a result of Gonorrhea and Chlamydia infections, pelvic inflammatory disease and inflammatory reactions of tuba uterina. It has been reported that surgical complications, endometriosis, tubal or ovarian cancers and tubal tuberculosis can lead to this disease. Nowadays, it has been reported in the researches that hydrosalpinx markedly reduce pregnancy and implantation rate and increase the risk of abortion in women. In recent studies it has been reported that hdyrosalpinx reduce the pregnancy rate about % 50 and increase the abortion risk in the patients underwent IVF treatment. Although the cause of the reducement in implantation rate is not exactly known, peristaltic contractions of uterine muscles, intrauterin fluid flow due to reflux, toxic effects of the fluid in the hdyrosalpinx on the embryo and alterations in endometrial receptivity are considered to be effective in this condition. There is a decrease in implantation rate of embryo to the uterus and an increase in abortion risk in the patient with hydrosalpinx so the effects of this disease on the uterin endometrium is very obvious. Although there have been lots of study which investigate integrins, transcription factors, cell surface markers on the endometrium of the infertile women with and without hydrosalpinx and pelvic inflammatory disease, there have been no study in the literature on the ultrastructure of endometrium in patients with hydrosalpinx before and after surgical treatment. So, in this study we aimed to obtain endometrial tissue samples from the patients with hydrosalpinx, before and after the surgical treatment and compare these endometrial tissue samples by using light and electron microscope. Endometrial tissue samples were obtained from the 24 women with bilateral hydrosalpinx range 19-46 years before and after the surgical treatment and normal endometrial tissues were collected from 5 women without hydrosalpinx and evaluated as control group. The endometrial tissue samples were prepared according to the routine tissue preparation methods. In endometrial samples of patients with hydrosalpinx; it was observed that large and unregulated interstitial spaces representing the organellar destruction, membranous whorl structures associated with organelle destruction, thinning in the surface epithelium, decreasing in numbers of microvillus and pinopodes in microvilli cells, increasing in heterochromatin and picnotic changes in the nucleus, expansion and vacuolization in the endoplasmic reticulum cisternae in the apical cytoplasm and intraepithelial macrophages and lymphocytes were rised in number. Also, in endometrial gland epithelium, enlargement in intercellular intervals and organelle destruction in glandular epithelial cells were encountered. In addition, structural changes in stromal cells were identified with wide intercellular spaces representing endometrial stromal edema areas. Although mild structural changes were observed in endometrial tissues obtained after surgical

treatment of hydrosalpinx, surface epithelium and glandular and stromal cell structures were more similar with control endometrial specimens.

In conclusion; serious structural changes have occurred in endometrial tissues of patients with hydrosalpinx. These structural abnormalities have removed after surgical treatment so it is considered that surgical treatment is effective in patients with hydrosalpinx.

Key words: Endometrium, Human, Hydrosalpinx, Surgical Treatment, Ultrastructure.



1. GİRİŞ

Hidrosalpinks, pelvik enflamatuvar hastalık (PID) sonrasında gözlenen ve akut salpenjite bağlı olarak gelişen, distal olarak tıkalı, dilate, sıvı ile dolu tuba uterina ile karakterize jinekolojik bir hastalıktır. Hidrosalpinks, distal tubal tıkanıklığın heterojen spektrumu olarak ifade edilmekte olup, akut salpenjit sonrası görülen komplikasyonlardan olan piyosalpinksin bir sonucu olarak da değerlendirilmektedir^{1,2}.

Hidrosalpinks gibi, tuba uterinada hasara neden olan patolojik etkenler, dişi infertilitesinin en önemli nedenlerinden olup, tubal faktör dişi infertilitesinde %14-38 kadar bir paya sahiptir³. Hidrosalpinksin prevalansı ultrasonografi ile teşhis edildiğinde %10-13 iken, histerosalpingografi (HSG), laparoskopi ve açık cerrahi müdahaleler ile tanı konulduğunda ise prevalansı %30'a kadar çıkmaktadır⁴.

İn vitro fertilizasyon (IVF) ilk olarak, fonksiyonel tuba uterinalara sahip olmayan kadınlarda, tuba uterinadaki mekanik tıkanmanın neden olduğu infertilitenin tedavisini sağlamak amacıyla tasarlanmıştır⁵. Fakat diğer tubal patolojilere bağlı infertiliteye sahip kadınlarla karşılaştırıldığında, hidrosalpinksse sahip kadınlarda daha düşük implantasyon oranı, daha düşük gebelik ve IVF başarısı rapor edilmiştir⁶. Retrospektif çalışmalara ait bulgulara hidrosalpinks varlığında endometriyuma embriyo implantasyonunun %50 oranında azaldığı, spontan abortus ile gebeliğin sonlandığı vaka oranının ise iki katına çıktığı kaydedilmiştir⁷.

Hidrosalpinks varlığında azalan embriyo implantasyonunu açıklamak üzere birçok hipotez öne sürülmüştür. Bu hipotezler, hidrosalpinks sıvısının geri akım ile uterin kaviteye dolması sonucu endometriyal alanda enflamasyona neden olması ve endometriyumu embriyo implantasyonuna engel duruma getirmesi, implantasyon gerçekleşse bile, hidrosalpinks sıvısı içerisinde yer alan toksik bileşiklerin gelişmekte olan embriyo üzerindeki sitotoksik etkisi ve hidrosalpinks sıvısının mekanik yıkama etkisi ile embriyoyu implantasyon penceresinden uzaklaştırarak, embriyonun endometriyuma tutunmasının engellenmesi olarak açıklanmıştır^{5,9,10,11}.

PID patogenezinde yer alan *Chlamydia trachomatis* enfeksiyonu ve sonrasında ortaya çıkan kistik fibrozis transmembran kondüktans regülatör (CFTR) aracılı olaylar ile hidrosalpinks arasındaki ilişki ortaya konularak, hidrosalpinks sıvısının oluşumu ile ilgili mekanizma aydınlatılmaya çalışılmıştır. CFTR, tuba uterina epitel hücrelerinde yer

alan klorür (Cl^-) iyonlarının, tuba uterinada serozadan lümene akışını regüle eden bir membran glikoproteinidir. PID sonrası tuba uterinada meydana gelen membran polaritesinin kaybı, CFTR başta olmak üzere, birçok epitelyal membran taşıyıcısının ve iyon kanallarının ekspresyonunda anormalliklere neden olmuştur. Bu sonuç, hidrosalpinks sıvısının oluşumunun altında yatan ana sebep olarak değerlendirilmektedir⁹. Diğer taraftan endometriyal kaviteye geri akım ile dolan hidrosalpinks sıvısı içerisinde bulunan prostaglandinlerin, sitokinlerin ve interlökin-8 (IL-8), interlökin-2 (IL-2), interlökin- α (IL- α), tümör nekroz faktör- α (TNF- α) gibi, toksik primer enflamatuvar sitokinlerin, endometriyumun normal fizyolojisini bozan faktörler olduğu hipotezi de öne sürülmüştür¹⁰.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda hidrosalpinks varlığında değişen endometriyuma ait moleküler ekspresyonlar, genellikle hidrosalpinks varlığında azalan embriyo implantasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda hidrosalpinksli hastalar ile hidrosalpinksli olmayan ya da herhangi bir pelvik enflamatuvar hastalığı bulunmayan hastaların endometriyumları üzerine çeşitli integrinler, transkripsiyon faktörleri, hücre yüzey markırları ve glikoproteinler üzerine oldukça fazla araştırma yapılmış olmasına rağmen, literatürde hidrosalpinksli hastalarda cerrahi tedavi öncesi ve sonrasında endometriyum ultrastrüktürü ile ilgili bir araştırmaya rastlanmamıştır.

Sunulan çalışmada bilateral hidrosalpinksli hastalar, primer veya sekonder infertil hastalardan, cerrahi tedavi öncesi ve sonrası alınan endometriyal biyopsi örneklerinde, hidrosalpinksin endometriyum üzerine olan etkilerinin ışık ve elektron mikroskopik düzeyde araştırılması ve cerrahi tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİ

2.1. Endometriyum Histolojisi

Uterus; tuba uterina ve vajina arasında yerleşen dişi üreme sisteminin tübüler, kalın duvarlı parçasıdır¹². İnsan uterusu içi boş, armut biçimli bir organ olup pelviste mesane ve rektum arasında yerleşmiştir. Hiç doğum yapmamış kadınlarda 30-40 g ağırlığında, 7.5 cm uzunluğunda, 5 cm genişliğinde ve 2.5 cm kalınlığındadır. Uterus lümeni tuba uterina ve vajina ile devamlılık gösterir. Uterus, hızla gelişmekte olan morulayı tuba uterinadan alır. Blastosistin uterusu ulaşmasından sonra meydana gelen tüm embriyonik ve fetal gelişimler uterusu gerçekleşir¹³.

Anatomik olarak uterus iki bölgeye ayrılır¹³:

1. Korpus uteri (gövde); uterusun genişlemiş üst kısmıdır. Anterior yüzeyi hemen hemen düz olup posteriyor yüzeyi konvektir. Gövdenin yuvarlaklaşmış üst kısmı tuba uterinalara bağlandığı kısımda genişleyerek fundus adını alır¹³.
2. Serviks; isthmus ile korpus uteriden ayrılan en alttaki kısımdır. Serviks kanalı (servikal kanal), üst kısımda uterin kavite ile internal os aracılığıyla, alt kısımda vajina ile eksternal os aracılığıyla ilişki kurar^{13.14}.

Korpus uteri ile karşılaştırıldığında serviks, daha fazla bağ dokuya ve daha az düz kasa sahiptir. Servikte yoğun elastik lif bulunmakla birlikte, uterus gövdesinde miyometriyumun dış kas tabakasında önemli miktarda elastik lif bulunmaktadır¹³.

Uterus duvarı üç tabakadan meydana gelmiştir. Bu tabakalar lümeniden dışa doğru endometriyum, miyometriyum ve perimetriyum olarak sıralanır¹³.

Endometriyum uterusun mukoza tabakasıdır. Miyometriyum kalın müsküler tabaka olup tuba uterinaların ve vajinanın kas tabakası ile devam eder. Perimetriyum uterusu dıştan saran seröz membran olup aynı zamanda visseral peritonun bir parçasıdır. Pelvik ve abdominal periton ile devam eden perimetriyum, tek tabaka halindeki mezotel hücreleri ve bu hücrelerin altındaki gevşek bağ dokusundan oluşmuştur. Ayrıca mezotel hücrelerinin altında, genellikle elastik liflerden zengin bağ doku tabakası yer almaktadır. Perimetriyum uterusun anterior yüzünün bir kısmını kaplarken, posteriyor yüzeyin tümünü örtmektedir¹³.

Uterusta endometriyum ve miyometriyumun her ay embriyonun implantasyonuna hazırlanmak için geçirdiği periyodik değişiklikler, menstrüel siklusu oluşturmaktadır. Embriyo uterusu implante olursa siklus durur ve her iki tabaka da gebelik boyunca önemli büyüme ve farklılaşma sürecine girer^{13,15}.

Yapısal ve fonksiyonel bir sinsityum oluşturan miyometriyum, uterus duvarının en kalın tabakasıdır. Miyometriyum birbirinden kesin sınırlarla ayrılmamış üç düz kas tabakası içermektedir. Ortada yer alan en kalın tabaka, çok sayıda geniş kan damarlarını (venöz pleksuslar) ve lenfatikleri içeren bir tabaka olup, stratum vaskülar olarak adlandırılmaktadır. Stratum vaskülarde iç içe geçmiş düz kas lifleri sirküler veya spiral düzenlenme gösterir. Çoğunlukla longitudinal düz kas liflerinden oluşan iç kas tabakası (Stratum subvaskülar) ve dış kas tabakası (Stratum supravaskülar) uterusun uzunlaşmasına eksenine paralel olarak düzenlenmiştir. Uterus kontraksiyonu sırasında miyometriyumdaki her üç kas tabakası da aynı anda kasılarak fonksiyonel bir sinsityum oluştururlar. Gebe olmayan insan uterusunda düz kas lifleri (hücreleri) 50 µm uzunluğa sahiptir. Gebelik süresince uterus büyük ölçüde genişler. Uterusun genişlemesi miyometriyumdaki düz kas liflerinin hipertrofisine ve hiperplazisine bağlıdır. Hipertrofiye uğrayan miyometriyum düz kas lifleri 500 µm uzunluğa kadar ulaşabilir. Var olan düz kas liflerinin hipertrofisinin yanında, farklılaşmamış mezenseyal hücrelerin differansiye olması da yeni düz kas liflerinin oluşum sürecine katkıda bulunur. Gebelik süresince bağ doku miktarı da artar. Gebelik ilerledikçe uterus duvarı büyüyen fötusun oluşturduğu baskıdan dolayı aşamalı olarak inceler. Doğumdan sonra uterus tekrar normal boyutlarına geri dönmektedir. Bu süreçte, miyometriyumda düz kas liflerinin bir kısmı dejenere olurken çoğunluğu tekrar orijinal boyutuna dönmektedir. Gebelik süresince sentezi artan kollajen lifleri miyometriyuma destek olmaktadır. Doğumdan sonra bu kollajen lifler sentez edildiği hücre tarafından enzimatik olarak yıkıma uğramaktadır¹³.

Endometriyum menstrüel siklus boyunca sırasıyla prolifer ve dejenere olmaktadır. Üreme hayatı boyunca endometriyum her ay uterusu embriyonun implantasyonuna hazırlamak ve sonrasında fetal gelişime uygun ortamı sağlamak amacıyla periyodik değişikliklere uğrar. Menstrüel siklus boyunca endometriyumun sekretuar aktivitesindeki değişiklikler ovaryan folliküllerin maturasyonu ile ilgilidir. Her bir siklus sonunda endometriyumun kısmi parçalanması ve parçalanmış

endometriyumun atılması ile karakterizedir. Endometriyal atılıma mukozal damarlardaki kanama da eşlik eder. Atılacak olan dokunun ve kanın yaklaşık 3 ya da 5 gün süren zaman diliminde vajinadan uzaklaştırılması sürecine menstrüasyon adı verilmektedir. Menstrüasyonun başladığı gün, menstrüel siklusun ilk günü olarak kabul edilir^{13,14}.

Endometriyum yapısal ve fonksiyonel olarak iki farklı tabakaya sahiptir. Fonksiyonel tabaka, endometriyumun en kalın tabakası olup menstrüasyon sırasında proliferen olan ardından da parçalanarak atılan endometriyum tabakasıdır. Endometriyumun ikinci tabakası ise bazal tabakadır ve bu tabaka menstrüel siklus boyunca sabit kalarak fonksiyonel tabakanın rejenerasyonunu sağlamaktadır¹³.

Menstrüel siklus fazları boyunca endometriyum kalınlığı 1-6 mm arasında değişir. Endometriyum yüzey epiteli sekretuar ve silyalı hücreleri içeren tek katlı basit prizmatik epitelden oluşmaktadır. Yüzey epiteli, altındaki lamina propria (endometrial stroma) içerisine invajine olarak uterin bezleri oluşturur. Bu basit tübüler bezler birkaç silyalı hücre içermekte olup bezler endometriyum derinlerinde dallanabilir. Endometriyal stroma yüksek derece hücrelidir ve bol miktarda hücrelerarası maddeye sahiptir¹³.

Endometriyum kendine özgü bir kan damarları sistemine sahiptir. Endometriyumun damar düzeni her menstrüel siklusta proliferen ve dejenere olur. Uterin arterden, miyometriyumda anastomoz yapan 6-10 arkuat arter dallanmaktadır. Arkuat arterlerin dalları olan radial arterler, endometriyumun bazal tabakasına girer ve bu tabakayı besleyen küçük düz arterleri oluştururlar. Radial arterin ana kolu yukarı yönde devam eder ve oldukça kıvrıntılı hale gelir. Bu sebepten bu artere spiral arter adı verilmektedir. Spiral arterden kapiller ağı destekleyen ve sıklıkla anastomozlaşan çok sayıda arteriyol çıkmaktadır. Kapiller ağ laküna adı verilen ince duvarlı dilate segmentler içerir. Lakünalar, endometriyumu drene eden venöz sistemde de yer alabilir. Düz arterler ve spiral arterlerin proksimal parçaları, menstrüel siklus sırasında değişime uğramaz. Spiral arterlerin distal parçaları her menstrüel siklusta, östrojenler ve progesteronun etkisi altında dejenerasyona ve rejenerasyona uğrar¹³.

2.1.1. Menstrüel Siklus Sırasında Siklik Değişimler

Menstrüel siklus sırasında endometriyumda üç farklı faza ait siklik değişimler görülmektedir. Dolayısıyla siklus, endometriyumun fonksiyonel tabakasının gelişimsel evrelerinin sürecidir. Menstrüel siklus, pitüiter bezin pars distalisinden salgılanan ve ovaryumda steroid sentezini düzenleyen gonadotropinler tarafından kontrol edilmektedir. Siklus 28 günde bir tekrar eder ve bu süreç boyunca endometriyum, birbiri ardına gelen morfolojik ve fonksiyonel değişimlerden geçmektedir. Menstrüel siklus; proliferasyon fazı, sekretuar faz ve menstrual faz olmak üzere üç ardışık fazdan oluşmaktadır^{13,15}.

Proliferasyon fazı, overlerde foliküler maturasyonla aynı zamanda gerçekleşir ve ovaryan östrojen salgılanmasından etkilenir. Sekretuar faz, primer olarak progesteron salgısından etkilenir ve korpus luteumun fonksiyonel aktivitesiyle aynı zamana rastlar. Menstrüel faz, korpus luteumun dejenerasyonu ile ovaryumda hormon üretiminin azalmasıyla başlayan fazdır¹³.

Menstrüel siklus fazları devamlı bir sürecin parçaları olup, bir fazdan diğer faza ani geçiş söz konusu değildir. Menstrüel siklusun proliferasyon fazı östrojenler tarafından regüle edilmektedir. Menstrüel fazın sonunda endometriyum, uterus bezlerinin bazal kısımları ile spiral arterlerin alt bölümlerini içeren yaklaşık 1 mm kalınlığında ince bağ dokusundan ibarettir. Uterus bezlerinin bazal kısımları ile spiral arterlerin alt kısımlarını içeren tabaka stratum bazale'dir. Dökülmüş olan tabaka ise stratum fonksiyonaledir¹³. Östrojenlerin etkisi altında proliferasyon fazı başlar. Stratum bazaledeki epitelyal, stromal ve endotelyal hücreler hızla çoğalırlar. Bezlerin bazal kısmındaki epitelyal hücreler bezleri yeniden oluştururlar ve dökülmüş olan endometriyal yüzeye göç ederek o bölgeyi kaplarlar. Stromal hücreler proliferasyon olarak başlıca kollajen lifleri ve esas maddeyi salgırlar. Endometriyum yeniden yapılandırılırken spiral arterler uzayarak, hafifçe sarmal hale gelirler. Bu arterler, endometriyumun üst üçte birlik kısmına uzanmazlar. Proliferasyon, 28 günlük siklusun yaklaşık 14. gününde tamamlanmaktadır. Proliferasyon fazının sonunda endometriyum 3 mm kalınlığa ulaşır. Bezler dar lümenli olup, göreceli olarak düz olsalar da, hafif dalgalı görünümlüdürler. Epitel hücrelerinin bazal kısımlarında biriken glikojen partikülleri de ayırt edilir^{13,14,15}.

Menstrüel siklusun sekretuar fazı progesteron tarafından kontrol edilmektedir. Ovulasyondan bir ya da iki gün sonra progesteronun etkisi altında endometriyumun fonksiyonel tabakasında belirgin değişiklikler gözlenir. Endometriyum ödemli hale gelerek 5-6 mm kalınlığa ulaşır. Bezler genişleyerek kıvrıntılı bir hal alır. Bezlerin lümenleri salgı ürünleri ile dolduğu için kesecikli bir görünüm kazanır. Bez epiteli tarafından üretilen müköz sıvı implante olan blastosistin gelişimini destekleyen besleyici maddeler, özellikle de glikojen yönünden zengindir. Sekretuar fazda mitoz artık nadir görülür. Bu fazda epitel hücrelerinin hipertrofisi, damar oluşumunun artması ve endometriyumun ödemli bir hal alması dikkat çekmektedir. Spiral arterler uzayarak daha kıvrıntılı bir görünüm kazanırlar ve endometriyumun yüzeyine kadar uzanırlar^{13,14}.

Östrojenlerin ve progesteronun birbirini izleyen etkileri sonucu endometriyumun stromal hücreleri desidual hücrelere dönüşürler. Bu dönüşümü başlatan ise blastosistin implantasyonudur. Desidual hücreler büyük, soluk ve glikojen yönünden oldukça zengin hücrelerdir. Bu hücrelerin fonksiyonları tam olarak bilinmemekle birlikte, embriyonun beslenmesi için gerekli ortamı sağladıkları ve gebeliğin sonlanması halinde plasantanın uterus duvarından ayrılmasını kolaylaştıran özel bir tabaka oluşturdıkları düşünülmektedir^{13,15}.

Ovaryumdan progesteron ve östrojen salgısının azalması sonucunda menstrüel faz başlar. Fertilizasyon gerçekleşmediği takdirde korpus luteum yaklaşık 10 gün boyunca aktif olarak hormon üretir. Hormon düzeylerindeki bu ani azalma ile birlikte fonksiyonel tabakada kan akımında değişiklikler oluşur. Spiral arterlerin duvarlarında meydana gelen periyodik kasılmalardan dolayı fonksiyonel tabaka iskemik hale gelir. Bezlerde salgılama durur ve stromadaki ödem azalır. Bunun sonucu olarak endometriyum kalınlığı azalır. Yaklaşık iki gün sonra, uzun süren arteriyal kontraksiyon ve bozulan kan akımı nedeniyle yüzey epiteli bozulur ve kan damarlarında yırtılmalar ve bozulmalar meydana gelir. Spiral arterler kapandığında kan yalnızca bazal tabakaya akar. Endometriyumdan doku parçaları ayrıldıkça arterlerin, venlerin ve bezlerin kopmuş uçları açığa çıkar. Bu dökülme bazal tabaka kalıncaya kadar devam etmektedir^{13,15}.

2.2. Endometriyum Ultrastrüktürü

Endometriyum, temel fonksiyonu embriyonun implantasyonu için uygun ortamı sağlamak olan ve hormonal yollarla regüle edilen bir dokudur. Endometriyum menstrüel siklus boyunca menstrüel fazlara bağlı olarak spesifik değişimler geçirir.

2.2.1. Erken proliferatif faz (4-7. Gün)

Erken proliferatif fazda endometriyumun yüzey ve bez epiteli basit prizmatik tiptedir. Epitelde başlıca silyalı ve mikrovilluslu olmak üzere iki tip hücre ayırt edilmektedir. Mikrovilluslu hücreler, apikal yüzeylerinde çok sayıda mikrovillusa sahip olup, belirgin bir glikokaliks tabakası ile örtülüdürler. Hücrelerin çekirdekleri merkezi yerleşimlidir ve ovoid veya uzamış şekilde görülürler. Çekirdek içerisindeki kromatin homojen olarak dağılmıştır ve çekirdekte birkaç çekirdekçik de bulunabilir. Hücreler birbirlerine sıkı bağlantılar ile bağlanmışlardır. Supranükleer ve bazal sitoplazmada çok sayıda serbest ribozom yer almaktadır. Ayrıca sitoplazma içerisinde, granüler endoplazmik retikülüm sisternaları, çok sayıda küçük mitokondriyonlar ve bazı alanlarda annulate lamella benzeri yapılar da gözlenmektedir. Golgi aparatus genellikle zayıf olarak gelişmiştir. Sitoplazma içerisinde ayrıca dens cisimcikler ve bir kaç lipid damlacığına da rastlanmaktadır. Yüzey epiteli ve bez epiteli içerisinde daha az sayıda bulunan silyalı hücreler, lümene bakan apikal yüzeylerinde silyumlar içermektedir. Bu evrede, silyalı hücreler diğer yapısal özellikleri yönünden, mikrovilluslu hücrelere benzerlik göstermektedir. Endometriyal stroma; stromal hücreler, makrofajlar ve bağ dokusu lifleri ile kan damarlarından oluşmaktadır¹⁶.

2.2.2. Orta ve geç proliferatif faz (8-13. Gün)

Bu faz boyunca endometriyal epitel hücrelerinde bazale yerleşmiş, ökromatik ve düzensiz sınırlara sahip çekirdek yer almaktadır. Epitelde sıklıkla mitotik figürlere rastlanır. Prizmatik hücrelerde sitoplazmasında küçük veya uzun mitokondriyonlar, Golgi aparatus ve endoplazmik retikülüm sisternaları yer alır. Bu fazda hücrelerin lateral membranları genellikle düzdür. Bazal sitoplazmada küçük glikojen kümeleri yer almaktadır. Hücre sitoplazmasında bazı sekresyon granülleri ve heterofagozomlar bulunmaktadır. Menstrüel siklusun 14. günü ile birlikte subnükleer bölgede yerleşim

gösteren glikojen partikülleri sayıca artmıştır. Bazı hücrelerde mitoz hala devam etmektedir¹⁷.

2.2.3. Sekretuar Fazı (14-28. Gün)

Menstrüel siklusun sekretuar fazında endometriyum, blastosist implantasyonu için hazırlanır. Menstrüel siklusun 19-21. günleri arasında endometriyumun blastosist implantasyonu için maksimum reseptive gösterdiği periyoda, implantasyon penceresi adı verilmektedir. İmplantasyon penceresi boyunca endometriyal hücreler spesifik moleküler ve morfolojik karakterler kazanmaktadır. Epitelde pinopod adı verilen yüzey çıkıntıları gelişir. Epitel hücrelerinin sekresyonu artar ve hücre yüzeyinde implantasyon için gerekli olan moleküler biyomarkırlar gelişir. Erken/orta sekretuar faz boyunca endometriyumda epitel hücreleri üç ana ultrastrüktürel özelliğe sahiptir. Bunlar glikojen birikimi, dev mitokondriyonlar ve nüklear kanal sistemidir. Sekretuar fazda endometriyumun basit prizmatik epitelinde 4 farklı hücre tipi ayırt edilir¹⁸.

2.2.3.1. Mikrovilluslu Hücreler

Endometriyal yüzey epitelinde en sık gözlenen hücre tipidir. Bu hücreler orta derecede elektron dens bir sitoplazmaya sahip olup apikal yüzeylerinde çok sayıda mikrovillus ve stereosilyaya sahiptirler. Hücrelerin apikal bölgelerinde nadir olarak küçük sitoplazmik çıkıntılar görülür. Hücre çekirdekleri çoğunlukla apikal bölgede yerleşmiş olup ovoid ve düzensiz bir sınıra sahiptir. Bazı hücrelerde çekirdekçik, nüklear membran invajinasyonları ile ilişkili olarak gözlenir. Sitoplazma boyunca birçoğu granüllü endoplazmik retikulumla ilişkili olan uzun mitokondriyonlar, az sayıda dev mitokondriyonlar, çok sayıda düz endoplazmik retikulum sisternaları ve glikojen partikülleri yer almaktadır. Supranüklear bölgede iyi gelişmiş Golgi apparatus gözlenir. Bazal bölgede lipid damlacıkları ve glikojen partikülleri bulunur. Apikal bölgede ve bazolateral membranlara yakın şekilde elektron dens veziküller ve sekonder lizozomlar yer almaktadır. Komşu hücreler arasında apikal bölgede yerleşmiş sıkı bağlantılar yer alırken, lateral yüzeylerde de desmozomlar bulunur. Hücrelerin apikal yüzeyinde mikrovilluslar ve stereosilya, nadir olarak küçük apikal çıkıntılar, sitoplazmasında organeller ve gelişmekte olan nüklear kanal sistemi yer almaktadır¹⁸.

2.2.3.2. Pinopodlu Hücreler

Apikal yüzeylerinde, pinopod adı verilen geniş sitoplazmik çıkıntılar ile karakterize olan hücrelerdir. Pinopodların sitoplazmasında az sayıda organel, çok miktarda mikrofılaman, glikojen partikülleri, örtülü veziküller, dens veziküller, nadir olarak endoplazmik retikulum sisternaları ve küçük mitokondriyonlar yer almaktadır. Orta hatta yerleşmiş olan çekirdek ovoid olup düzgün bir yüzeye sahiptir. Nüklear kanal sistemleri iyi gelişmiş olup, sitoplazmaları orta derecede denstir. Sitoplazmada çok miktarda mitokondriyon gözlenirken, dev mitokondriyonlar bulunmaz. Agranüler endoplazmik retikülüm ve golgi kompleksi az gelişmiştir. Sitoplazmalarında endoplazmik retikülüm sisternaları, glikojen ve lipid damlacıkları, dens veziküller, sekonder lizozomlar yer almaktadır. Mikroviluslu hücrelerin aksine, hücreler arasında az sayıda desmozom bulunmaktadır¹⁸.

2.2.3.3. Veziküllü Hücreler

Veziküllü hücreler, düşük elektron densitedeki sitoplazmaları ve apikal sitoplazmalarında yer alan geniş çaplı sekretuar veziküller ile karakterize hücrelerdir. Veziküller iyi gelişmiş Golgi kompleksi ve endoplazmik retikülüm ile yakından ilişkilidir. Hücrenin apikal kısmında biriken veziküller luminal yüzeye konveks bir şekil vermektedir. Apikal yüzeyde az sayıda stereosilya ve mikrovillus bulunmaktadır. Sitoplazmada az sayıda lipid damlacıkları ve özellikle subnüklear bölgede birkaç glikojen partikülü ile, granüllü endoplazmik retikülümle ilişkili olarak küçük mitokondriyonlara rastlanır. Supranüklear bölgede ise dens veziküller yer almaktadır. Sitoplazmada dev mitokondriyon bulunmaz. Oval ve düzenli bir sınıra sahip olan çekirdek genellikle hücrenin ortasında yerleşim gösterir. Nüklear kanal sistemleri belirgin değildir. Hücreler arasında az sayıda desmozom bulunmaktadır. Epitel boyunca veziküllü hücreler dağınık halde bulunabildiği gibi ikili veya üçlü gruplar halinde de bulunabilir. Hücrelerde bazal ve apikal bölgelerde dejenerasyon, sitoplazma kaybı, organel genişlemesi ve otofagozomların oluşumu ile karakterize hücresel ölüm belirtileri görülür. Çoğu hücrede çekirdek ökromatik özellikte iken, bazı hücrelerde çekirdekte heterokromatin birikimi görülmektedir¹⁸.

2.2.3.4. Silyalı Hücreler

Yüzey epitelinde en az görülen hücre tipidir. Dens bir sitoplazmaya sahip olan hücrelerin apikal yüzü düzdür ve çok sayıda silyum yer almaktadır. Silyumların aralarında mikrovillus ve stereosilyumlar da yer almaktadır. Hücrenin bazal bölgesine yerleşmiş olan çekirdek düzensiz sınırlara sahiptir. Silyalı hücreler nükleer kanal sistemlerine sahip değildir. Apikal sitoplazmada çok sayıda küçük mitokondriyon yer alırken, dev mitokondriyonlara sahip değildir. Diğer hücre tiplerine göre, endoplazmik retikülümü ve Golgi sisternaları iyi gelişmemiştir. Birkaç glikojen partikülü, dens veziküller, lizozomlar ve lipid damlacıkları hücre sitoplazmasında yer almaktadır. Glikojen kümeleri ve mitokondriyonlarla ilişkili multilamellar cisimcikler hücrenin bazal kısmında gözlenmektedir¹⁸.

Sekresyon fazında endometriyum yüzey epitelinde olduğu gibi, bez epitelinde de; pinopodlu hücreler, silyalı hücreler, mikrovilluslu hücreler ve veziküllü hücreler olmak üzere 4 farklı hücre tipi de ayırt edilmektedir¹⁸.

2.3. Hidrosalpinks

2.3.1. Hidrosalpinks Tanımı

Tubal sıvının ampullar lümende birikmesine bağlı olarak infundibulumun oklüzyonu ile sonuçlanan patolojiye hidrosalpinks adı verilmektedir⁸. Tubal patolojinin en şiddetli formu olan hidrosalpinks, dişi infertilitesinin bilinen en yaygın nedenidir. Başarısız implantasyon ve düşük doğum oranları hidrosalpinks varlığında görülen önemli bulgulardır. Diğer tubal patolojilere sahip hastalara oranla, hidrosalpinksli hastalar daha düşük implantasyon ve gebelik oranına sahiptir. Hidrosalpinks, beraberinde spontan abortus ve ektopik gebelik riskini de artırmaktadır. Bunların yanında hidrosalpinks IVF tedavisi gören infertil hastalarda, IVF başarısını önemli ölçüde düşürmektedir⁶.

Hidrosalpinks, Yunanca su anlamına gelen hidro ve boru anlamına gelen salpinks kelimelerinden oluşmuştur ve tuba uterinanın sıvı ile dolu olduğunu ifade etmektedir⁶. Hidrosalpinks genellikle pelvik enflamatuvar hastalık sonucu görülen salpenjitin devamı niteliğinde, distal olarak tıkalı sıvıyla dolu tuba uterina ile karakterize bir hastalıktır¹⁹. Her iki tuba uterinada görülen distal tıkanıklık bilateral

hidrosalpinks olarak adlandırılırken, tek bir tuba uterinada meydana gelen obstrüksiyona unilateral hidrosalpinks adı verilmektedir. Bilateral hidrosalpinks varlığında IVF başarısı unilateral hidrosalpinks varlığında yapılan IVF başarısının yarısı kadardır⁸. Hidrosalpinksin tip I, tip II, tip III, tip IV olmak üzere dört evresi bulunmaktadır. İmplantasyon başarısı ve gebelik oranı tip I ve tip II hidrosalpinksde yüksek iken, tip III ve tip IV hidrosalpinksde ektopik gebelik riski oldukça artmaktadır²⁰.

2.3.2 Hidrosalpinks Epidemiyolojisi

2.3.2.1. Prevalans

Tubal hasara neden olan patolojiler infertilitenin önemli nedenlerinden olup, tubal faktör, dişi infertilitesinde %14-38'lik bir orana sahiptir³. IVF tedavisi gören ve tubal faktöre bağlı infertiliteye sahip hastaların yaklaşık %30'u, histerosalpingografi (HSG) veya laparoskopi ile tanısı konulan hidrosalpinksli hastalardadır⁹. IVF hastaları arasında karşılaştırma yapıldığında, hidrosalpinksli hastalarda gebelik oranı %10 iken, diğer patojilere sahip olan hastalarda gebelik oranı %30'dur²¹. Hidrosalpinks, ultrasonografi ile incelemede %10-13 oranında, histerosalpingografi (HSG), laparoskopi ya da laparotomi ile değerlendirildiğinde ise %30 oranında görülme sıklığına sahiptir^{4,22}.

Hidrosalpinksli hastalarda IVF'ten sonra elde edilen düşük doğum oranı (%10) ve ilk trimesterde artan abortus oranı (%50), hidrosalpinks sıvısının uterin kaviteye sızması sonucu gelişmekte olan embriyo üzerindeki sitotoksik etkiye bağlı olarak ortaya çıkmaktadır²¹. Pelvik enflamatuvar hastalığın (PID) ilk ataklarında tubal hasar riski %12.8, ikinci PID sonrası %35.5 iken, üçüncü PID sonrasında ise risk %75'e çıkmaktadır²³. İlk PID atakları sonrasında tubal infertilite insidansının 7 kat, iki atak sonrası 16,2 kat ve üç atak sonrası da 28,3 kat arttığı belirtilmiştir²⁴.

2.3.3. Hidrosalpinks patogenezi

2.3.3.1. Salpenjit

2.3.3.1.1. Etiyoloji ve tipleri

Salpenjitin en yaygın nedeni piyojenik bir organizma olan gonokokus bakterisidir. Birçok farklı bakterinin de salpenjite neden olduğu bilinmektedir. Geçmişte tüberküloz bakterisi salpenjitin en önemli nedenlerinden biri iken, günümüzde salpenjit oluşum mekanizmasında daha seyrek görülmektedir. Bu hastalık ajanları salpenjit klinikopatolojisinde üç farklı yol izlemektedir¹.

1. Gonoreal tipi, uterin mukozayı izleyerek tuba uterinalara ulaşır ve enfeksiyon sonucunda primer olarak endosalpenjit oluşumu gözlenir. Enfeksiyonun tubal mukozadaki tahrip edici etkisi genellikle tubal tıkanıklıklara yol açmaktadır. Dolayısı ile bu tip enfeksiyon fertilité ile ilişki açısından büyük önem taşımaktadır. Hızlı antibiyotik tedavisi tubal oklüzyonun insidansını düşürmektedir¹.

2. Piyojenik tip, çok daha sık olarak doğum sonrası enfeksiyonlarda rol almaktadır. Bu nedenle bu tip enfeksiyon gebe uterin kavitesi ile ilişkilidir. Nadir olarak serviks koterizasyonu ve uterin kürtaj gibi cerrahi prosedür gerektiren bir sonuca neden olmaktadır¹.

3. Tüberküloz salpenjit günümüzde yaygın görülmeyen bir durum olmakla beraber, 1920'den 1950'lere kadar %3.9 oranında salpenjit nedeninin tüberküloz bakterisi olduğu rapor edilmiştir. Fakat son yapılan araştırmalarda, tubal enfeksiyonun yaklaşık %0.5'inin bu bakteriye bağlı olabileceği belirtilmiştir¹.

Kronik salpenjit dört ana başlık altında incelenebilir¹ :

1. Piyosalpinks
2. Hidrosalpinks
3. Kronik interstisyel salpenjit
4. Salpenjit istmica nodosa (Tuba uterina divertikülozisi)

Piyosalpinks, çoğunlukla gonoreal salpenjit sonrası gelişen bir klinik tablo olup tüberkülozis ile birlikte de görülebilir. Piyosalpinks, tuba uterinaların fimbrialarının yer

aldığı açıklığında, tubal lümende görülen tıkanıklık sonrası gelişen bir durum olup, istmusun veya tuba uterinadaki herhangi bir noktanın da kısmen ya da tamamen tıkanmasıyla birlikte seyreder. Birikmiş olan iltihaplı sıvıyı drene olamaz ve tubal distansiyona neden olur. Distansiyon sonrası tuba uterinalar çevre yapılara yapışık seyreder¹.

Tuba uterina lümeni mikroskopik olarak incelendiğinde iltihap ile dolu, şişmiş ve katlantıları bozulmuş olarak görülmektedir. Aynı zamanda tuba uterina lümeninde katlantılar birbirine yapışmış ve lümende biriken sıvının yaptığı baskı nedeniyle katlantılarda düzleşme görülmektedir. Stroma, başlıca lenfositler ile diğer lökositler ve plazma hücreleri tarafından infiltre edilmiş haldedir ve bu hücreler daha da diffüze olarak kas tabakasına kadar yayılabilir. Peritoneal tutulumda adhezyonlar yer almakla birlikte, bu adhezyonların altındaki peritoneal mezotelyumda adenomatöz ve papiller oluşumlar yer alabilir. Malignitenin yanında, hücrelerin aglütinasyonuna bağlı olarak dev hücre toplulukları da ayırt edilebilir¹.

Piyosalpinks, genellikle kronik tubal enfeksiyonun göstergesi olmakla birlikte sıklıkla akut enfeksiyonların (eksaserbasyonların) da belirteci olmaktadır Piyosalpinks, hidrosalpinks, kronik pelvik ağrı, infertilite, dış gebelik, tuboovarian apseler ve Fitz-Hugh Curtis Sendromu, akut salpenjit sonrası görülen komplikasyonlardandır^{1,25}.

Hidrosalpinks, birçok oluşum teorisiyle açıklanmakla birlikte, piyosalpinksin sonucu niteliğindedir. Piyosalpinkse bağlı olarak lümende biriken sıvının bir kısmı rezorbe edilse de yine lümende bir miktar sıvı kalır ve bu kalan sıvının da zamanla hidrosalpinks yol açacağı kabul edilmektedir. Tubal lümende genişleme çok büyük ölçüde olabileceği gibi daha küçük genişlemeler de gözlenebilir. Bu genişlemeler büyük çapta adhezyonlarla birlikte seyreder. Hidrosalpinks bazen overe bitişik ve yapışık bir kist lümeni ile birleşir ve tubo-ovaryan kist oluşumuna neden olur. Hidrosalpinks, ovaryan bir kist gibi torsiyona da uğrayabilir¹.

Hidrosalpinks duvarı ince ve genellikle yarı saydamdır. Hidrosalpinks varlığında tuba uterinalarda abdominal orifise yakın konumda, tuba uterinaların kıvrılarak bombeli yapı kazandığı alanda, fimbrialar ters çevrilmiş ve obliterasyona uğramıştır. Tuba uterina duvarı boyunca kesi oluşturulup incelendiğinde, hidrosalpinksin iki formuna rastlanır. Birincisi hidrosalpinks simpleks olarak adlandırılmaktadır ve hidrosalpinke bağlı olarak şişen tuba uterinalarda lümendeki mukozal katlantılar tuba uterina duvarına

doğru düzleşir. Genişleyen tuba uterina tek bir lümen formundadır. Tuba uterina mukozasında normalde prizmatik hücrelerden oluşan yüzey epiteli lümende biriken sıvı nedeniyle baskılanır ve düzleşir. İkinci form ise hidrosalpinks follikülaris olarak adlandırılmaktadır ve yine tuba uterina lümeni berrak bir sıvı ile dolarak şişmiştir fakat genişleyen tuba lümeni uniloküler olmayıp trabeküller tarafından bir çok kompartmana ayrılmıştır. Bu durum, yan yana olan mukozal katlantıların birbirlerine yapışarak birleşmesi ile açıklanmaktadır¹.

2.3.4. Hidrosalpinksin Oluşumu

2.3.4.1. Klamidyal Enfeksiyon ve Pelvik Enflamatuvar Hastalık

Chlamydia trachomatis'in neden olduğu genital enfeksiyon, dünya genelinde en sık görülen ve cinsel yolla bulaşan bakteriyel bir hastalıktır. Bakteri enfeksiyonu; pelvik enflamatuvar hastalık, ektopik gebelik ve tubal faktör infertilitesi komplikasyonlarını içermektedir⁹.

Chlamydia trachomatis, metabolik enerji substratları ve üreme fonksiyonları için konakçıya bağımlı, zorunlu olarak hücre içinde yaşayan bir bakteridir⁹. *C. trachomatis* diğer mikroorganizmalardan farklı olarak yaşam döngülerinde iki formda bulunarak bifazik yaşam sürdürür²⁵. Birincisi metabolik olarak inaktif, çevre koşullarına dayanıklı ve enfektif formu olan elementer cisimciklerdir (EB). İkincisi ise hücre içinde çoğalabilen, enfektif olmayan ve metabolik olarak aktif form olan, bakterinin çoğalmasından sorumlu retikülat cisimciklerdir. Konakçı hücrede *C. trachomatis* enfeksiyonu, ağır tubal hasarlara, hidrosalpinks, ektopik gebeliğe ve infertiliteye neden olan pelvik enflamatuvar hastalığın bilinen en yaygın nedenidir⁹. *C. trachomatis* DNA'sının ya da bakteriye ait antijenlerin varlığının, tubal faktör infertiliteye sahip post enfekte kadınlarda gösterilmesi bu bulguyu destekler niteliktedir⁹.

Kadınlara alt genital sistem aracılığıyla bulaşarak üst genital sisteme ilerleyen *C. trachomatis* enfeksiyonlarının semptomları; pelvik hassasiyet, düzensiz uterus kanamaları ve karın ağrısıdır²⁵.

C. trachomatis serova E enfeksiyonu, insanda birçok dokuda genellikle epitel hücrelerinde yerleşim gösteren ve pnömonit, konjonktivit, keratit, servisit, endometrit ve salpenjit gibi pek çok patolojik değişikliğe yol açan *Chlamydia* cinsi bir bakteridir.

C.trachomatis türünün epitel doku hücrelerini seçmesinin nedeni bu hücrelerin CFTR ekspresyonu bakımından zengin hücreler olmalarıdır. Çünkü *C. trachomatis* elementer cisimcikleri dişi üreme sistemi epitelinde hücrel internalizasyon için CFTR'yi reseptör olarak kullanmaktadır. Hidrosalpinkste olduğu gibi, tuba uterinada da bakteriyel enfeksiyon, CFTR yolu ile sıvı transport profilini değiştirmektedir⁹.

Klamidyal enfeksiyona sahip kadınlarda klamidyal heat shock proteinlerinin (HSP) (ısı şok proteinlerinin) seviyelerinin arttığı tespit edilmiştir. Sürekli *C. trachomatis* enfeksiyonuna maruz kalma sonucu oluşan kalıcı enfeksiyonlar, yoğun immün ve enflamatuvar reaksiyonları ortaya çıkaran ısı şok proteinlerinin üretimine yol açmaktadır. Isı şok proteinlerinin üretimindeki bu artış endometriyal hasarlara ve tuba uterina hasarlarına neden olmaktadır. Bu proteinlerin embriyo transferi sonrası meydana gelen başarısız implantasyonda rol oynayan immün rejeksiyonlarda yer aldığı düşünülmektedir. Klamidyal HSP'e karşı servikal immünoglobülin A antikorunun varlığı, embriyo transferinden sonra elde edilen başarısız sonuçlarla, HSP'nin ilişkili olduğunu göstermektedir. Klamidyal ısı şok proteinleri birincisi direkt antijenik stimülasyonla, ikincisi ise makrofaj aktivasyonuna neden olan sinyal dönüştürücü rolünde olmak üzere iki farklı yolla kronik hastalığa neden olmaktadır⁹.

Memeli hücrelerinde *C.trachomatis* enfeksiyonunun ilk aşaması bakteriye ait enfeksiyöz ajanın konakçı hücre üzerindeki reseptörüne bağlanmasıdır. Bakteriyel türe ait spesifik lipopolisakkarit (LPS), majör dış membran protein ve ısı şok protein, bakterinin bağlanması için gereken klamidyal ligandlardır. Bu bakteriyel ligandlar, aynı zamanda epitel hücre internalizasyonu için CFTR'yi kullanan diğer bakterilerde de tanımlanmıştır. Elementer cisimciklerin epitel hücrelerine bağlanması ve hücreyi istila etmesi, klamidyal patogeneze anahtar noktadır. *C.trachomatis* ile enfekte olan hücrelerde proteinlerin tirozin fosforilasyonunda artış görülmektedir. Proteinlerin tirozin fosforilasyonundaki bu artış, serozadan lümene doğru artmış epitelyal sıvı taşınımının sinyal transdüksiyon yolağında önemli bir aşamadır⁹.

Chlamydia aynı zamanda insan papilloma virus (HPV) ilişkili servikal epitelyal displazi (intraepitelyal neoplazi) ve servikal karsinoma için risk faktörüdür. Son çalışmalar klamidyal genital enfeksiyonların üreme sistemindeki regülatör microRNA (miRNA) ekspresyonlarında değişimlere neden olduğunu ortaya çıkarmıştır²⁶.

miRNA'lar; hücresel farklılaşma, hücre çoğalması ve gelişimi ile hücresel bütünlüğün sağlanması ve devamlılığı yanında patolojik fibrozisi ve onkogenezi de düzenlemektedir. Üreme organlarında miRNA ekspresyonunun klamidyal enfeksiyon sonucu bozulması, miRNA ve siRNA'ların biyogenezi de kritik öneme sahip olan ribonükleaz III'ü (Dicer) hedefleyen kaspazlarla ilgilidir. miRNA'lar klamidyal enfeksiyona bağlı olarak epitelin fonksiyonel bütünlüğünde değişimlere neden olmaktadır²⁷.

Epitelyal mezenşimal geçiş (EMT) miRNA'lar tarafından düzenlenen biyolojik bir süreç olup, normal epitelyal hücrelerin hücresel bütünlüklerini ve fonksiyonlarını kaybederek, fibroblastik mezenşim hücrelerine dönüşümünü kapsamaktadır. EMT, fibrojeniz ve tümöröjeniz sürecinde oldukça önemlidir. Bunların dışında pulmoner, renal ve hepatik fibrozis gibi organ veya dokularda fibrotik hasar sürecinde rol oynamaktadır. Tubal fibrozis sürecinde EMT'nin genital klamidyal enfeksiyonlarla ilişkili olduğu rapor edilmiştir²⁸.

EMT sürecinde yer alan indükleyici ajanlar [büyüme faktörleri, hormonlar, proenflamatuvar sitokinler ve reseptörleri (TNF- α ve TGF- β)] hücreler arası sinyal yollarını (Smad, PI3K/ERK ve Wnt/ β -catenin) aktive etmektedir. Bu sinyal yolları ise normal hücreler arası bağlantı ve hücre-hücre adhezyon molekülleri ile E-kaderin kaybına neden olmakta ve epitelyal hücrelerde miRNA ve transkripsiyon faktörlerinin ilişkisini bozmaktadır. Dolayısıyla E-kaderin kaybının EMT'nin spesifik göstergesi olduğu kabul edilmektedir²⁹.

Klamidyal enfeksiyon; T hücre, TNF- α sinyal yolağı, kaspaz aktivasyonu ve dicer inaktivasyonu, fertilite ile üreme epitelinin fonksiyonel bütünlüğünü regüle eden protein ve miRNA gibi faktörlerin ekspresyonunda bozulmalar meydana getirerek EMT'yi indüklemektedir. Klamidya enfeksiyonu, epitelyal mezenşimal geçişi kontrol eden kritik miRNA'ların ekspresyonunu değiştirerek epitelyal bütünlüğü bozmaktadır. *Chlamydia* enfeksiyonu sonucu gerçekleşen E-kaderinin, N- veya T-kaderinlere dönüşümü epitelyal mezenşimal geçişin bir göstergesidir³⁰.

Sonuç olarak *C.trachomatis* enfeksiyonu sonrası tuba uterina epitelinde meydana gelen hasar membran polaritesinin kaybına neden olmaktadır. Polarite kaybına bağlı olarak epitelyal membran transportlarının ve iyon kanallarının (CFTR gibi) ekspresyonu artarak anormal sıvı sekresyonuna ve reabsorbsiyonuna neden olmaktadır⁹.

2.3.5. Hidrosalpinks Sıvısı

Hidrosalpinks varlığında düşük implantasyon ve düşük doğum oranını açıklamak üzere birçok hipotez öne sürülmüştür. Bu hipotezler, hidrosalpinks sıvısının uterin kaviteye dolması sonucu, endometriyumu embriyo implantasyonuna uygunsuz hale getirmesi, embriyo gelişimini engellemesi veya yalnızca hidrosalpinks sıvısının endometriyumu yıkaması sonucu embriyonun endometriyuma tutunmasını engellemesi olarak açıklanmıştır¹⁰.

Hidrosalpinks sıvısı, içeriğinde bulunan prostaglandinler, sitokinler ve diğer enflamatuvar komponentlerin varlığı nedeniyle endometrial reseptiviteyi azaltıyor olabilir. Hidrosalpinks varlığında düşük doğum oranının ve azalan embriyo implantasyonunun açıklanması sırasında hidrosalpinks sıvısının normal endometrial fizyolojiyi bozduğu hipotezi öne sürülmekle birlikte, aynı zamanda hidrosalpinksin embriyonun normal gelişimini de olumsuz yönde etkilediği kabul edilmektedir¹⁰.

Normal insan tubal sıvısıyla karşılaştırıldığında, hidrosalpinks sıvısı daha düşük potasyum, kalsiyum, glukoz ve laktat konsantrasyonlarına sahiptir. Bunun yanında hidrosalpinks sıvısıyla normal tubal sıvının sodyum ve klor konsantrasyonları birbirine benzemektedir. Hidrosalpinks sıvısının düşük potasyum, glukoz ve laktat konsantrasyonlarına sahip olması hidrosalpinksin in vitro blastosist aşamasındaki fare embriyolarının gelişimi üzerindeki negatif etkisini açıklıyor olabilir. Diğer taraftan bu hipoteze ters düşmekle birlikte, hidrosalpinks sıvısında yer alan fakat normal tubal sıvıda bulunmayan bazı proteinlerin embriyo gelişimini indüklediği de rapor edilmiştir³¹.

Hidrosalpinks sıvısının embriyo implantasyonu üzerindeki negatif etkisinin nedeni sıvı içeriğindeki toksik bileşikler de olabilir. İmplantasyon öncesi ya da implantasyon boyunca endometriyumda veya uterus içinde gelişmekte olan embriyo üzerinde, hidrosalpinks sıvısında yer alan enflamatuvar mediyatörlerin toksik etkisi söz konusudur. Buna karşın hidrosalpinks sıvısı trofoblastik hücrelerin canlılığını ve β -insan koriyonik gonadotropin (β -HCG) gibi trofoblastik markırların üretimini artırmaktadır¹¹.

Hidrosalpinksin IVF sonuçları üzerindeki olumsuz etkileri bilinmesine rağmen, hidrosalpinksin neden olduğu başarısız implantasyonun oluşum mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır⁹. Hidrosalpinks sıvısının fare embriyosu üzerindeki toksik etkileri bilinmesine rağmen, insan embriyosu üzerinde toksik etkisinin olup olmadığı

bilinmemektedir^{11,32}. Tuba uterinada, epitelyal taşıyıcılar ve iyon kanalları, özellikle CFTR'nin yer aldığı mekanizma ile hidrosalpinks sıvısı oluşmaktadır⁹.

2.3.5.1. Hidrosalpinks Sıvısının Oluşumu ile İlgili Olası Mekanizmalar

Enfeksiyon sonrası hidrosalpinksste tuba uterinada sıvı birikiminin ve şişkinliğin oluşmasının nedenleri hala tam olarak bilinmemektedir. Tuba uterinayı döşeyen sekretuvar epitelde iyon hareketi, sıvı akışına yardımcı unsurdur. İyon hareketi ise osmotik gradiyente bağlı olarak suyun taşınımına bağlıdır³³. Tuba uterinada iyon hareketi incelendiğinde klorid iyonlarının aktif olarak serozadan mukozaya (tuba uterina lümenine doğru) doğru hareket ettiği tespit edilirken, sodyum iyonunun her iki yönde eşit oranda taşınımının olduğu belirtilmiştir^{9,33}. Aktif sodyum absorpsiyonu klorid iyonlarını ve suyu lümeden hücre içine çekerken, klorid sekresyonu suyu ve sodyumu lümenine iter³⁴. Klorid iyonlarının tuba uterinayı döşeyen epitelde lümenine doğru hareketi tuba uterinada sıvı birikimi ile ilgili olup lümenine doğru olan klorid iyon akımı, bazı iyon kanalları ve yardımcı taşıyıcıların inhibitörlerine hassastır³⁵.

Pelvik enflamatuvar hastalık patogeneğinde yer alan *Chlamydia trachomatis* enfeksiyonu ve sonrasında ortaya çıkan CFTR aracılı olaylar ile infertiliteye neden olan hidrosalpinks oluşumu arasındaki ilişki ortaya konarak, hidrosalpinks sıvısının oluşumu ile ilgili mekanizma ortaya çıkarılmaya çalışılmaktadır⁹.

Pelvik enflamatuvar hastalık sonrası tuba uterinada membran polaritesinin kaybı, epitelde taşıyıcı proteinlerin ve iyon kanallarının ekspresyonunda azalmaya neden olabilir. Bu durum kısmen de olsa, pelvik enflamatuvar hastalık sonrası hidrosalpinks patogeneğinde, hidrosalpinks sıvısının oluşumunda rol almaktadır. Tuba uterinada yer alan epitelyal membran taşıyıcıları; sodyum/hidrojen değiştirici (NHE), anyon Cl^- / HCO_3^- değiştirici (AE), sodyum bikarbonat ko-transporter (NBC), sodyum epitelyal kanallar (ENaC), akuaporin su kanalları (AQP) ve CFTR, cAMP-etkinleştirmeli klorid kanallardır. Sodyum/hidrojen değiştirici (NHE) ve anyon değiştirici memeli epitel hücrelerinde plazma membran taşıyıcıları olup, hücre içi pH regülasyonu ve hücre hacmi kontrolü gibi homeostatik fonksiyonlarda yer almaktadırlar. Ayrıca su ve tuzun transepitelyal taşınımını düzenleyen cAMP'ın hücre içi konsantrasyonunun da düzenlenmesinde yer alır³⁶. Sodyum-bikarbonat yardımcı taşıyıcı, bikarbonatın (HCO_3^-) bazolateral membranı geçerek kandan hücre içine iletilmesini sağlarken, fare uterus

epitelinde apikal olarak yerleşmiş anyon değiştiriciler ve CFTR, bikarbonatın (HCO_3^-) lümen içerisine transportunu saęlar⁹.

Enfeksiyon sonrası hidrosalpinksli tuba uterina mukozal katlantıları incelendiğinde; dökülmeye bağlı olarak epitelyal hücre kaybı görülmüş ve epitelyal membran iyon kanallarının ve epitelyal membranda yerleşmiş elektrolit ve sıvı taşınımı için gerekli olan taşıyıcıların etkilendiği düşünölmüşür. CFTR, özellikle hidrosalpinks sıvısının oluşumunda rol almaktadır⁹.

CFTR, ATP bağlayıcı kaset transporter süperailisinin sadece bir üyesidir ve CFTR'nin aynı zamanda klorid kanalı olarak da fonksiyon gördüğü kanıtlanmıştır. CFTR, klorid iyonlarını taşıyabilen bağımsız bir kanaldır. CFTR klorid kanal aktivasyonu, cAMP bağımlı protein kinaz A'nın (PKA) fosforilasyonuna ya da ATP hidrolizine bağımlıdır. Hidrosalpinks varlığında cAMP konsantrasyonunun artmasına bağlı olarak transepitelyal potansiyel farkında artış görülür. Bu durum ise CFTR klorid kanallarının da dahil olduğu olaylarla sıvı sekresyonunda artışla sonuçlanmaktadır³⁷.

CFTR, klorid kanalı olmasının yanı sıra birçok iyon kanalının ve iyon taşıyıcısının regölatörü olarak da fonksiyon görmektedir⁹. CFTR, kalsiyum ile aktive klorid akımını kontrol etmekte, voltaj bağımlı potasyum kanallarını düzenlemekte ve aquaporin su kanalları üzerinden su geçirgenliğini aktive etmektedir³⁸. CFTR aynı zamanda, cAMP bağımlı yollarda veziköl trafığını düzenlemektedir³⁹. CFTR tarafından düzenlenen en bilindik iyon kanalı ENaC'tır. Birçok epitelde CFTR aktivasyonuna bağlı olarak ENaC inhibe olmaktadır^{40,41,42}. CFTR, ENaC'ın negatif regölatörüdür⁹. Fibroblastlardaki ENaC kanalları ile ilgili yapılan bir çalışmada CFTR' nin ENaC' ı etkileyerek sodyum akımını değiştirdiği gösterilmiştir⁴³. CFTR ve ENaC'ın birbirleriyle protein-protein bağlantısıyla iletişim kurduğu düşünölmektedir⁴⁴. CFTR ve ENaC birlikte, uterus ve tuba uterina epitel hücrelerinin absorbsiyon ve sekresyon aktiviteleri arasındaki dengenin sağlanması da rol almaktadırlar^{45,46}. Epitelyal hücrelerde CFTR' nin temel fonksiyonlarından bir tanesi de transepitelyal iyon taşınımında yer alan proteinlerin koordineli çalışmalarını saęlamaktır⁹. CFTR' nin diğer taşıyıcılar üzerindeki düzenleyici etkisi, onun GTP-bağlayıcı proteinleri aktive etme ve membran proteinlerinin hücre içi ve hücre dışı işlemlerini kontrol edebilme yeteneğine baęlıdır⁴⁴.

CFTR, klorid kanalı ve diğer iyon taşıyıcıları için regülatör olmasının yanı sıra, epitel hücrelerinde bakteri için reseptör fonksiyonu da görmektedir. Örneğin; pulmoner epitel ve korneal hücrelerde CFTR, *Pseudomonas aeruginosa* internalizasyonu için reseptör görevi görmektedir^{47,48,49,50,51}. Gastrointestinal epitel hücrelerinde tifo mikrobunun CFTR' ye bağlanarak cAMP sekresyonunda artışa neden olması, sodyum ve klorid iyonlarının serozadan mukozaya olan akımını arttırmakta ve diyare ortaya çıkmaktadır^{52,53}.

2.3.5.1.2. Enflamatuvar Mediyatörlerin Hidrosalpinks Sıvısı Oluşumundaki Rolü

Enflamatuvar mediyatörlerin, sekonder mesajcılar ve birçok epitel hücresinin sekretuar kapasitesi üzerinde önemli etkileri vardır. Prostaglandinler, histamin, serotonin, platelet aktive edici faktör (PAF) ve diğer enflamasyon ürünleri, tuba uterina epitelinde sekresyonu arttıran faktörler olarak yer almaktadır. Kültüre edilmiş insan tuba uterina epitel hücrelerinde histaminin iyon hareketini etkilediği gösterilmiştir. Bu sonuca bağlı olarak histaminin tubal sekresyonu da etkilemiş olabileceği belirtilmiştir. Hidrosalpinksse sahip kadınların tuba uterinasında histamin, hidrosalpinks sıvısının oluşumunu arttırmaktadır. PAF, prostaglandinlerin sentezini arttırmaktadır. PAF, direkt ya da indirekt olarak hidrosalpinks sıvısının uterin kaviteye retrograd taşınımıyla dolmasına neden olan miyometriyal veya olası miyosalpingeal kasılmaları stimüle etmektedir⁹.

2.3.6. Hidrosalpinksin Endometriyal İmplantasyon Üzerine Olan Etkileri

2.3.6.1. Endometriyal Reseptivite

İmplantasyon, başarılı bir gebelik süreci için gerekli ilk ve en önemli basamak olup gelişmekte olan embriyo ve farklanma sürecinde olan endometriyum arasındaki optimal senkronizasyonu gerektiren kompleks, kimyasal olarak regüle edilebilen bir süreçtir^{5,54}. Embriyo kalitesi implantasyonu etkileyen önemli bir kriter olduğu halde, uterus reseptivitesinde başrol oynayan endometriyal hücrelerin, geçici bir süre için koordineli olarak farklanmaları ve maternal-embriyonik doku ilişkisinin senkronizasyonu implantasyonda kritik faktörlerdir. Bununla birlikte implantasyon

sırasında meydana gelen aksaklıkların mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Başarılı bir implantasyon; reseptif endometriyum, blastosist gelişim sürecinde olan fonksiyonel bir embriyo ve senkronize maternal-embriyonik doku ilişkisini gerektirmektedir⁵⁵.

Endometriyum, ovulasyondan 6 gün sonra blastosist implantasyonuna hazır hale gelir ve takip eden 4 gün boyunca implantasyon için reseptif durumdadır. İmplantasyon gerçekleşmezse endometriyum parçalanarak menstrüel siklusun başlamasına neden olur. Fakat implantasyon gerçekleşirse endometriyum embriyo gelişimi için gerekli ve yeterli desteği sağlayabilmek amacıyla ileri gelişim ve farklılaşma süreçlerine girer⁵⁵.

İmplantasyon appozisyon, adhezyon ve penetrasyon olmak üzere üç aşamalı bir süreçtir. Appozisyon, blastosistin endometriyal yüzeye kararsız bir şekilde tutunması olayıdır. Appozisyon süreci boyunca, trofoblast luminal epitele yaklaşmaya başlar. İkinci olarak adhezyon süreci başladığında trofoblast hücrelerinin luminal epitel hücrelerine daha yakın tutunma gerçekleştirdiği görülmektedir. Adhezyon sürecinden sonra blastosist endometriyum yüzey epitel hücrelerini geçerek altındaki stromaya proteolitik olarak nüfuz eder ve penetrasyon süreci başlar. Penetrasyon süreci trofoblastlar tarafından kontrol edilmekle birlikte blastosistin invazyonunu sınırlandıran desidüadır. Hidrosalpinks, endometriyozis ve polikistik ovaryan sendrom (PCOS) gibi pek çok jinekolojik hastalık, bozulmuş uterin reseptivitesi ile yakından ilişkilidir⁵⁵.

2.3.6.2. Hidrosalpinks Varlığında İmplantasyonu Etkileyen Faktörler

Hidrosalpinksin implantasyonu olumsuz etkileyerek gebelik oranlarını düşürdüğü bilindiği halde, hidrosalpinksin bunu hangi olumsuz etkisiyle gerçekleştirdiği kesin olarak bilinmemektedir. Hidrosalpinks sıvısının, uterusda implante olacak olan blastosist üzerinde oluşturduğu mekanik yıkama etkisi ya da hidrosalpinks sıvısının direkt olarak embriyo üzerindeki toksik etkisi, hidrosalpinksin implantasyon üzerindeki negatif rolünü açıklamak üzere kullanılan teorilerdir. Bunların yanında hidrosalpinksin olumsuz etkilenen bir diğer faktör de endometriyumun reseptivite kapasitesidir⁶.

Hidrosalpinks sıvısının endometriyal reseptivite üzerindeki negatif etkisi birçok çalışma ile ispatlanmıştır. Endometriyal yüzey epitelinde eksprese olarak, implante olacak embriyo için reseptör, trofoblastik penetrasyon ve invazyon için ise stimülatör olan $\alpha\beta3$ integrin, luteal fazda implantasyon penceresi dönemi boyunca endometriyal

reseptivite markırı olarak yer alır. Hidrosalpinksli kadınlarda implantasyon periyodu boyunca $\alpha\beta3$ 'ün ekspresyonunda azalma olduğu belirtilmiştir. Bu durumun IVF başarısını da düşürdüğü söylenebilir. Nitekim hidrosalpinksin cerrahi tedavisinden sonra, $\alpha\beta3$ integrin ekspresyonunun yükselerek normal seviyesine ulaştığı rapor edilmiştir. Akut-faz tubal hasar, geri dönüşümü olmayan endometriyal hasarları da beraberinde getirmektedir. Hidrosalpinks varlığında intrauterin sitokinlerin, prostaglandinlerin, lökotrienlerin, lenfositlerin ve diğer enflamatuvar bileşiklerin ortaya çıkması direkt olarak endometriyumu etkilemektedir⁶.

2.3.6.3. Hidrosalpinks Varlığında Azalmış İmplantasyonun Olası Nedenleri

2.3.6.3.1. Mekanik Faktörler

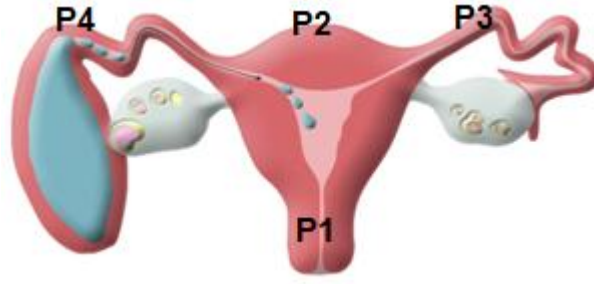
Hidrosalpinks sıvısının tuba uterinadan uterin kaviteye akımı ile bu sıvının uterin kavitede yıkama etkisi yarattığı, bu nedenle de implantasyonu inhibe ettiği belirtilmiştir. Aynı zamanda hidrosalpinks sıvısının uterin kaviteye akımı başarılı bir implantasyon için gereken embriyo ve endometriyal epitel arasındaki uygun etkileşimi engellemektedir. Hidrosalpinks sıvısının çok az miktarı bile endometriyal reseptiviteyi negatif yönde etkileyerek implantasyonu engelleyebilir. Ayrıca uterin kavite içerisindeki hidrosalpinks sıvısı implantasyon boyunca direkt olarak embriyotoksik etki de gösterebilmektedir⁹.

Endometriyal epitel hücrelerinin lümene bakan apikal yüzeyindeki pinopodlar, embriyoyu implantasyon alanından uzaklaştıracak sıvıyı ekstrakte etmeleri ile büyük öneme sahiptir. Pinopodlar sayesinde implantasyon süreci boyunca embriyonun endometriyuma tutunması ve invazyonu kolaylaşmaktadır. Hidrosalpinks sıvısı endometriyum epitel hücrelerinin pinopodlarına zarar vererek implantasyonu engellemektedir. Aynı zamanda hidrosalpinks varlığında steroidlerin, tuba uterinadaki ve uterin kavitedeki sekresyonları da etkilediği ortaya konmuştur. Steroid seviyelerinde ya da steroid reseptörlerinin ekspresyonundaki değişimler, implantasyon için zayıf ve yetersiz bir uterin ortamına neden olmaktadır. Tüm bu bilgilere ek olarak endometriyal epitel hücrelerinin apikal yüzeyindeki pinopodların, progesteron seviyesindeki değişimlerden etkilendiği de rapor edilmiştir. Hidrosalpinks varlığında bozulmuş progesteron seviyesi nedeniyle pinopodlarda meydana gelen hasar, blastosistin uterin

sıvısı içinde endometriyal yüzeye tutunmadan askıda kalmasına neden olmaktadır. Hidrosalpinkse sahip olmayan bazı kadınlarda ovulasyonun indüksiyonuyla başlayan ovaryan stimülasyon sürecinde hidrosalpink geliştiği kaydedilmiştir. Ovulasyon indüksiyonu için gerekli steroid hormonlar uzun vadede cAMP üretimini stimüle etmektedir. Aynı zamanda tuba uterina enfeksiyonu sonrası toksik bileşiklerin çoğalmasına bağlı olarak ADP tarafından adenilat siklazin (AC) ribosilasyonu gerçekleşmekte, bu durum ise hücre içi cAMP seviyesinin artışına neden olmaktadır. cAMP, protein kinaz A'nın aktivasyonunu gerçekleştirmekte, protein kinaz A ise tuba uterinda sıvı üretiminde artışa neden olan Cl^- kanalı/CFTR fosforilasyonunu sağlamaktadır. CFTR'nin aktivasyonu, Na^+ reabsorbe ederek sıvı reabsorbsiyonunu sağlayan ENaC'ın inhibisyonuna neden olmaktadır. ENaC inhibisyonu ile artan hidrosalpink sıvısı mekanik etki ile implantasyon penceresi dönemi boyunca embriyo ve endometriyum arasında fiziksel bir engel oluşturmaktadır⁹.

Hidrosalpinkli hastalarda tuba uterinda biriken sıvı, tubalarda basınç oluşturmakta, bu basınç utero-tubal bağlantı ve uterin internal os arasında basınç gradiyentine neden olmaktadır. Oluşan basınç gradiyenti, normal olarak embriyoyu implantasyon alanına iten intrauterin peristaltik sıvı hareketini indükleyen serviksten fundusa doğru olan miyometriyal kasılmayı aksi yönde (fundustan servikse) olmaya zorlamaktadır⁸.

Hidrosalpink sonucu tuba uterinda biriken sıvının fundus ve serviks arasında oluşturduğu basınç gradiyenti, normal olarak serviksten fundusa olan peristaltik uterin aktivitesine ters yönde olduğundan, embriyoyu servikse doğru iterek embriyonun implantasyonunu önleyen mekanik etkiyi oluşturmaktadır. Unilateral ve bilateral hidrosalpinkte tuba uterinalarda oluşan basınç, intrauterin basınçtan daha fazladır. Unilateral hidrosalpinkte $P_1=P_2=P_3 < P_4$ olup oluşan basınç gradiyenti tuba uterinalarda biriken sıvının uterin kaviteye geri akımına neden olmaktadır (Şekil 1)⁸.



Şekil 1. Hidrosalpinksin uterusda meydana getirdiği basınç farklılığının şematik gösterimi

2.3.6.3.2. Embriyotoksik Faktörler

Hidrosalpinks sıvısının, fare embriyoları üzerinde toksik etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Fakat insan embriyosu ve plasenta hücreleri üzerindeki embriyotoksik etkisinin varlığı, sınırlı sayıda çalışmada rapor edilmiştir. Hidrosalpinks sıvısının fare embriyoları üzerinde toksik etkisi bulunurken insan embriyolarında bu etkinin gözlenmemesi türler arası farklılığa dayandırılmıştır⁹.

Hidrosalpinks sıvısının embriyotoksik etkisi tuba uterinada üretilen sıvının hastalık patogeneze bağlı olarak değişen kimyasal kompozisyonuna bağlı olabilir. Hidrosalpinks sıvısının kimyasal analizi yapıp serumla karşılaştırıldığında, elektrolitler açısından benzer kompozisyon göstermekle birlikte hidrosalpinks sıvısı daha düşük kalsiyum, sodyum, potasyum glukoz, protein konsantrasyonuna ve düşük ozmolariteye sahiptir. Hidrosalpinks sıvısının kimyasal içeriği, normal insan tubal sıvısının içeriğine benzemekle birlikte hidrosalpinks sıvısındaki bazı varyasyonlar embriyo gelişimini engellemektedir. Hidrosalpinks sıvısının düşük ozmolaritede olması, düşük laktat ve düşük protein içeriği, in vitro embriyo gelişimini, sperm canlılığını ve hareketliliğini olumsuz yönde etkilemektedir. İn vitro hidrosalpinks sıvısı içerisinde 30 dakika inkübe edilen spermelerin hareketliliğini kaybettikleri gösterilmiştir. Sperm üzerindeki negatif etkisine ek olarak hidrosalpinks sıvısı düşük bikarbonat içeriğine bağlı olarak, yeni ovüle olmuş ve fertilize olmuş oositin gelişimini de olumsuz yönde etkilemektedir¹⁰.

Birçok bakterinin reseptörü aynı zamanda iyon kanallarının ve taşıyıcılarının regülatörü olan CFTR, epitelyal enfeksiyon sırasında fosforile olmaktadır. Bu durum ise transepitelyal sıvı sekresyonunun artışı ile sonuçlanmaktadır. Hidrosalpinks sıvısının düşük ozmolariteye sahip olması, CFTR tarafından aquaporin su kanallarının (AQP) up-regülasyonuna bağlı olabilir. Hidrosalpinks varlığında ise CFTR, aquaporin su

kanallarını aktive ederek su permeabilitesini arttırmakta, fazla su girişi ise embriyo gelişimi için önemli olan elektrolitler üzerinde dilüsyon etkisi yaratmaktadır. Böylece hidrosalpinks sıvısı düşük elektrolit değerlerine sahip olmaktadır. Hidrosalpinks sıvısının düşük protein değerine sahip olması, epitel tabakasının sekretuar aktivitesini olumsuz yönde etkiliyor olabilir. Hidrosalpinks nedeniyle hasar gören tubal ve endometriyal hücreler erken embriyo gelişimi için uygun ve yeterli embriyotrofik maddelerin üretimini gerçekleştirememektedir⁹.

Sitokinleri de içeren bir grup faktörün, hidrosalpinks sıvısının embriyotoksitesitesini düzenlediği düşünülmektedir. Geç enflamatuvar reaksiyonda yer alan makrofajlar, plazmositler ve diğer hücresel komponentler, intrauterin oositlere zararlı olan sitokinlerin, prostaglandinlerin, lökotrienlerin ve diğer enflamatuvar bileşiklerin sentezinden sorumlu olan hücrelerdir. Şiddetli pelvik adhezyonda sitokin konsantrasyonunun yüksek olduğu, belirtildiği gibi hidrosalpinks sıvısında da yer alan sitokinlerin, kan ve lenfatik yollarla doğum oranlarını azaltarak, IVF sonuçlarını da olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir. Bunlara ilaveten, hidrosalpinks sıvısı içerisinde yer alan reaktif oksijen türlerinin konsantrasyonlarının da, fare embriyoları gelişimi üzerinde olumsuz etkileri gösterilmiştir⁹.

2.3.6.3.3.Endometriyal Faktörler

Tuba uterinaların akut faz hasarı ile eş zamanlı olarak endometriyumun da zarar görmesi, endometriyumda implantasyon kapasitesini azaltacak kalıcı bir hasar bırakabilir. Tümör nekroz faktör gibi biyoaktif bileşikler ve salpenjit ile ilgili diğer büyüme hormonları endometriyal stromal ve epitel hücrelerini değişime uğratmıştır. Tubal ve uterin motilitenin regülasyonunda yer alan katekolaminler ve peptiderjik transmitterler endometriyal reseptiviteyi değiştiren faktörlerdendir. Hidrosalpinksin varlığı endometriyal integrinleri negatif yönde etkileyerek endometriyal reseptiviteyi azaltabilmektedir. İmplantasyon penceresi ile ilişkili $\alpha\beta3$ integrin ekspresyonunun hidrosalpinksli kadınlarda azaldığı gözlenmiştir. Son yıllarda hidrosalpinks sıvısı içerisinde endometriyal reseptivitede ve blastosist implantasyonunda önemli rol oynayan integrinlerin ekspresyonunu engelleyen henüz tanımlanmamış bileşiklerin varlığı rapor edilmiştir. Hidrosalpinksli kadınların endometriyumu, endometriyumda bez/stromal senkronizasyonun bozulmasına bağlı olarak faz dışı endometriyum olarak

adlandırılmaktadır. İnfertil kadınların endometriyumunda bir transforming büyüme faktörü olan ebağın ekspresyonundaki düzensizlik, uterin reseptiviteyi olumsuz etkilemektedir. Klamidyal enfeksiyona bağı kronik endometrit ya da enfekte olmuş hücrelerde temel yapısal proteinlerin ekspresyonunda görülen azalmanın sonucu olarak endometriyumda protein ekspresyonunun değişmesinin, endometrial reseptiviteyi direkt olarak etkilediğı düşünölmektedir. Hidrosalpinks varlığında epitel hücrelerinin dökölmesi, dökölmeye bağı olarak hücrelerde görülen incelme ve seyrekleşme, prizmatik hücrelerin yassı-kübik şekilli hücrelere dönüşümü, erken embriyo gelişimi için gerekli olup, epitel hücrelerinden sentezlenen sülfatlanmış glikoproteinlerin veziköler taşınımını düzenleyen, hücrede apikal olarak yerleşmiş CFTR ekspresyonunu azaltmaktadır⁹.

2.3.7. Hidrosalpinks Etiyolojisi, Diağnozu ve Tedavisi

Hidrosalpinks tedavisinde, hastalık sebebi ne olursa olsun tedavi seçenekleri ile ilgili temel kaygılardan birisi IVF başarısını maksimize etmeye yöneliktir. Günümüzde cerrahi ve medikal yöntem olmak üzere iki ana hidrosalpinks tedavi yöntemi bulunmaktadır. Cerrahi yöntemler; salpingektomi, hidrosalpinks sıvısının aspirasyonu, tuba uterina ligasyonu ve salpingostomidir. Cerrahi yöntemler yaygın olarak kullanılırken, medikal yöntemler daha az tercih edilen tedavi seçeneğidir⁹.

Ovaryan stimölasyondan önce ya da oosit alımı boyunca embriyo transferinden önce hidrosalpinks sıvısının aspirasyonu başarısı düşük bir yöntemdir. Ovulasyon indüksiyonundan önce hidrosalpinks sıvısının aspirasyonu, iyileşmiş ovaryan cevap sağlasa da genel olarak istenilen oranda doğum oranını artıramamıştır⁹.

Salpingektomi IVF'ten önce hidrosalpinksin negatif etkilerinin elimine edilmesi için önerilen tedavi yöntemidir. Hidrosalpinksli hastalara tedavi yöntemi olarak uygulanan salpingektomi ile ilgili çalışmalara dayanarak, salpingektominin, hidrosalpinksin düşürdüğü IVF başarısını arttırdığı söylenebilir. Laparoskopik salpingektomi, hidrosalpinksden dolayı tubal faktör infertiliteye sahip tüm kadınları ilgilendiren bir durumdur⁹.

Hidrosalpinks birçok vakada kronik endometrit ve salpenjit sonrası ortaya çıkmakla birlikte, yaygın olarak *C. trachomatis* enfeksiyonu sonrası görölmektedir. Reenfeksiyonla ya da kalıcı enfeksiyonla birlikte klamidyal antijenlere maruz kalma

sonucu görülen kronik enflamasyon, endometriyal hasara, tuba uterina hasarına ve hidrosalpins patogenezinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu immünopatolojik hasar, tubal faktöre bağlı infertilitenin ana nedenidir. *C.trachomatis*' in enfeksiyona neden olarak tubal faktör infertilite ile sonuçlanan hastalıkları meydana getirdiği bilindiği halde, bu bakteriye yönelik medikal tedavi hakkında çok az bilgi bulunmaktadır⁹. Yapılan bir çalışmada 10 gün boyunca günde 2 defa 100 mg doxycycline uygulanan hidrosalpinsli grup ile hidrosalpinkse sahip olmayan grup arasında, implantasyon, doğum ve erken doğum oranları açısından farklılık olmadığı belirtilmiştir⁵⁶. Hatta klamidyanın tedavisinden sonra bile tuba uterinada bakteri varlığına rastlanmıştır. *C.trachomatis* ile ilgili yapılacak ileri çalışmalarda geniş antibiyotik tedavisi bakteriyi yok edebilir, klamidyal enfeksiyonu azaltabilir ya da tuba uterinalarda sıvı akümülyasyonunun da önüne geçebilir⁹.

Hidrosalpinsin tanısı histerosalpingografi (HSG), transvajinal ultrasonografi, hidrosonografi, laparoskopi, salpingoskopi, hidro-laparoskopi, klamidya serolojisi ve MRI HSG ile konulabilir. HSG, bunlar arasında öncelikli olarak başvuru olan yöntemdir. HSG bulguları, tubal hastalıkların hangi aşamada olduğunu belirlemek ve gebelik için önemli bir prognoz olan intraluminal mukozal yapının görüntüsünün belirlenmesi açısından değerlidir⁶.

Salpingoskopi, tubal mukozanın diagnostik ve prognostik değerlendirilmesinde başvuru olan önemli bir uygulamadır⁵⁷.

İnfertil hastalarda histerosalpingografi (HSG) ve laparoskopi ile tubal patolojinin tanısı konmaktadır. Laparoskopi infertilitede tubal faktörün belirlenmesinde ve tedavisinde en güvenilir ve en etkili metod olarak kabul edilmektedir^{58,59}. Histerosalpingografi ise, tubal faktöre bağımlı infertiliteye sahip kadınlarda, uterus anomalilerini, tuba uterinaların yapısını ve açıklığını araştırmak üzere en sık kullanılan tanısal yöntemdir. Tubal patolojiler baz alındığında, histerosalpingografi ve laparoskopi arasında etkili bir korelasyon olsa da, endometriyozis ve pelvik adezyon gibi diğer pelvik patolojilerin belirlenmesinde laparoskopi daha üstün bir yöntem olarak kabul edilmiştir. Histerosalpingografi ile tubal obstrüksiyon bulgusuna güvenildiği ve laparoskopiye gerek duyulmadığı halde, histerosalpingografinin normal tubal yapıyı ve peritoneal faktörleri kanıtlamakta yetersiz olduğu ve laparoskopi ile detaylı araştırmanın gerekliliği belirtilmiştir. İnfertilitede tubal faktörü belirlemede laparoskopi,

histerosalpingografiye göre daha üstün görülmesine rağmen, histerosalpingografi infertilite araştırmalarında başvurulacak ilk yöntem olmalıdır. Histerosalpingografi ve laparoskopi birbirinin alternatifi değil tamamlayıcısı olarak kabul edilmektedir⁵⁸. HSG ile laparoskopinin karşılaştırıldığı meta-analizlerin sonucunda, tubal obstrüksiyonun tanısında HSG'nin %65 hassasiyete ve %83 spesifiteye sahip olduğu belirtilmiştir. HSG ile tuba uterinada mukozal katlantıların görüntüsü, laparoskopi ile tuba uterina duvarının görüntüsü ve distal tubal tıkanıklığın derecesi hidrosalpinksin prognozunu etkileyen faktörlerdir. Transvajinal salpingoskopi ve fertiloskopi gibi yeni metodlar da tuba uterinanın değerlendirilmesinde kullanılan etkili yöntemlerdendir⁶.

Hidrosalpinksin ana nedenleri pelvik enflamatuvar hastalık, önceden geçirilmiş ektopik gebelik, endometriyozis, önceden geçirilmiş abdominal operasyonlar, peritonit ve tüberküloz olarak sayılabilir. 219 hidrosalpinkli kadın incelendiğinde, 60'ında en az bir gebelik sonlanması, 55'inde pelvik enflamatuvar hastalık, 43'ünde endometriyozis, 32'sinde önceden geçirilmiş pelvik ya da abdominal operasyon, 5'inde tubal tüberküloz olduğu belirlenmiştir. 24'ü ise tanımlanamamış etiyolojiye sahiptir⁶.

2.3.8. Hidrosalpink Varlığında Değişen Endometriyal Ekspresyonlar

Hidrosalpink endometriyal reseptivite markırlarını olumsuz yönde etkileyerek, blastosistin endometriyuma implantasyonunu engellemektedir. Hidrosalpinksten etkilenen endometriyal reseptivite ile ilgili moleküler mediyatörlerden en önemlisi hücre adhezyon molekülleridir (CAMs). Hücre adhezyon moleküllerinden kaderinler, implantasyon sırasında embriyo ve endometriyum arasında ilk etkileşimi sağlayan moleküllerdir. Transmembran glikoprotein olan E-kaderin ise menstrüel siklus boyunca endometriyal epitel hücreleri yüzeyinde yüksek miktarda eksprese olmaktadır. Hidrosalpinkli olmayan kadınların endometriyumunda hem proliferatif hem de sekretuvar fazda, luminal yüzeyi döşeyen epitel hücrelerinin ve bez epiteli hücrelerinin lateral ve apikal membranlarında güçlü E-kaderin ekspresyonunun olduğu gösterilmiştir. Hidrosalpinkli infertil hastaların endometriyumunda ise E-kaderin ekspresyonu azalmıştır. Azalmış E-kaderin ekspresyonu, hidrosalpink varlığında görülen düşük implantasyon ve gebelik oranları ile doğrudan ilişkilidir⁶⁰.

İntegrinler, implantasyonda rol alan, hücre membranında eksprese olan hücre adhezyon moleküllerinin bir çeşidi olup, endometriyal reseptivitenin önemli bir

markırırır^{61,62}. İmplantasyon penceresi boyunca bazı steroidlerin, büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin regülasyonu ile endometriyumda integrin ekspresyonu artar⁶². $\alpha 4\beta 1$, $\alpha v\beta 3$, $\alpha 1\beta 1$, implantasyon penceresi dönemi boyunca en çok eksprese olan integrinlerdir⁶¹. İntegrinlerin ekspresyonunda meydana gelen defektler, tubal patolojiler, açıklanamayan infertilite ve endometriyozis ile ilişkilidir⁶¹. Hidrosalpinks varlığında integrin $\alpha v\beta 3$ 'ün endometriyumda ekspresyonu azalmakta olup, cerrahi tedavi sonrası ekspresyonda tekrar artma rapor edilmiştir⁶².

Pinopodlar, kabarcık benzeri yapılar olup, implantasyon penceresi dönemi boyunca endometriyal epitel yüzeyinde görülen, endometriyal reseptivitenin mikroyapıdaki markırlarıdır. Pinopodların fonksiyonları tam olarak bilinmemekle birlikte, implantasyon süreci boyunca blastosistin pinopodlara tutunduğu bilinmektedir. Lösemi inhibitör faktör (LIF), HOXA10, integrin $\alpha v\beta 3$, heparin bağlayıcı epidermal büyüme faktörü (HB-EGF), müsin 1 (MUC1) gibi birçok moleküler markır pinopod oluşumunda yer almaktadır. LIF, integrin $\beta 3$ ve MUC1, implantasyon penceresi döneminde ekspresyonu olan önemli moleküllerdir. LIF ve integrin $\beta 3$, bez ve luminal epitel ile stromada sentezlenirken; MUC1 luminal ve glandüler epitelyal hücrelerde eksprese olmaktadır. MUC1'in stromal hücrelerde ekspresyonu yoktur. Hidrosalpinks varlığında endometriyum luminal ve bez epitelinde MUC1'in ve LIF'in ekspresyonu azalmakta olup, salpingektomi ile bu markırların ekspresyonunda artma olduğu belirtilmiştir⁷.

Dişi üreme sistemi enfeksiyonları salpenjite neden olmakta ve ileri aşamada da infertilite ile sonuçlanmaktadır. Enfeksiyon sonucu sayıları artan nötrofillerden salgılanan yüksek miktarda proteaz 3 ve elastaz, doku hasarına neden olmaktadır. Buna karşın, antimikrobiyal sekretuar lökosit proteaz inhibitör (SLPI) ve elafin gibi antiproteazlar da eksprese olarak doku hasarını önlemektedirler. Elafin, deri kökenli antilökoproteinaz olup, elastaz spesifik inhibitördür. Elafin, Trappin-2 olarak da adlandırılmaktadır ve doğal anti-mikrobiyal bir moleküldür. Elafin menstrüasyon süresince endometriyal nötrofillerden eksprese edilmektedir ve nötrofil elastaz ile proteinaz 3'ü inhibe etmektedir⁶³. Hidrosalpinks varlığında elafin ekspresyonu seviyelerinde azalma olmaktadır. Bununla birlikte, hidrosalpinks sıvısı içinde yer alan sitokinlerin [TNF- α ve interlökin-1 β (IL-1 β)] elafin sekresyonunu arttırdığı gösterilmiştir⁶³.

Müsinler, yüksek moleküler ağırlıklı glikoproteinler olup, genital sistemde epitelyal yüzeyde yer almaktadır. Hücre-hücre sinyalizasyonunda, kanser ve metastazda rol alırlar. Mukozayı, patojenlerden korumada da önemli rolleri bulunmaktadır. Dişi üreme sisteminde MUC1, servikste, endometriyumda, tuba uterinalarda eksprese olmakta ve patojenlere karşı koruyucu rolü bulunmaktadır. Hidrosalpinksin oluşturduğu enflamatuvar ortamda doğal antimikrobiyal molekül olan elafinin azalmasıyla MUC1'in ekspresyonunda azalma olmaktadır. Hidrosalpinksle ilgili olarak oluşan ektopik gebelik durumunda da MUC1 ekspresyonunun azaldığı rapor edilmiştir⁶⁴.

İmplantasyon penceresinde endometriyal fonksiyonla ilgili, pinopodlar integrinler, glikodelin, koloni stimüle edici faktör-1, HB-EGF, LIF ve HOX genleri gibi birçok moleküler ve morfolojik markır tanımlanmıştır. LIF, IL-6 sitokin ailesinin bir üyesi olup, endometriyal reseptivitenin potansiyel markırlarındandır. LIF ekspresyonu endometriyal epitel hücrelerinde stromaya göre daha yüksektir. İnsan endometriyumunda LIF proliferatif faz boyunca düşük seviyelerde eksprese olurken, orta ve geç sekretuvar faz boyunca luminal ve glandüler epitelde yüksek ekspresyon göstermektedir. Hidrosalpinksli infertil kadınların endometriyumunda implantasyon penceresi dönemi boyunca LIF seviyesi azalmaktadır. İmplantasyon penceresinde LIF protein konsantrasyonunun düşük olması, açıklanamayan infertilite ve embriyo transferinden sonra implantasyon başarısızlığı ile ilişkili bulunmuştur⁶⁵.

Menstrüel siklus boyunca endometriyumda HOXA10 ekspresyonu, östrojen ve progesteron tarafından regüle edilmektedir. Endometriyal epitel ve stroma hücrelerinde HOXA10 ekspresyon seviyesi implantasyonla da eş zamanlı olarak orta luteal fazda maksimuma ulaşmaktadır. HOXA10 endometriyumda en çok stromal hücrelerde, luminal ve glandüler epitel hücrelerinde eksprese olmaktadır. HOXA10, implantasyonda embriyonun endometriyuma tutunmasını sağlayan $\beta 3$ integrinin ekspresyonunu regüle etmektedir. Hidrosalpinks varlığında HOXA10 ekspresyonunda meydana gelen azalma, düşük implantasyon oranının nedenlerinden biridir. Endometriyozis ve PCOS gibi düşük implantasyon oranı ile ilişkili patolojilerde azalmış HOXA10 seviyeleri tespit edilmiştir¹⁹. Aynı zamanda HOXA10 endometriyumda LIF ekspresyonunu da stimüle etmektedir. Dolayısıyla hidrosalpinks varlığında azalmış LIF ekspresyon seviyesi, azalan HOXA10 ile ilişkilidir⁶⁵.

PID kapsamında incelenen salpenjit ve salpenjit'in devamı niteliğindeki hidrosalpinks varlığında, tuba uterinanın tıkanması, bakteriyel enfeksiyona bağlı olarak gerçekleşen enflamasyonun sonucudur. Salpenjit, silyalı ve sekretuvar hücreleri içeren epitelde oluşturduğu modifikasyonlarla, tuba uterinada psödoendometriyal bir çevre oluşturarak anormal implantasyona neden olabilmektedir. Böylece salpenjit ve hidrosalpinks varlığında ektopik gebelik görülme sıklığı artmaktadır. Uterogloblin (UG), düşük moleküler ağırlıkta, antienflamatuvar ve immünomodülatör homodimerik bir peptittir. Dişi üreme sisteminde östrojen ve progesteron gibi steroid hormonlar UG'nin temel regülatörleridir. İmplantasyonda endometriyal hazırlıkta yer alarak embriyonun endometriyuma implantasyonunu kolaylaştırmaktadır. UG, immünbaskılayıcı bir sitokindir ve erken embriyo gelişiminde, embriyonun tuba uterinadan uterusu taşınımı boyunca immünolojik korumadan sorumludur. UG, seminal plazmanın dekapasitasyon faktörü olup sperm motilitesini azaltmaktadır. *C.trachomatis* enfeksiyonu sonrası gelişen salpenjit ve hidrosalpinks varlığında, artan interferon- γ gibi sitokinler UG sekresyonunu arttırmaktadır. Sonuç olarak enfekte olmuş tuba uterinalardaki anormal UG seviyesi sperm fonksiyonlarını negatif etkileyerek spermin fertilizasyon yeteneğini azaltmaktadır. Pelvik enflamatuvar hastalık sonrası gelişen hidrosalpinks ya da ektopik gebelik durumunda tuba uterinada enflamatuvar yanıtın artması, tuba uterinada epitel hücrelerinde immünsüpresif sitokin olan UG sekresyonunun artmasına neden olmaktadır³.

Tuba uterina epitelinde iyonların taşınımıyla oluşan ozmotik gradiyent sayesinde sıvı taşınımı gerçekleşmektedir. Ozmotik gradiyenti oluşturan iyonlardan en önemlisi Cl^- olup apikal membranda yerleşmiş cAMP bağımlı Cl^- kanalı olan CFTR ile taşınmaktadır. Dolayısıyla CFTR, tuba uterinada sıvı dengesinin kurulmasında önemli bir faktördür. Hidrosalpinks varlığında tuba uterina epitelinde transepitelyal iyon geçişinde görülen anormalliklerin hidrosalpinks sıvısı oluşumuna neden olan en önemli faktörlerden biri olduğu düşünülmektedir. Sağlıklı tuba uterinada CFTR apikal olarak eksprese olurken, hidrosalpinks varlığında ekspresyon artmıştır ve daha çok transforme olarak yassılaşıp, dökülerek azalmış, pseudostratifiye epitele dönüşmüş alanlarda ekspresyon gözlenmektedir. Anormal olarak artan CFTR ekspresyonuna bağlı olarak oluşan anormal Cl^- iyonu seviyesi tuba uterina lümeninde anormal sıvı artışına neden

olmaktadır. Bu durum ise hidrosalpinks sıvısının oluşumunu açıklayan moleküler mekanizmaya ışık tutmaktadır⁶⁶.

Nükleer faktör-kappa B (NF-κB), menstrüel siklus boyunca endometriyumda eksprese olan transkripsiyon faktörü olup, enflamatuvar ve immün yanıtta yer almaktadır. CFTR, NF-κB'nin ekspresyonunu baskılayarak regüle etmektedir. Hidrosalpinksli infertil hastaların endometriyumunda NF-κB ekspresyonunda artış görülmüştür. Endometriyumda artmış NF-κB, implantasyonu olumsuz yönde etkilemektedir. NF-κB ekspresyonu arttığında, interlökin-1 (IL-1), IL-6, IL-8 ve TNF-α gibi proenflamatuvar mediyatörlerin ve enflamatuvar hücrelerin de ekspresyonu artmaktadır. Bu durum ise implantasyon penceresi dönemi boyunca endometriyumda enflamatuvar ve immün yanıt oluşumuna neden olmaktadır²².

2.3.9. Hidrosalpinksli Kadınlarda Yetersiz İn Vitro Fertilizasyon (IVF) Sonuçları

IVF, ilk olarak fonksiyonel tuba uterinaya sahip olmayan kadınlarda tuba uterinadaki mekanik tıkanmanın neden olduğu infertilitenin tedavisini sağlamak amacıyla tasarlanmıştır. Diğer tubal patolojiye bağlı infertiliteye sahip kadınlarla karşılaştırıldığında, hidrosalpinksli kadınlarda daha düşük implantasyon, daha düşük gebelik ve daha düşük IVF başarısı rapor edilmiştir. Hidrosalpinksli kadınlarda IVF gebelik oranı %13 iken hidrosalpinksli olmayan kadınlarda IVF başarısı %26'dır. Yine başka bir çalışmada hidrosalpinksli grupta gebelik oranı %6 iken, hidrosalpinks yokluğunda bu oran %23'e yükselmiştir. Hidrosalpinksin ultrason ile gözle görülebilir olduğu durumda IVF başarısı %22 iken, diğer tubal patoloji orjinli hastalarda IVF gebelik oranı %36 olarak rapor edilmiştir. Gebeliğin düşük ile sonlanma oranı hidrosalpinksli hastalarda %70 iken, hidrosalpinksli olmayıp başka tubal patolojiye sahip grupta bu oran %36'dır. Hidrosalpinks, implantasyonu olumsuz etkileyerek gebelik oranlarını düşürmekte ve spontan abortus, kürtaj ve ektopik gebelik oranlarını arttırmaktadır. Hidrosalpinksli kadınlarda IVF başarısı özellikle hidrosalpinksin enflamatuvar etiyolojisinden etkilenmektedir⁶.

IVF, in vivo'da sperm ve ovumun birleşmesini önleyen tubal obstrüksiyon gibi engelleri ortadan kaldırmak üzere, öncelikle tubal faktör infertiliteye sahip olan hastaları tedavi etmek için kullanılmaktadır. IVF ile hasarlı tuba uterinaların by-pass'ı, tubal

faktöre bağılı infertilite nedeniyle düşmüş olan doğum oranının normale dönmesini sağlamaktadır. Fakat infertiliteye neden olan tubal hasar hidrosalpinks nedenli ise IVF'ten sonra bile istenen ve beklenen başarı elde edilememektedir. Tubal probleme sahip olup IVF tedavisi gören infertil hastaların %30'u histerosalpingografi (HSG) ya da laparoskopi ile teşhisi konulan hidrosalpinks se sahiptir⁹. Hidrosalpinks implantasyon oranlarını düşürmenin yanında aynı zamanda ovumun da kalitesini etkilemektedir¹⁰.

Literatürde hidrosalpinksin endometriyuma etkisi ile ilgili histolojik ve ultrastrüktürel bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bununla birlikte Ajonuma ve arkadaşları hidrosalpinksli hastalardan elde edilen tuba uterinalarda özellikle hidrosalpinks sıvısını içeren alanlarda epitel hücrelerinin yassılaştığını, epitelin yer yer döküldüğünü ve yapısal değişime uğradıklarını rapor etmişlerdir. Ayrıca, lamina propria içerisinde çok sayıda kan damarları ile fibrozisin varlığı da gözlenmiştir. Bunların yanında, tuba uterina tunika muskularis tabakasında kas liflerinin atrofik hale gelerek azaldıkları ve kas dokusunun yer yer fibröz dokuyla yer değiştirdiği ve ayrıca ödem ile karakterize genişlemiş alanların oluştuğu da kaydedilmiştir⁶⁷.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışmada Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı İnfertilite Polikliniği'ne, infertilite sorunu ve tüp bebek tedavisi nedeniyle başvuran, geç proliferatif veya erken sekretuvar fazda olan ve yaşları 19-46 arasında değişen, 24 kadından, hasta onam formu ile bilgilendirildikten sonra, cerrahi tedavi öncesi ve tedaviden 3 ay sonra elde edilen endometriyum doku örnekleri incelendi. Cerrahi tedavi yöntemi olarak laparoskopik kornual blokaj gerçekleştirildi. Çalışma kapsamında endometriyal biyopsi alınan hastalar, histerosalpingografi (HSG) ile operasyon öncesi bilateral hidrosalpinks tanısı konulan, laparoskopi (L/S) ve histeroskopi (H/S) ile operasyon sırasında da bu tanının doğrulandığı hastalar arasından seçilmiştir. Araştırma projesi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandıktan sonra (03.04.2015 tarih GOKAEK 19 no'lu karar), doku biyopsileri hastalardan Bilgilendirilmiş Onam Formu eşliğinde alındı. Olgularda, sistemik, otoimmün veya diğer enflamatuvar bir hastalık tespit edilmedi. Hastalara genel anestezi altında laparoskopi uygulandı. Laparoskopi sonucunda bilateral hidrosalpinksli hastalardan endometriyum örnekleri alındı. Ayrıca infertilite tedavisi amacıyla başvuru yapan ve hidrosalpinksli hastalardan endometriyum doku biyopsileri de kontrol amacıyla kullanıldı. Elde edilen doku örnekleri, ışık ve elektron mikroskopik incelemeler için uygun yöntemlerle hazırlandı.

3.2. Işık Mikroskopi Yöntemleri

Işık mikroskopik incelemeler için hidrosalpinksli hastalardan alınan endometriyum biyopsi örnekleri %10' luk nötral formalin içerisine alınarak 3 gün boyunca bekletildi ve tespit gerçekleştirildi. Daha sonra formalinin uzaklaştırılması için dokular su ile yıkandı ve Leica TP 1020 Ototeknikon Cihazı ile Çizelge 1'de belirtilen doku takip yöntemi uygulandı.

Çizelge 1. Işık mikroskopik doku takip işlemi:

Oda sıcaklığında	Formalin	30 dakika
Oda sıcaklığında	%70'lik etil alkol	1 saat
Oda sıcaklığında	%80'lik etil alkol	1 saat
Oda sıcaklığında	%90'lik etil alkol	1 saat 30 dakika
Oda sıcaklığında	Saf alkol	1 saat
Oda sıcaklığında	Saf alkol	1 saat
Oda sıcaklığında	Saf alkol	1 saat 30 dakika
Oda sıcaklığında	Saf alkol+ksilol	1 saat
Oda sıcaklığında	Ksilol	1 saat
Oda sıcaklığında	Ksilol	1 saat 30 dakika
60°C'de	Parafin	1 saat
60°C'de	Parafin	1 saat 30 dakika

Bloklama işlemini takiben mikrotom ile 5 µm kalınlığında alınan histolojik kesitler Hematoksilen-Eozin (H&E) ile boyandı. Olympus BX53 ışık mikroskopunda incelendi ve fotoğrafları alındı.

3.3. Elektron Mikroskopi Yöntemleri

Elektron mikroskopik değerlendirme için hidrosalpinksli hastalardan cerrahi tedavi öncesi ve sonrası alınan endometriyum biyopsi örnekleri ve kontrol amaçlı alınan endometriyum doku örnekleri Millonig fosfat tamponu (pH: 7,4) ile hazırlanmış %5'lik glutaraldehit solüsyonuna alındı. Endometriyum doku parçaları, 1 saat glutaraldehit solüsyonunda bekletildikten sonra, dibi dışı mumu ile kaplı petri kabı üzerine birkaç damla glutaraldehit ile birlikte alındı ve petri kabında jilet yardımıyla 1 mm³ 'lük parçalara ayrıldı. Ayrılan doku parçaları tekrar %5'lik glutaraldehit solüsyonuna alınarak 3 saat süreyle tespit edildi. Böylece dokular toplam olarak 4 saat süreyle tespit edilmiş oldu. Daha sonra dokular buffer solüsyonu olan Milloning fosfat tamponunda 10 dakika süreyle yıkandı. Dokular ikinci kez Milloning fosfat tamponuna alındıktan sonra aynı tampon içerisinde bir gece bekletildi. Ertesi gün dokular Millonig fosfat tamponu ile hazırlanmış %1'lik osmium tetraoksit solüsyonu ile ikinci defa 2 saat

süreyle tespit edildi. İkinci tespit işleminin ardından yine fosfat tamponu ile 10'ar dakika süreyle iki kez yıkandı. Daha sonra dokular, Çizelge 2'de belirtilen sıraya göre derecesi giderek artan etil alkol serilerinden geçirilerek dehidrate edildi.

Çizelge 2. Elektron mikroskopik doku takibinde dehidratasyon işlemi

%50'lik etil alkol	+4°C	15 dakika
%70'lik etil alkol	+4°C	15 dakika
%86'lık etil alkol	+4°C	15 dakika
%96'lık etil alkol	+4°C	15 dakika
%100'lük etil alkol	+4°C	15 dakika
%100'lük etil alkol	+4°C	15 dakika

Buraya kadar olan işlemler +4°C' de gerçekleştirildi. Daha sonra Çizelge 3'te belirtilen işlemler oda ısısında gerçekleştirildi.

Çizelge 3. Elektron mikroskopik doku takibinde şeffaflandırma işlemi

%100 Etil alkolde	Oda sıcaklığında	15 dakika
Propilen oksitte	Oda sıcaklığında	15 dakika
Propilen oksitte	Oda sıcaklığında	15 dakika

Dehidratasyon ve şeffaflandırma işlemleri tamamlandıktan sonra, doku parçaları 1 hacim propilen oksit ve 1 hacim rezin'den (gömme materyali) oluşturulan karışım içerisinde 2'şer defa 30'ar dakika süreyle bekletildi ve immerse edildi. Bu işlemlerden sonra doku parçaları taze hazırlanmış rezin içerisine alınarak 1 gece boyunca rotatorda döndürülerek karıştırıldı ve rezinin doku parçaları içerisine daha iyi nüfuz etmesi sağlandı. Ertesi gün taze rezin (gömme materyali) Çizelge 4'te belirtildiği gibi hazırlandı.

Çizelge 4. Gömme materyalinin hazırlanışı

Araldehit (CY 212)	20 ml
Sertleştirici (HY 964)	20 ml
Hızlandırıcı (DY 064)	0,6 ml
Plastikleştirici-Dibütil Fitalat	1ml

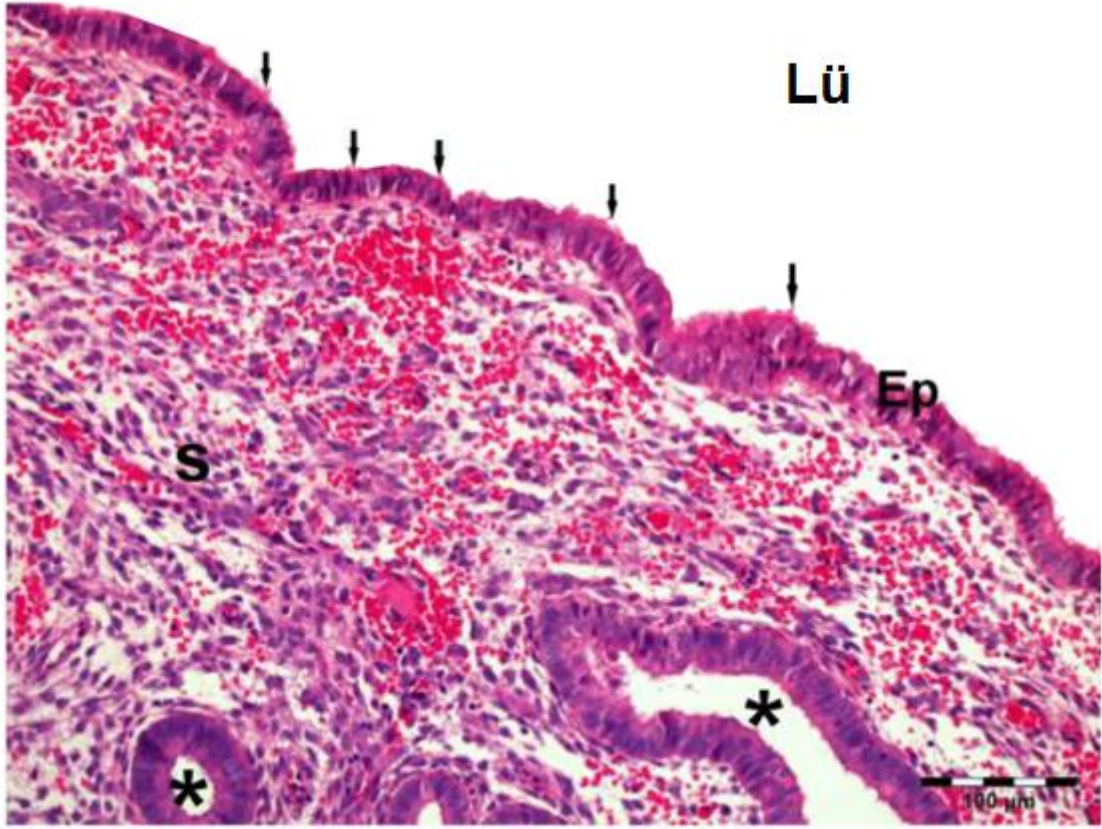
Ertesi gün rotatordan alınan doku parçaları taze hazırlanmış gömme materyali kullanılarak Beem kapsüllere gömüldü ve 60 °C etüvde 48 saat polimerize edildi. Daha sonra bloklar etüvden çıkarılarak soğumaya bırakıldı. Bloklardan Ultracut S ultramikrotomu ile 1 µm kalınlığında yarı ince kesitler alınarak toluidin mavisi ile boyandı ve doku bloklarında uygun alanların seçimi yapıldı. Belirlenen alanlardan ultramikrotom ile 50 nm kalınlığında ince kesitler alındı. Kesitler 200-300 gözenekli bakır gridlere alınarak %70'lik etil alkolde hazırlanan doymuş uranil asetat ile Reynolds'un kurşun sitrat solüsyonları ile boyandı. Boyanan kesitler JEOL-JEM 1400 Transmisyon Elektron Mikroskobu (Japan) ile incelendi ve mikrograflar elde edildi.

4. BULGULAR

4.1.İşık Mikroskopik Bulgular

4.1.1.Kontrol Endometriyum

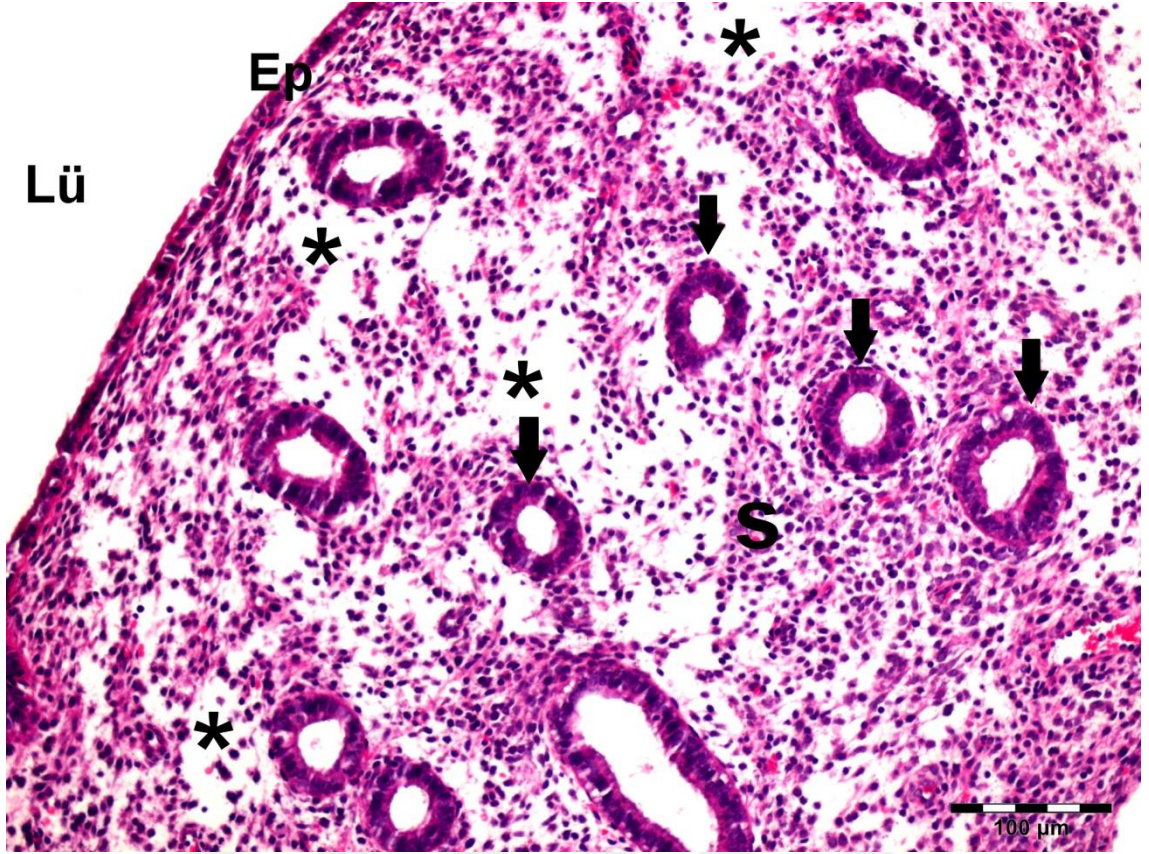
Hidrosalpinkse sahip olmayan kadınlardan elde edilen kontrol endometriyum doku örneklerinin ışık mikroskopik incelenmesinde, endometriyumun yüzey epiteli, endometriyal bezler ve stromadan oluştuğu gözlemlendi. Yüzey epiteli basit prizmatik tipte olup, hücrelerin ince, uzun ve bazofilik boyanmış çekirdeklere sahip oldukları ve lümene bakan apikal yüzeylerinde mikrovillus ve silya yapılarının varlığı ayırt edilmekteydi. Yüzeyden stroma derinlerine doğru uzanan ve tübüler tipte olan endometriyal bezlerin, prizmatik tipte bez epiteli ile döşeli oldukları ve stroma derinlerine doğru uzandıkları gözlemlendi. Endometriyal stroma, stromal hücreler, az sayıda lenfosit ve makrofajlar ile bağ dokusu lifleri ve kan damarlarını içermekteydi (Şekil 2).



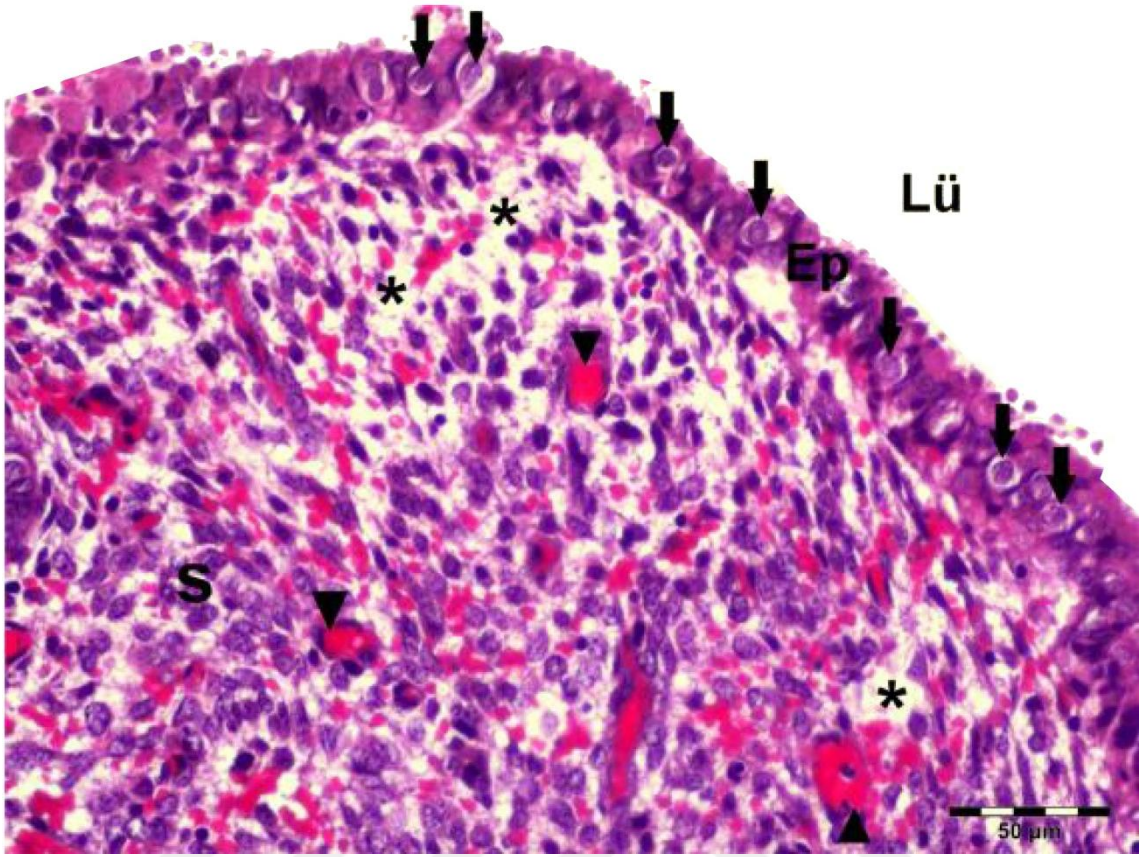
Şekil 2. Kontrol endometriyumun ışık mikroskopik görünümü. Endometriyumun yüzey epitel (Ep) hücrelerinin apikal yüzeylerinde mikrovilluslar (Oklar) izlenmektedir. Stromanın (S) derinlerine uzanan tübüler tipte endometriyal bezler (*), kan damarları ve stromal hücreler görülmektedir. Lümen (Lü) (H&E). Bar=100 µm.

4.1.2. Hidrosalpinksli Hastalardan Alınan Endometriyum

Hidrosalpinksli hastalardan elde edilen endometriyum doku örneklerinin ışık mikroskopik incelenmesinde dokuların yüzey epiteli ve altında yer alan stromadan oluştuğu ayırt edildi. Epitelde yer yer hipertrofiye uğramış hücreler ile karakterize çok katlı epitel yamalarının varlığı dikkat çekiciydi. Yüzey epiteli hücreleri arasında, intraepitelyal lenfositlerin varlığı izlendi. Ayrıca epitel hücreleri arasında apoptotik hücrelerin varlığı da gözlemlendi. Bazı alanlarda endometriyum doku örneklerinde, yer yer dökülmüş epitelyal alanlar dikkat çekmekteydi. Ayrıca bu grupta endometriyum epitel hücrelerinin boylarında azalmanın varlığı da ayırt edildi. Endometriyal bezlerin genel olarak mikrovilluslara sahip prizmatik hücrelerden oluştuğu ve bez epiteli hücreleri arasında yoğun olarak intraepitelyal lenfositler ile apoptotik hücrelerin varlığı dikkati çekmekteydi (Şekil 3). Hidrosalpinksli hastaların endometriyum doku örneklerinde stromanın hücresel açıdan daha yoğun hale geldiği gözlemlendi. Stromada yuvarlak çekirdekli stromal hücreler, bağ dokusu lifleri ve bol miktarda lenfosit ve makrofajların varlığı ayırt edildi. Stromada özellikle subepitelyal alanlarda ve stroma derinlerinde lenfosit, makrofaj ve mast hücrelerinin sayılarında belirgin bir artışın varlığı dikkati çekmekteydi. Ayrıca stroma içerisinde, geniş kapiller damarlar ve yaygın ödematöz alanların varlığı da izlenmekteydi (Şekil 4).



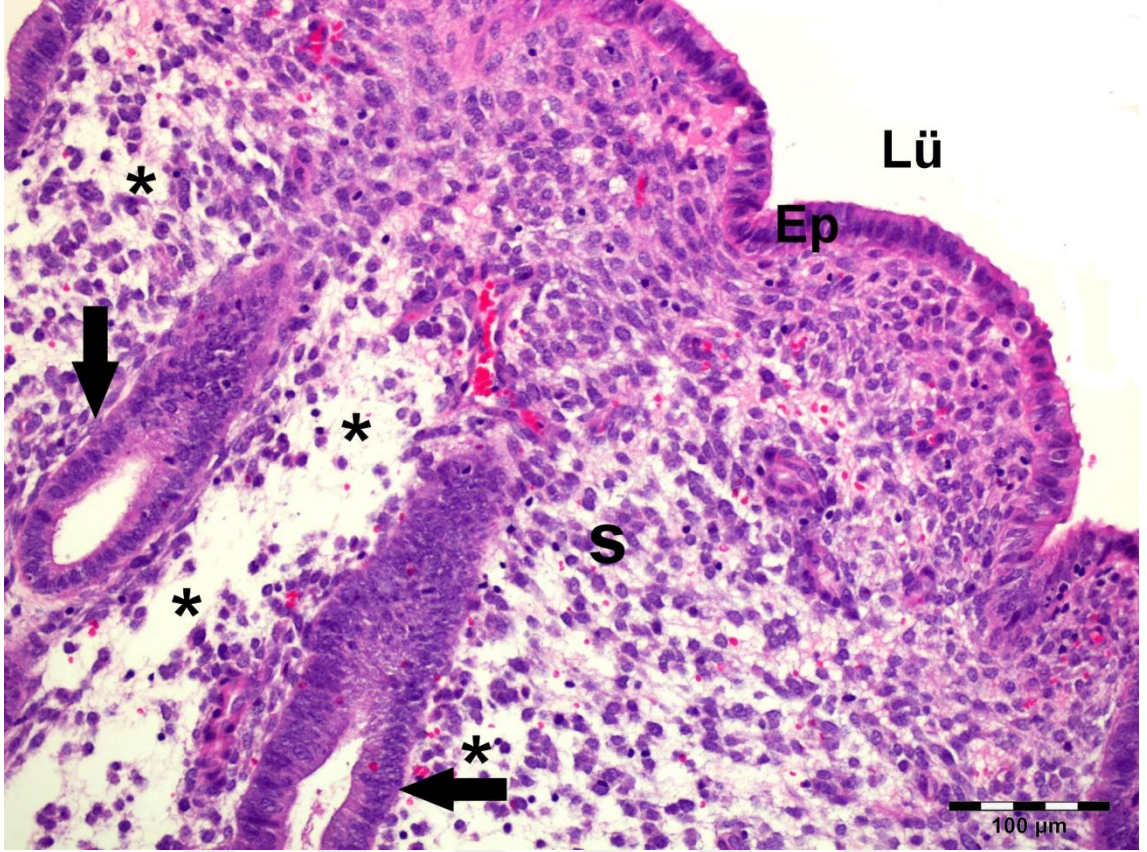
Şekil 3. Hidrosalpinksli hastaya ait endometriyumun ışık mikroskopik görünümü. Endometriyum yüzey epitelinde (Ep) incelme, stromada (S) ödematöz alanlar (*) ile endometriyal bezler (oklar) izlenmektedir. Lümen (Lü) (H&E). Bar=100 µm.



Şekil 4. Hidrosalpinksli hastaya ait endometriyumun ışık mikroskopik görünümü. Endometriyumda yüzey epiteli (Ep) ve altında yer alan stroma (S) izlenmektedir. İntraepitelyal lenfositler (Ok) ve stromada yaygın kan damarları (Ok başları) ile ödematöz alanlar (*) dikkati çekmektedir. Lümen (Lü) (H&E). Bar=50 µm.

4.1.3. Hidrosalpinksin Cerrahi Tedavisi Sonrası Alınan Endometriyum

Hidrosalpinksin cerrahi tedavisi sonrasında hastalardan elde edilen endometriyum doku örneklerinin ışık mikroskopik incelenmesinde, her ne kadar ödematöz alanları da içeren hafif yapısal değişiklikler gözlenmiş olsa da, genellikle dokuların görünümü kontrol endometriyumlara benzemektedir. Bu grupta incelenen endometriyum dokuları, kontrol grubunda olduğu gibi, yüzey epiteli ile altında yer alan stroma ve stromada yer alan bezlerden oluşmaktaydı. Yüzey epiteli basit prizmatik epitel olup, hücrelerin ince, uzun çekirdeklere sahip oldukları ve apikal yüzeylerinde genellikle mikrovillus yapılarının varlığı ayırt edilmekteydi. Mikrovilluslu hücrelerin aralarında, daha seyrek olarak silyalı prizmatik hücreler izlenmekteydi. Stroma derinlerine doğru uzanan endometriyal bezlerin, prizmatik tipte bez epiteli ile döşeli oldukları ve çoğunlukla mikrovilluslu hücrelerden oluştukları gözlemlendi. Endometriyal stroma, stromal hücreler, bağ dokusu lifleri ve kan damarlarından meydana gelmiştir (Şekil 5).

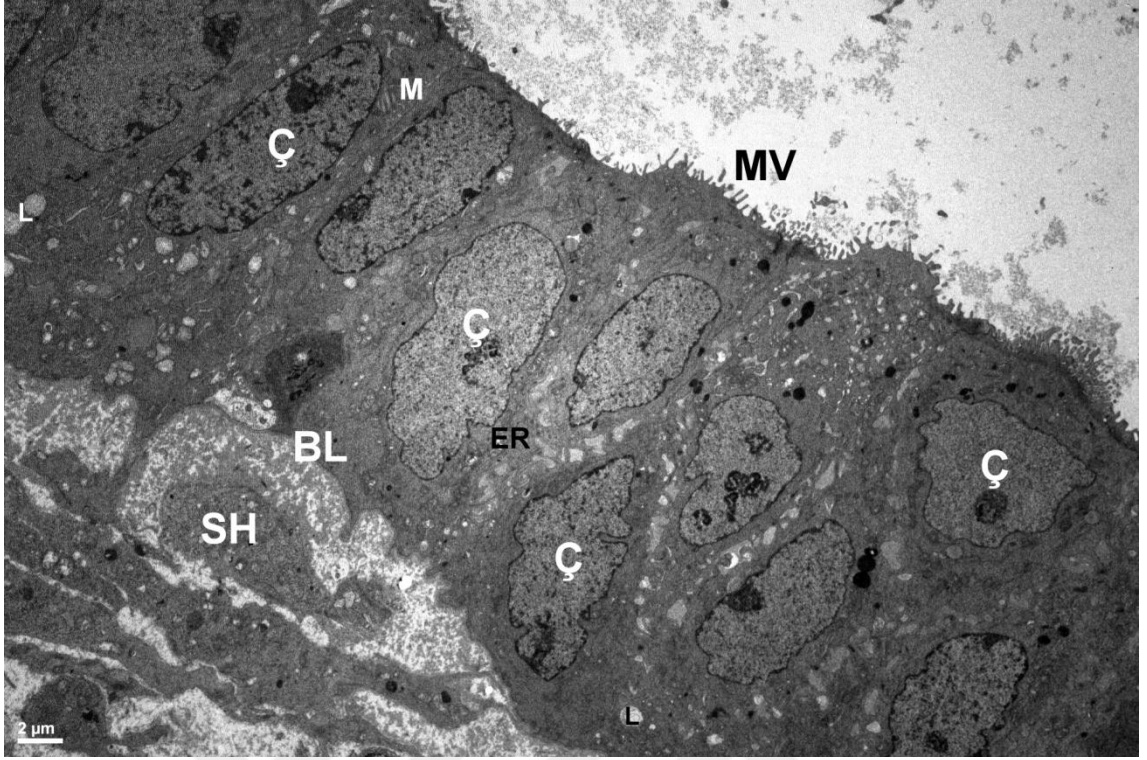


Şekil 5. Hidrosalpinks cerrahi tedavi sonrası alınan endometriyumun ışık mikroskopik görünümü. Endometriyumda yüzey epiteli (Ep) ve altında yer alan stroma (S) izlenmektedir. Stromada yer alan endometriyal bezler (Oklar) ve ödematöz alanlar (*) görülmektedir. Lümen (Lü) (H&E). Bar=100 µm.

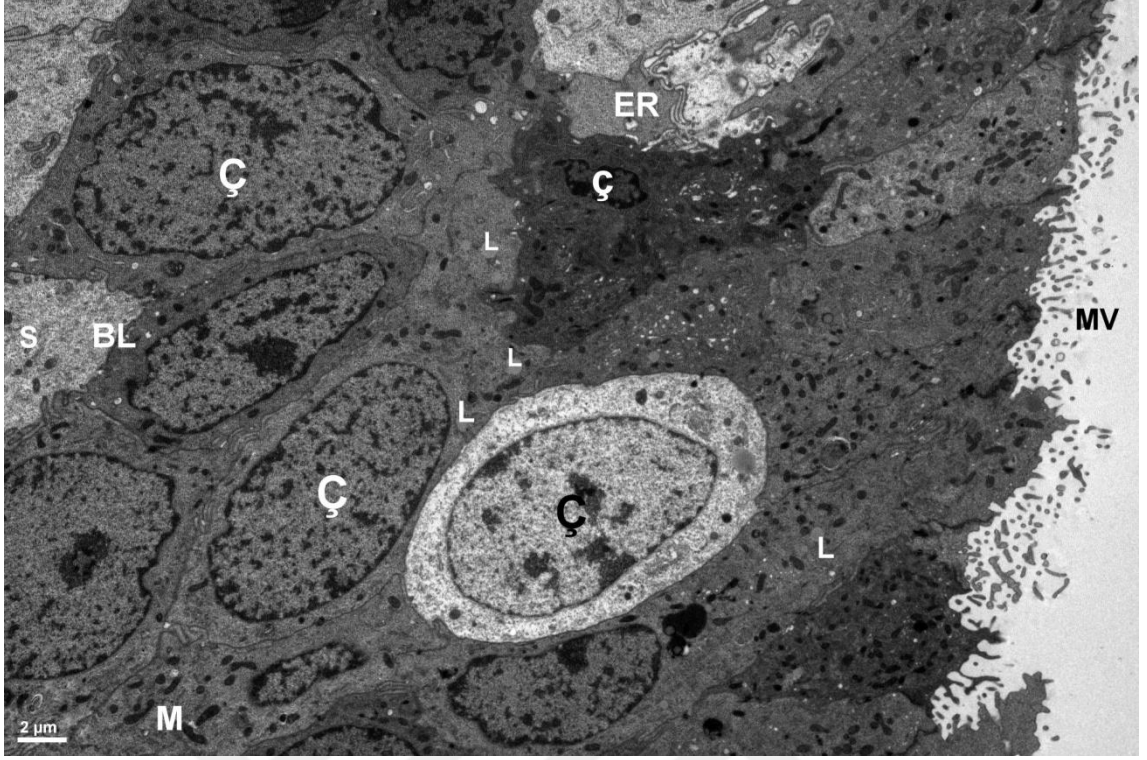
4.2. Elektron Mikroskopik Bulgular

4.2.1. Kontrol Endometriyum

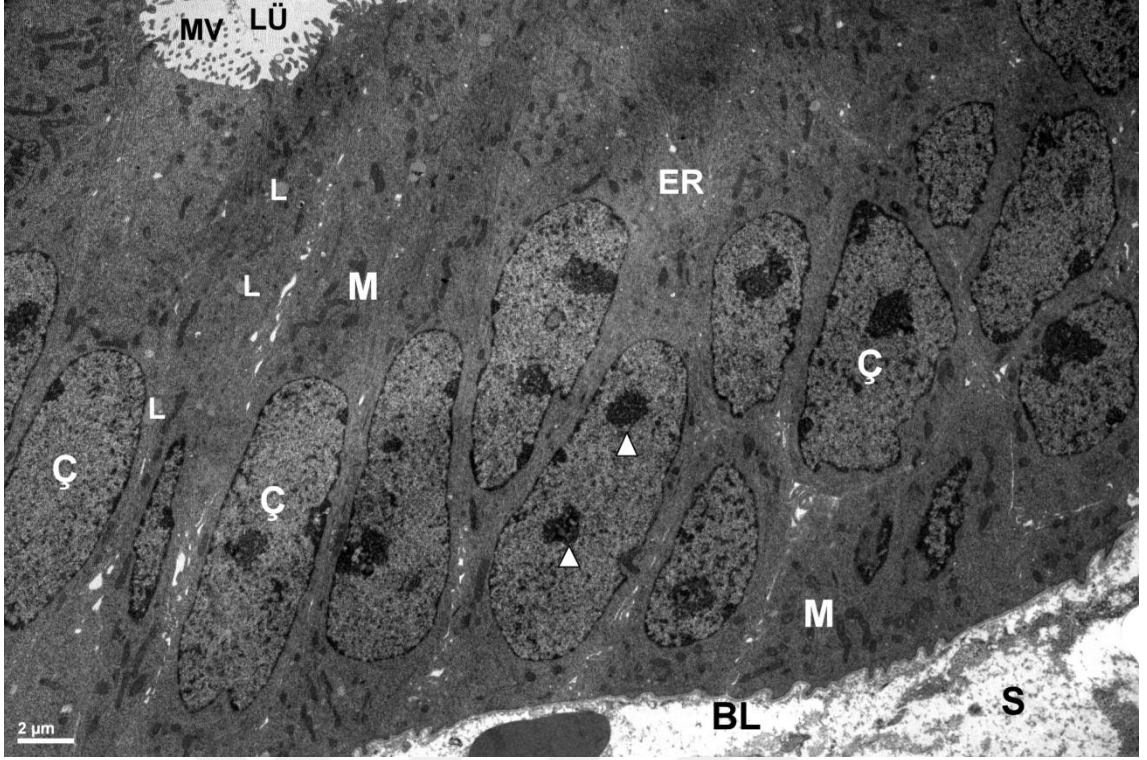
İnfertilite tedavisi amacıyla başvuru yapan, hidrosalpinkse sahip olmayan hastalardan elde edilen kontrol endometriyum örneklerinin elektron mikroskopik incelenmesinde, endometriyum yüzey epitelinin uzun prizmatik hücrelerden oluştuğu, hücrelerin lümene bakan apikal yüzeylerinde çok sayıda mikrovillusla sahip oldukları görüldü. Endometriyal epitelde prizmatik hücrelerin apikal sitoplazmaları lümene doğru uzanarak pinopod yapılarını oluşturmuştu. Bu hücrelerin yanında, apikal yüzeyi düzgün mikrovilluslu hücreler de bulunmaktaydı. Mikrovilluslu hücrelerin, lateral yüzeylerinde yer alan sıkı bağlantılar ile birbirlerine bağlı oldukları izlendi. Mikrovilluslu hücrelerin sitoplazmalarında, bazal yerleşimli ökromatik görünümlü bir çekirdeğe sahip oldukları görüldü. Çekirdek içerisinde kromatin dağılımının genellikle homojen olmakla birlikte, çekirdek kılıfına yakın heterokromatik alanların varlığı da izlendi. Hücrelerin sitoplazmalarında çok sayıda mitokondriyon, granüler endoplazmik retikülüm (GER) sisternaları ve lizozomların varlığı gözlemlendi. Ayrıca sitoplazmada dağınık halde serbest ribozomlar ve bazal sitoplazmada az sayıda glikojen partiküllerine de rastlandı (Şekil 6 ve 7). Endometriyal bezlerde mikrovilluslu ve silyalı olmak üzere iki tip hücre ayırt edildi. Bez hücreleri prizmatik tipte olup, hücrelerin apikal yüzeylerinde yer alan sıkı bağlantılarla birbirlerine bağlı oldukları gözlemlendi. Bez epitelinde çoğunlukla mikrovilluslu hücreler yer almakla birlikte, bazı hücrelerin apikalinden lümene doğru uzanan silyumların varlığı da izlendi. Bez epiteli hücrelerinin bazale yakın oval bir çekirdeğe sahip oldukları, bazı çekirdeklerde bir veya iki adet çekirdekçiğin varlığı da ayırt edildi. Hücrelerin sitoplazmasında mitokondriyonlar, lipid damlacıkları, GER sisternaları izlendi. Bez epiteli hücrelerinin, altta, stromaya komşu yüzeyde, bir bazal lamina ile sınırlı olduğu ayırt edilmekteydi (Şekil 8). Endometriyal stroma içerisinde yuvarlak ya da oval çekirdeğe sahip stromal hücreler yer almaktaydı. Stromal hücrelerin çekirdekleri ökromatik olup, çekirdek içerisinde bir veya daha fazla çekirdekçiğin varlığı ayırt edilmekteydi. Stromal hücrelerin sitoplazmalarında az sayıda mitokondriyon, GER sisternaları, serbest ribozom ve birkaç lipid damlacığı gözlemlendi. Bunlara ilaveten, stromada kan damarları ve bağ dokusu lifleri de görülmekteydi (Şekil 9).



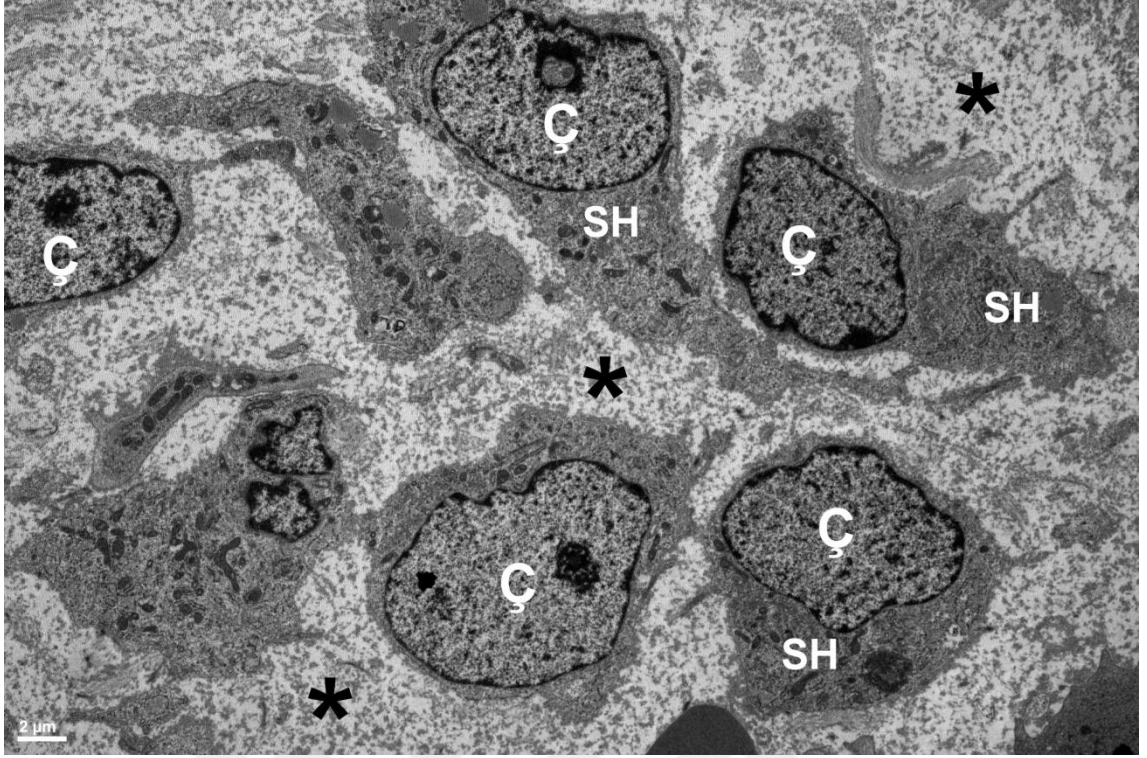
Şekil 6. Kontrol endometriyumun elektron mikroskopik görünümü. Endometriyum yüzey epitelinin uzun prizmatik hücrelerden oluştuğu, hücrelerin lümene bakan apikal yüzeylerinde çok sayıda mikrovillusa (MV) sahip oldukları görülmektedir. Epitel hücrelerinde, çekirdek (Ç), mitokondriyonlar (M), GER sisternaları (ER) ve lipid damlacıkları (L) gözlenmektedir. Epitelin altında, bazal lamina (BL) ve stromal hücreler (SH) izlenmektedir. Bar= 2 µm.



Şekil 7. Kontrol endometriyumun elektron mikroskopik görünümü. Endometriyum yüzey epitelinin prizmatik hücrelerden oluştuğu, hücrelerin lümeneye bakan yüzeylerinde mikrovillüslara (MV) sahip oldukları görülmektedir. Hücrelerde çekirdeğin (Ç) yuvarlak veya oval olduğu gözlenmektedir. Yüzey epitel hücrelerinin çekirdekleri ökromatik görünümündedir. Sitoplazmada GER sisternaları (ER), mitokondriyonlar (M) ve lipid damlacıkları (L) gözlenmektedir. Epitel altında bazal lamina (BL) ve stroma (S) izlenmektedir. Bar= 2 µm.



Şekil 8. Kontrol endometriyumun elektron mikroskopik görünümü. Endometriyal bez epitelinin prizmatik hücrelerden oluştuğu, hücrelerin lümene bakan yüzeylerinde mikrovillüsler (MV) sahip oldukları görülmektedir. Hücrelerde çekirdeğin (Ç) ince, uzun ve oval bir şekle sahip olduğu, bir ya da iki adet çekirdekçik (ok başı) içerdiği gözlenmektedir. Bez epitel hücrelerinin sitoplazmaları, yüzey epiteline göre oldukça elektron dens görünümündedir. Sitoplazmada GER sisternaları (ER), mitokondriyonlar (M) ve lipid damlacıkları (L) gözlenmektedir. Bez epiteli altında bazal lamina (BL) ve stroma (S) görülmektedir. Lümen (LÜ). Bar= 2 µm.



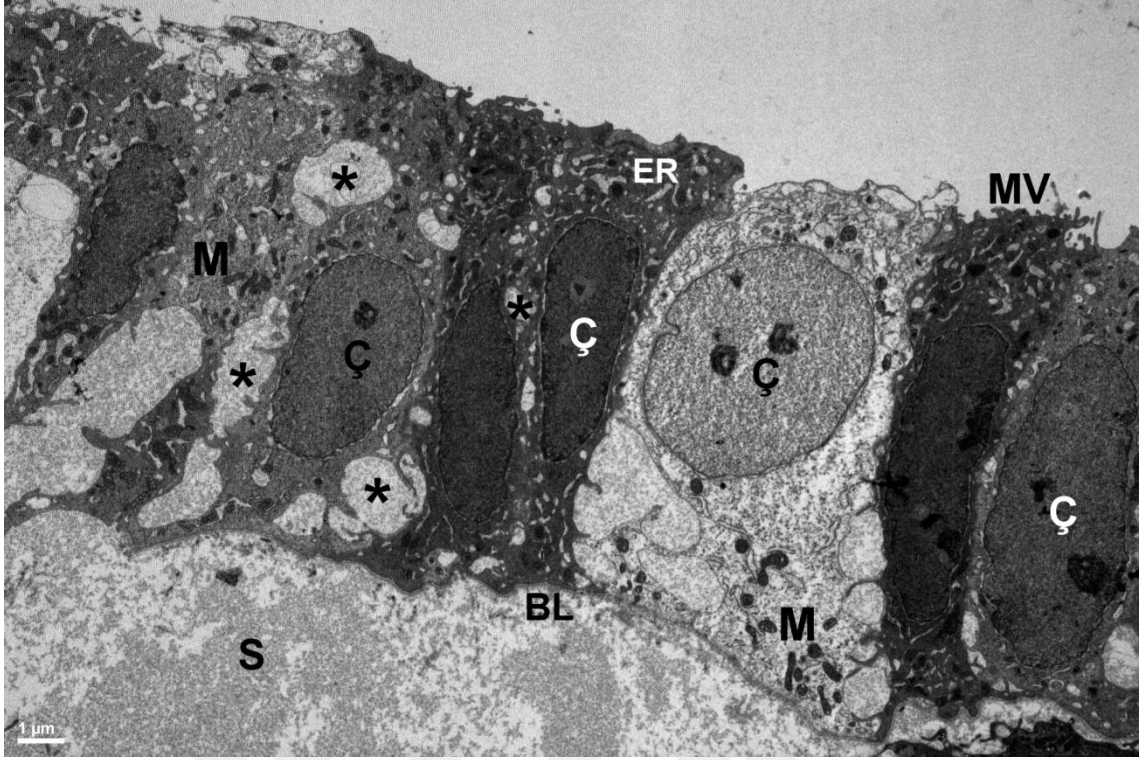
Şekil 9. Kontrol endometriyumun elektron mikroskopik görünümü. Endometriyal stromada çekirdek (Ç) ve sitoplazmasıyla normal yapıda stromal hücreler (SH) ile aralarında bağ dokusu lifleri (*) izlenmektedir. Bar= 2 µm.

4.2.2. Hidrosalpinksli Hastalardan Alınan Endometriyum

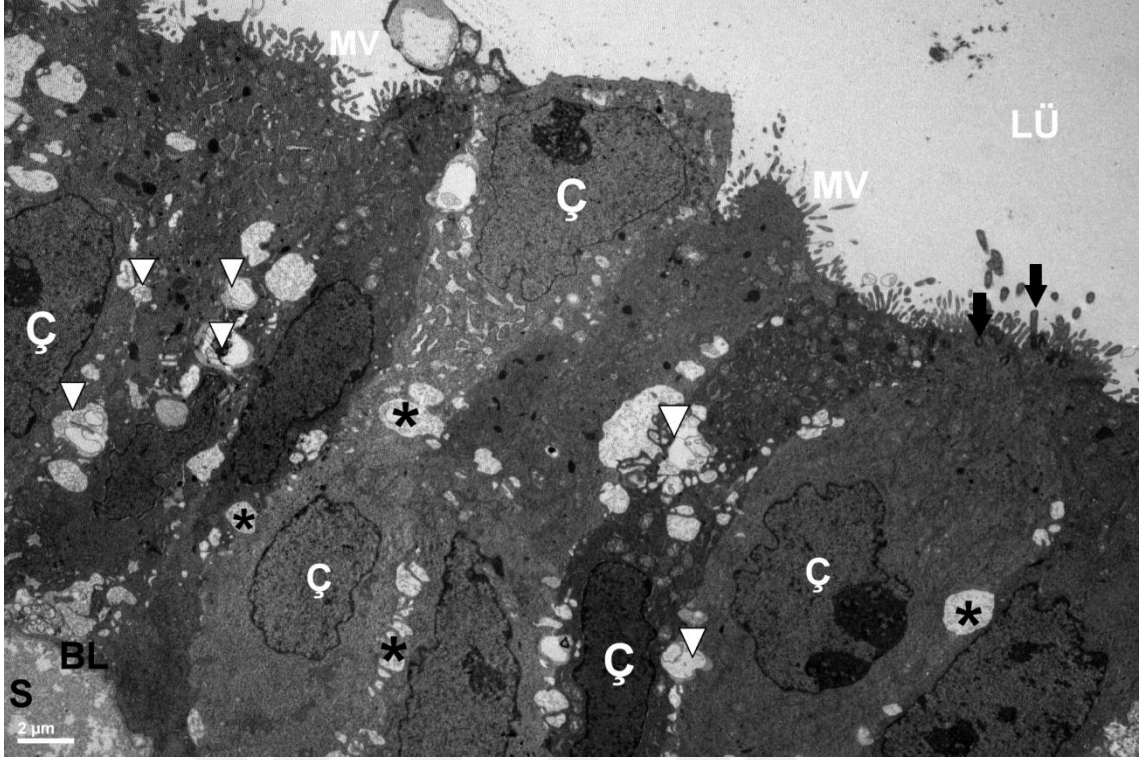
Hidrosalpinksli hastalardan elde edilen endometriyum doku örneklerinin elektron mikroskobik incelenmesinde, endometriyum yüzey epitelinin uzun, tek sıralı prizmatik hücrelerden oluştuğu, epitelde mikrovilluslu ve silyalı olmak üzere iki tip hücrenin bulunduğu gözlemlendi.

Endometriyum yüzey epitelinde; incelme ve düzleşme, mikrovilluslu hücrelerde mikrovillus sayısı ve boyutunda azalma, pinopodların sayılarında azalma, pinopod yapılarında düzleşme ve vakuolizasyon, çekirdekte heterokromatin artışı, bazı hücrelerde çekirdekte ileri piknotik değişiklikler, prizmatik hücrelerin apikal sitoplazmalarında endoplazmik retikülüm sisternalarında genişleme ve vakuolizasyon, apikal sitoplazmik kayıp ve dökülme, organel harabiyetine bağlı membranöz whorl yapıları, ödemi temsil eden geniş ve düzensiz interselüler boşluklar ile intraepitelyal makrofaj ve lenfositlere sıklıkla rastlandı (Şekil 10-15).

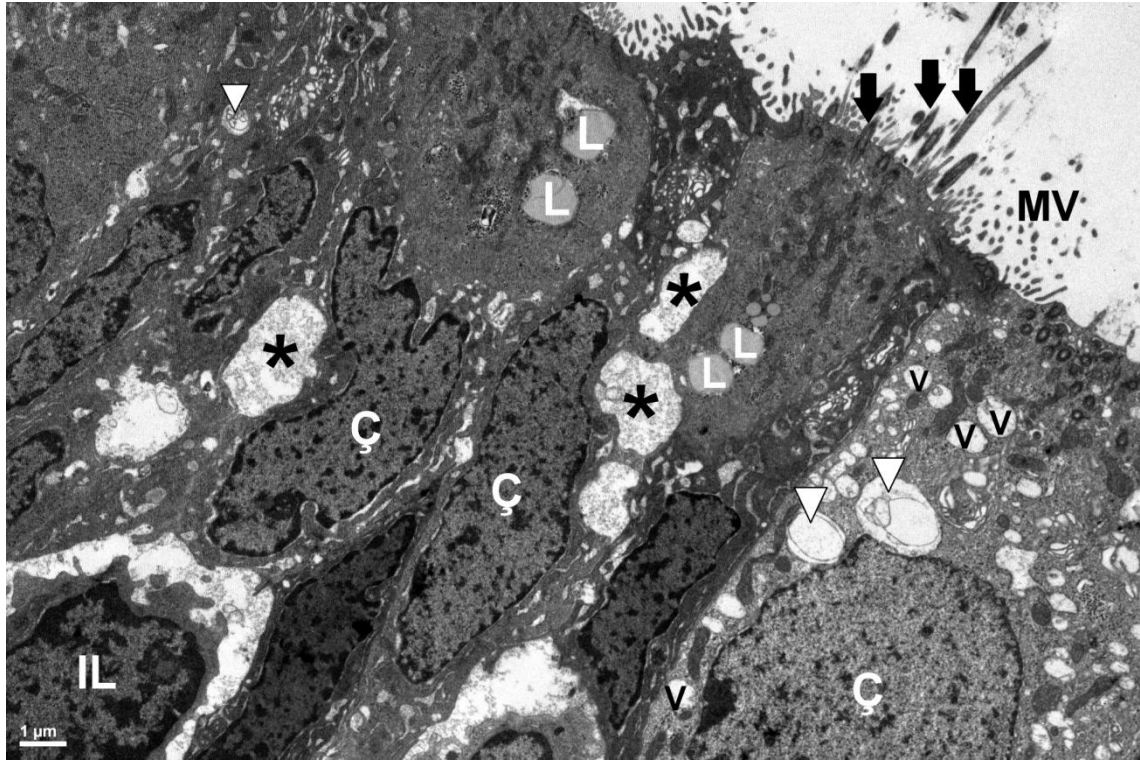
Bunların yanında, endometriyal bez epitelinde, interselüler aralıklarda genişleme ve bez epitel hücrelerinde hafif sitoplazmik organel harabiyetleri de gözlemlendi (Şekil 16). İlaveten endometriyal stromada ödem alanlarını temsil eden geniş interselüler aralıklar, stromal hücrelerde organel harabiyeti, vakuolizasyon, lizozom ve lipid damlacıklarında artış da gözlenen ortak bulgulardı (Şekil 17 ve 18).



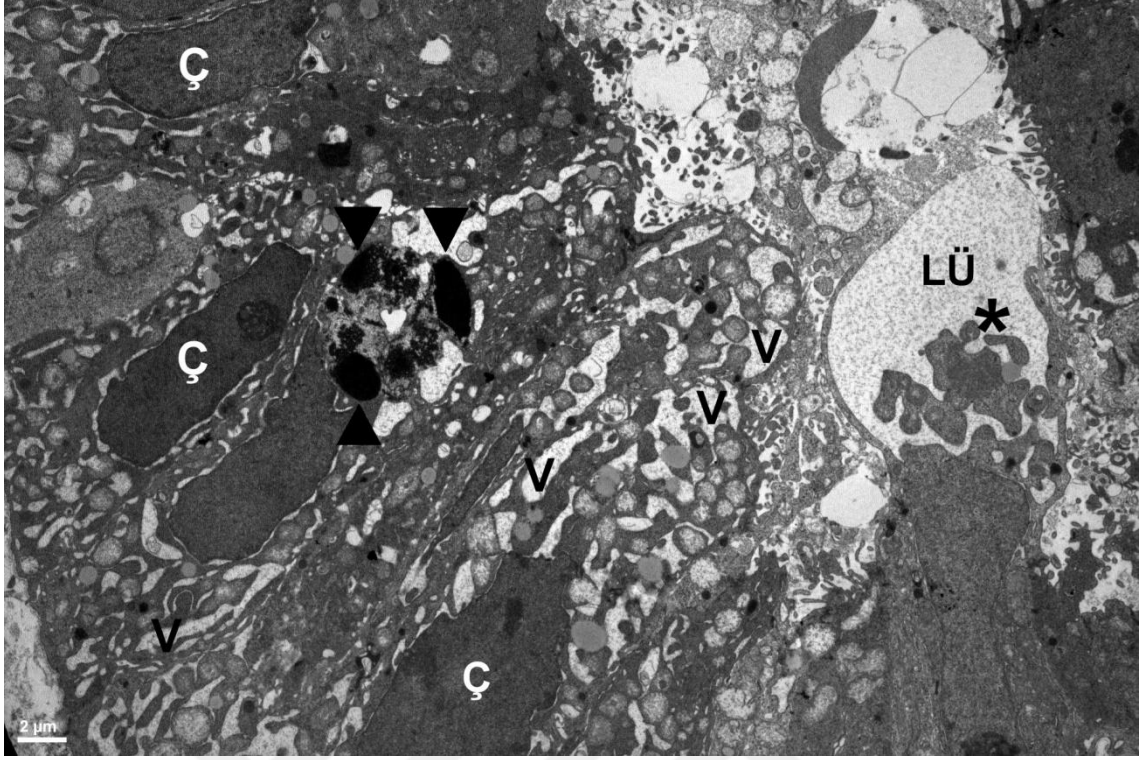
Şekil 10. Hidrosalpinksli hastaya ait endometriyumun elektron mikroskopik görünümü. Endometriyum yüzey epitelinin prizmatik hücrelerden oluştuğu, hücrelerin lümene bakan apikal yüzeylerinde, mikrovillusların (MV) sayılarının belirgin şekilde azalmış oldukları görülmektedir. Hücrelerde çekirdek (Ç), sitoplazmada mitokondriyon (M), genişlemiş GER sisternaları (ER) gösterilmiştir. Geniş ve düzensiz interselüler boşluklar (*) dikkati çekmektedir. Epitel altında bazal lamina (BL) ve stroma (S) izlenmektedir. Bar= 1 µm.



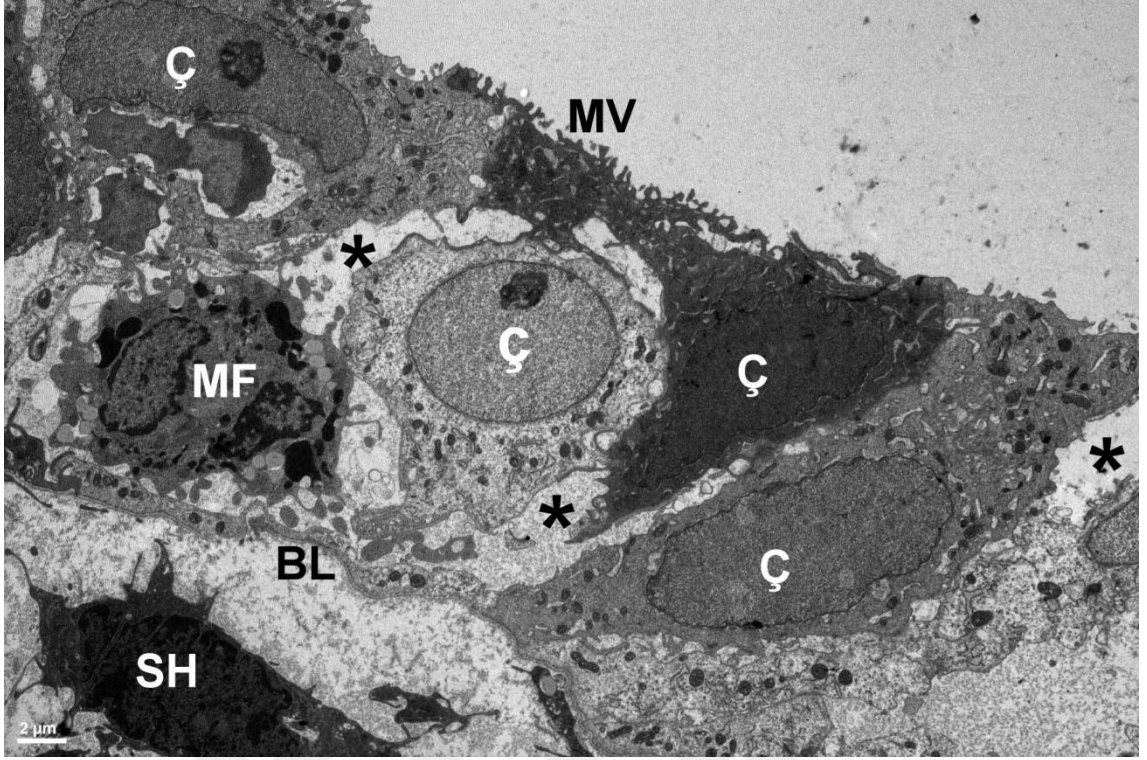
Şekil 11. Hidrosalpinksli hastaya ait endometriyumun elektron mikroskopik görünümü. Endometriyum yüzey epitelinin prizmatik hücrelerden oluştuğu, lümene (Lü) bakan yüzeylerinde mikrovillusların (MV) ve silyumların (Oklar) yer aldığı görülmektedir. Epitel hücreleri arasında geniş interselüler boşlukların arttığı dikkati çekmektedir (*). Bazı hücrelerin sitoplazmalarında yaygın dejeneratif alanlar ve membranöz whorl yapıları (ok başları) izlenmektedir. Çekirdek (Ç), Bazal lamina (BL) ve stroma (S) gösterilmiştir. Bar= 2 µm.



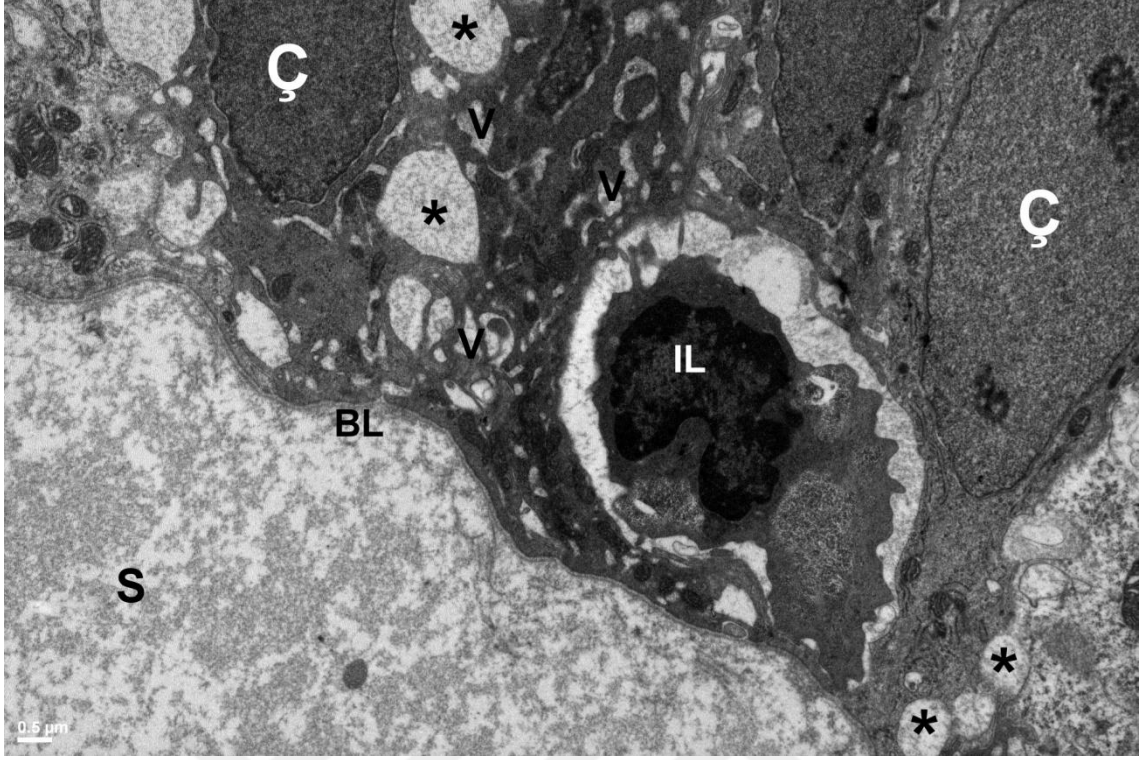
Şekil 12. Hidrosalpinksli hastaya ait endometriyumun elektron mikroskopik görünümü. Prizmatik yüzey epitel hücrelerinin apikalinde mikrovilluslar (MV) ve silyumlar (Oklar) izlenmektedir. Yüzey epitel hücrelerinde mikrovillus kaybı ve interselüler alanlarda ödematöz alanları temsil eden, düzensiz ve geniş interselüler boşluklar (*) görülmektedir. Bazı hücrelerin apikal sitoplazmasında organel harabiyeti, vakuolizasyon (V) ve membranöz whorl (Ok başları) yapıları izlenmektedir. Çekirdek(Ç), Lipid damlacıkları (L) ve intraepitelyal lenfosit (IL) gösterilmiştir. Bar= 1 µm.



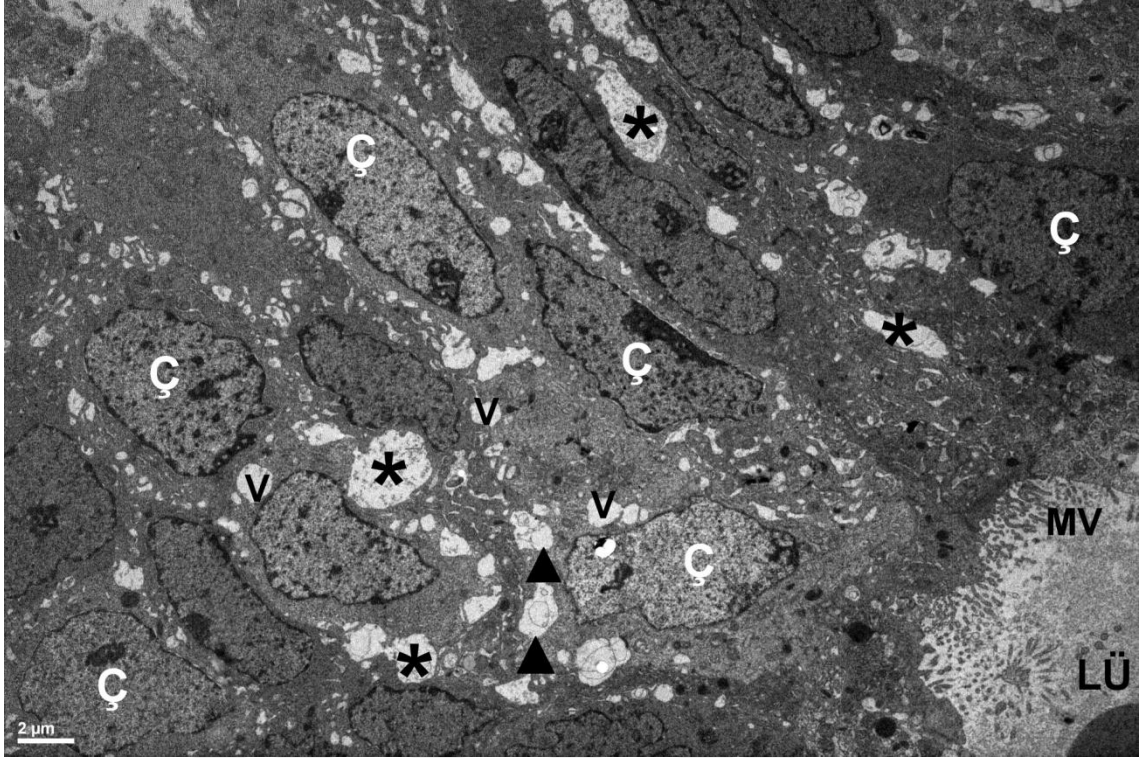
Şekil 13. Hidrosalpinksli hastaya ait endometriyumun elektron mikroskopik görünümü. Prizmatik yüzey epitel hücrelerinde çekirdekte (Ç) heterokromatin artışı ile bazı hücrelerde apoptoz sonucu oluşan apoptotik cisimcikler (Ok başları) izlenmektedir. Epitel hücreleri arasında interselüler aralıklarda genişleme, sitoplazmada vakuolizasyon (V) dikkati çekmektedir. Lümende (LÜ) hücresel parçalanmaya ait olduğu düşünülen hücresel atıkların (*) varlığı gözlenmektedir. Bar= 2 µm.



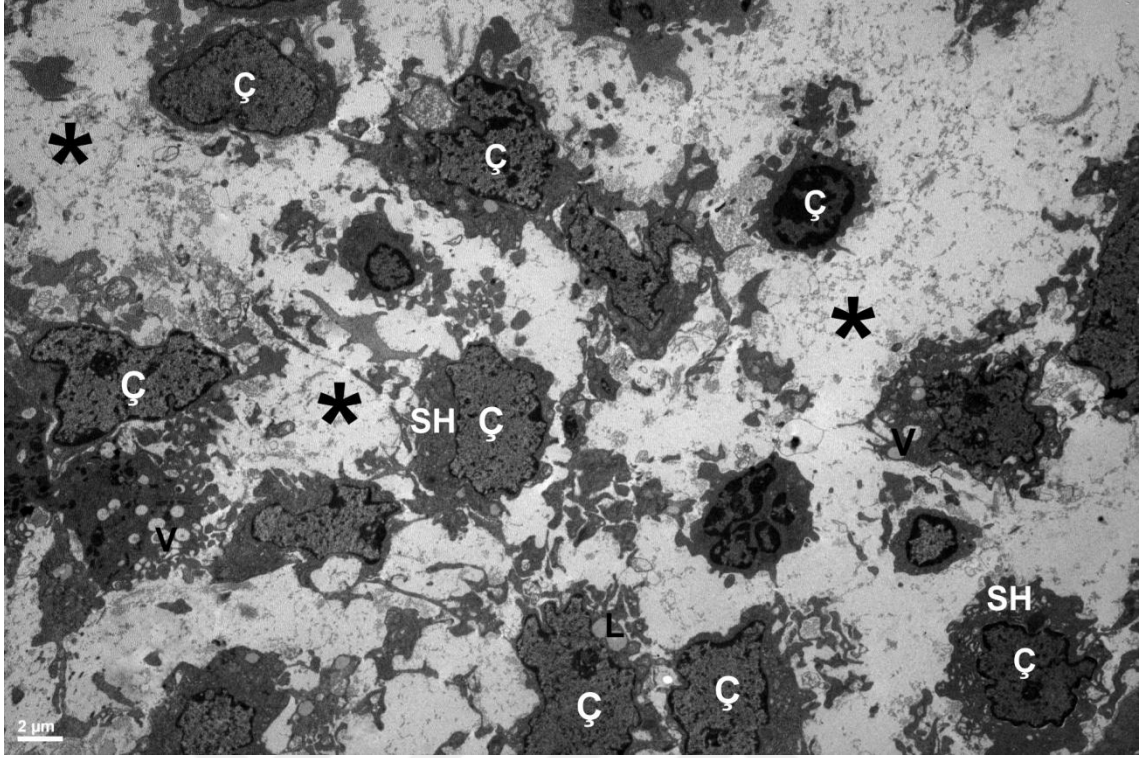
Şekil 14. Hidrosalpinksli hastaya ait endometriyumun elektron mikroskopik görünümü. Yüzey epitel hücrelerinde mikrovillusların (MV) sayılarında belirgin azalmanın varlığı gözlenmektedir. Hücrelerin bazılarında çekirdekte (Ç) heterokromatin artışı dikkat çekmektedir. Epitel hücreleri arasında hücreler arası aralıklarda genişleme (*) ile intraepitelyal makrofajın (MF) varlığı dikkati çekmektedir. Bazal lamina (BL) ile stromal hücre (SH) gösterilmiştir. Bar= 2 µm.



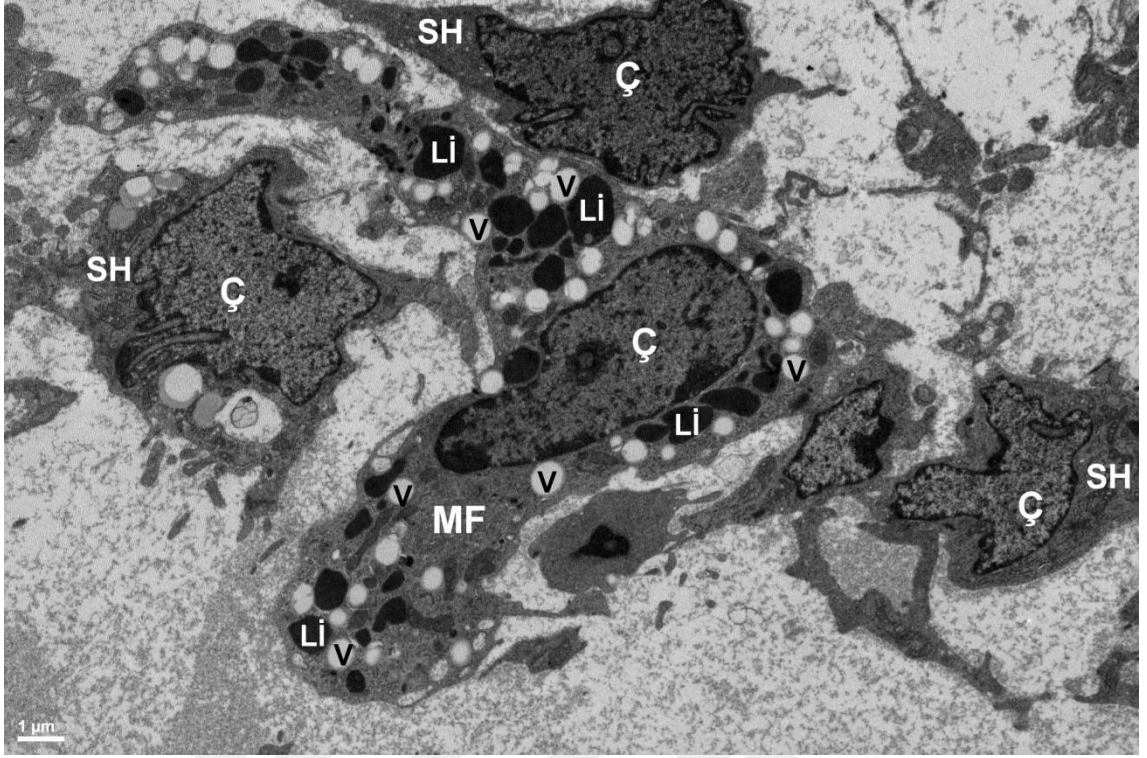
Şekil 15. Hidrosalpinksli hastaya ait endometriyumun elektron mikroskopik görünümü. Yüzey epitel hücrelerinin çekirdeklerinde (Ç) heterokromatin artışı, interselüler aralıklarda genişleme (*), sitoplazmada vakuolizasyon (V) ve intraepitelyal lenfosit izlenmektedir (IL). Bazal lamina (BL) ve stroma (S) gösterilmiştir. Bar= 0.5 µm.



Şekil 16. Hidrosalpinkslı hastaya ait endometriyumun elektron mikroskopik görünümü. Bez epitel hücrelerinin lümene bakan apikal yüzeylerinde mikrovilluslar (MV) görülmektedir. Bez epitelinde hücreler arası aralıklarda genişlemeler (*) ile bazı hücrelerde vakuolizasyon (V) ve membranöz whorl yapıları (Ok başları) dikkati çekmektedir. Çekirdek (Ç), Lümen (LÜ) Bar= 2 µm.



Şekil 17. Hidrosalpinksli hastaya ait endometriyumun elektron mikroskopik görünümü. Endometriyal stromada, stromal hücreler (SH) ve hücreler arası madde (*) izlenmektedir. Stromal hücrelerin bazılarında sitoplazmada vakuoller (V) ile lipid damlacıkları (L) görülmektedir. Stromada geniş interselüler aralıklar dikkat çekmektedir. Çekirdek (Ç) Bar= 2 µm.



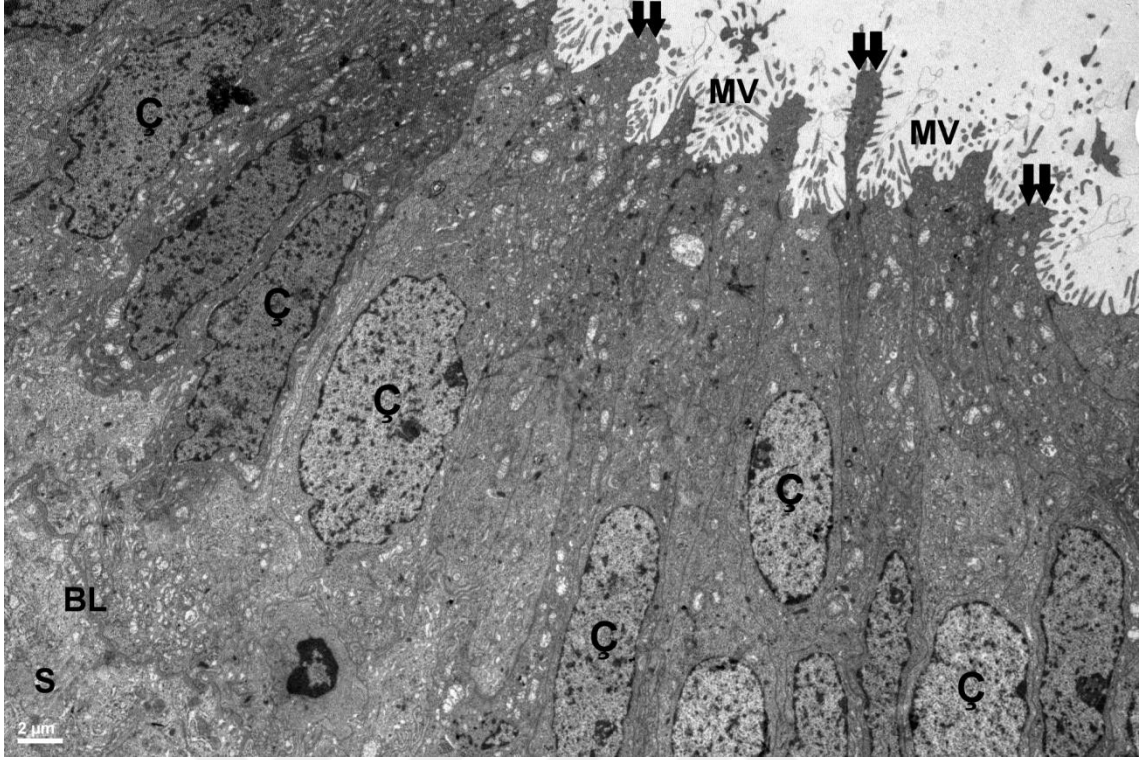
Şekil 18. Hidrosalpinksli hastaya ait endometriyumun elektron mikroskopik görünümü. Stromada bulunan stromal hücreler (SH) izlenmektedir. Stromal hücrelerin aralarında sitoplazmasında vakuoller (V) ve lizozomlar (Li) ile karakterize olan makrofajın (M) varlığı dikkati çekmektedir. Çekirdek (Ç) Bar= 1 µm.

4.2.3. Hidrosalpinksin Cerrahi Tedavisi Sonrası Alınan Endometriyum

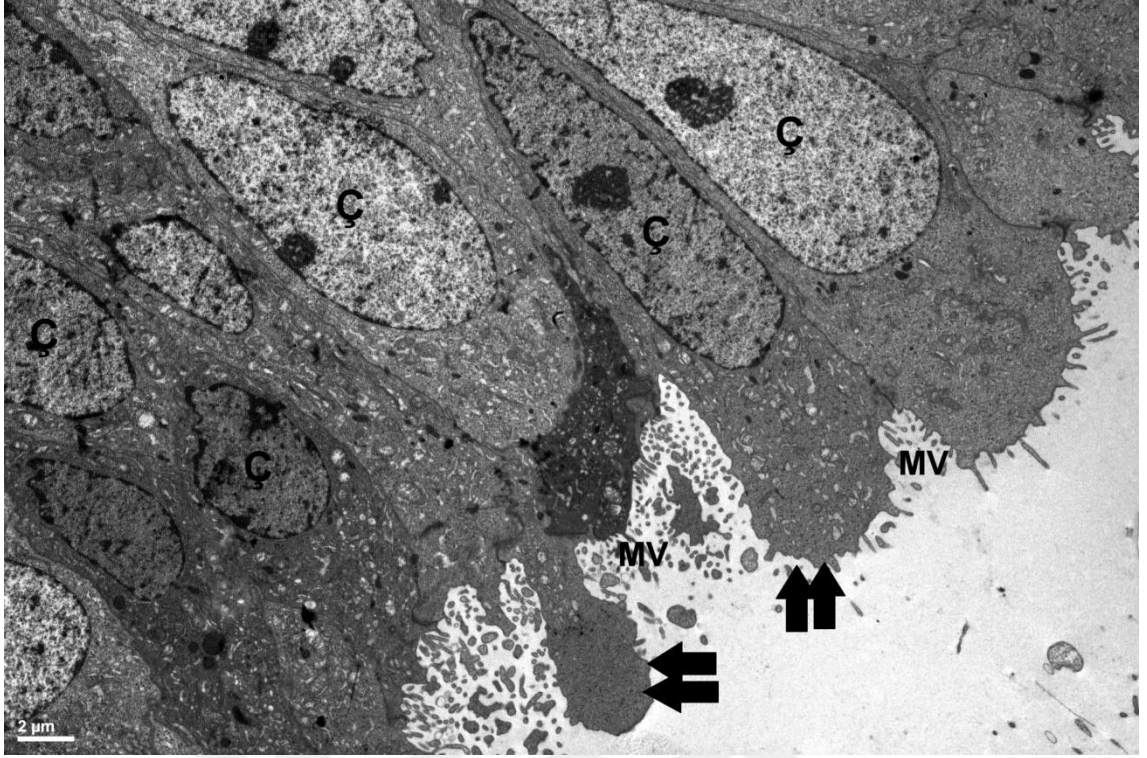
Hidrosalpinksin cerrahi tedavisi sonrasında hastalardan elde edilen endometriyum doku örneklerinin ışık mikroskopik incelenmesinde, yüzey epitelinin mikrovilluslu ve silyalı prizmatik hücrelerden oluştuğu gözlemlendi. Yüzey epitelinin ultrastrüktürel olarak, bazı alanlarda hafif yapısal değişiklikler göstermekle birlikte, yapısının daha çok kontrol endometriyuma benzerlik göstermesi ilgi çekici bulundu. Cerrahi tedavi sonrası elde edilen endometriyal dokuların epitel, bez ve stromal yapılarının normale yakın olduğu tespit edildi.

Çoğunlukla endometriyal prizmatik epitelin apikal sitoplazmalarının lümene doğru uzanması ile oluşan pinopod yapılarının varlığı gözlemlendi. Epitel hücrelerinin çekirdekleri ince, uzun, oval şekle sahipti ve çekirdek genellikle hücrenin bazalinde yerleşim göstermekteydi. Hücre çekirdeklerinin genellikle ökromatik görünümde olduğu ve çekirdek içerisinde bir veya birden fazla çekirdekçiğin bulunduğu görüldü. Hücrelerin sitoplazmalarında normal yapıda ince, uzun mitokondriyonlar, granüler endoplazmik retikulum (GER) sisternaları ve Golgi kompleksinin varlığı izlendi. Ayrıca sitoplazma içerisinde lipid damlacıkları, vakuoller ve glikojen partiküllerinin varlığı da gözlemlendi. Epitelin alt kısmında ince bir bazal laminaya sahip olduğu ayırt edildi (Şekil 19 ve 20).

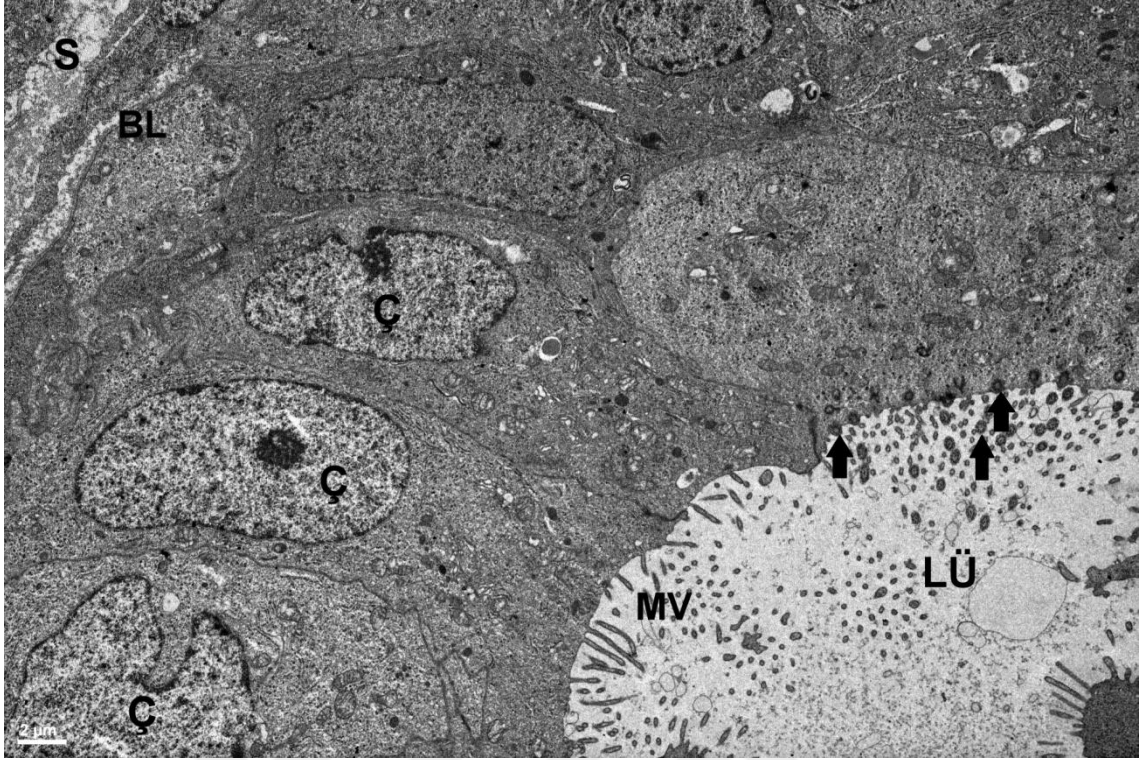
Bez epitel hücrelerinin çoğunlukla mikrovilluslu hücrelerden oluştuğu gözlemlenmiş olup aralarında az sayıda silyalı hücrelerin varlığı da saptandı. Bez epitel hücrelerinin çekirdekleri ökromatik tipte olup, içerisinde çekirdekçikleri de izlendi. Sitoplazmada yer alan organellerin normal yapılarını korudukları dikkati çekti (Şekil 21). Endometriyal stromada yer alan stromal hücreler genellikle yuvarlak ya da oval şekilli olup, sitoplazmalarında normal yapıda organellere sahip oldukları ve bazı hücrelerde lipid damlacıklarının varlığı gözlemlendi. Ayrıca stroma içerisinde normal yapıda kan damarları ile bağ dokusu liflerine de rastlandı (Şekil 22).



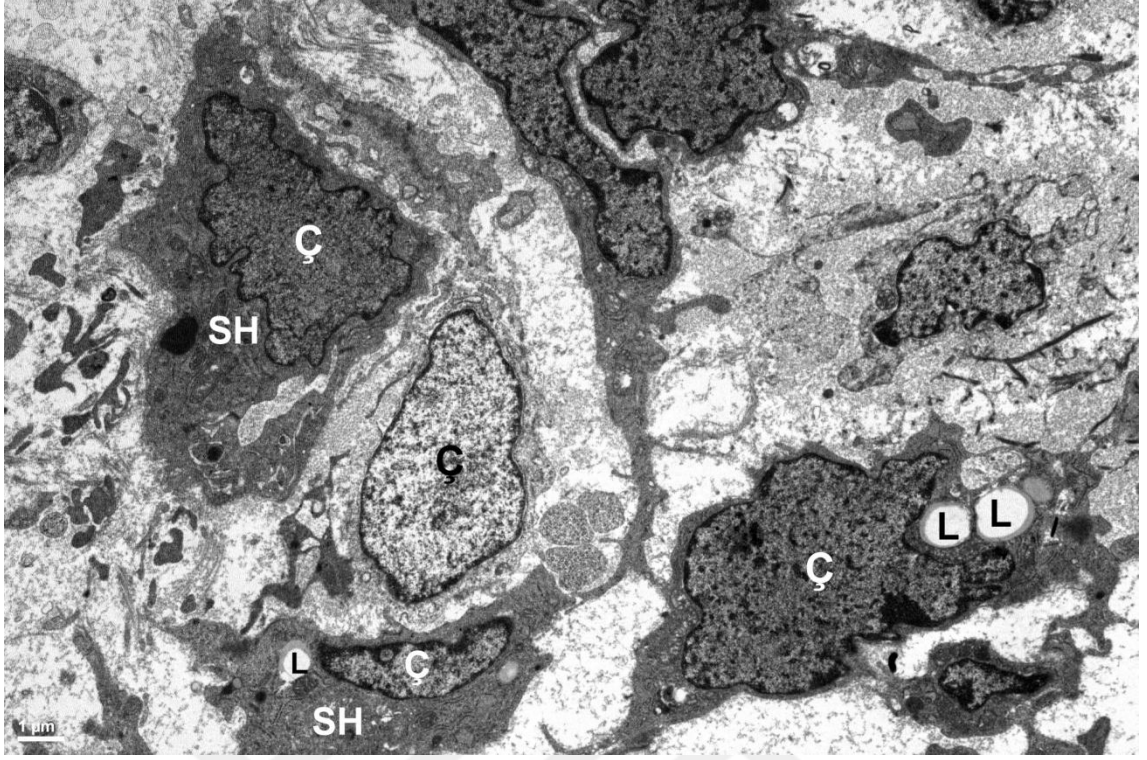
Şekil 19. Hidrosalpinks cerrahi tedavisi sonrası elde edilen endometriyumun elektron mikroskopik görünümü. Endometriyum yüzey epitelinin uzun prizmatik hücrelerden oluştuğu, hücrelerin lümeneye bakan apikal yüzeylerinde, çok sayıda mikrovillus (MV) ve pinopod (Çift oklar) yapılarının varlığı görülmektedir. Çekirdek (Ç), Bazal Lamina (BL) ve stroma (S) gösterilmiştir. Bar= 2 µm.



Şekil 20. Hidrosalpinks cerrahi tedavisi sonrası elde edilen endometriyumun elektron mikroskopik görünümü. Uzun prizmatik hücrelerden oluşmuş epitel tabakasında hücre çekirdekleri (Ç) ökromatik karakterde olup çekirdek içerisinde çekirdekçiğin varlığı izlenmektedir. Hücrelerin lümeneye bakan apikal yüzlerinde mikrovillus (MV) ve pinopod (Çift oklar) yapıları gözlenmektedir. Epitel hücrelerinin çekirdek ve sitoplazmik özellikleri ile normal görünümde oldukları dikkati çekmektedir. Bar= 2 µm.



Şekil 21. Hidrosalpink cerrahi tedavisi sonrası elde edilen endometriyumun elektron mikroskopik görünümü. Endometriyal bez epitelinin prizmatik hücrelerden oluştuğu, hücrelerin lümene bakan yüzeylerinde mikrovillus (MV) ve silyumlara (Ok) sahip oldukları görülmektedir. Hücrelerde çekirdeğin (Ç) yuvarlak veya oval olduğu gözlenmektedir. Bazal lamina (BL) ve stroma (S) gösterilmiştir. Bar= 2 µm.



Şekil 22. Hidrosalpinks cerrahi tedavisi sonrası elde edilen endometriyumun elektron mikroskopik görünümü. Endometriyal stromada yer alan stromal hücrelerin (SH) çekirdek (Ç) ve sitoplazmik yapılarının normal olduğu gözlenmektedir. Bazı stromal hücrelerde sitoplazmada lipid damlacıklarının (L) varlığı izlenmektedir. Bar= 1 µm.

5. TARTIŞMA

İnsanda hidrosalpinks cerrahi tedavisinin endometriyum üzerine olan etkilerinin ışık ve elektron mikroskopik düzeyde incelendiği bu çalışmada, hidrosalpinksli hastalara ait endometriyum yüzey epitelinde incelme, mikrovilluslu hücrelerde mikrovillus ve pinopod sayılarında azalma, çekirdekte heterokromatin artışı ve piknotik değişiklikler, apikal sitoplazmada endoplazmik retikülüm sisternalarında genişleme, sitoplazmik kayıp ve dökülme, organel harabiyetine bağlı membranöz whorl yapıları, ödem temsil eden geniş ve düzensiz interselüler boşluklar ile intraepitelyal makrofaj ve lenfositlere sıklıkla rastlandı. Ayrıca endometriyal bez epitelinde, interselüler aralıklarda genişleme ve bez epitel hücrelerinde organel harabiyetlerinin varlığı da gözlemlendi. Bunların yanında endometriyal stromada ödem alanlarını temsil eden geniş interselüler aralıklar, stromal hücrelerde organel harabiyeti, vakuolizasyon ile lizozom ve lipid damlacıklarında artışlar da belirlendi. Hidrosalpinksin cerrahi tedavisi sonrası elde edilen endometriyum dokularının mikroskopik incelenmesinde, her ne kadar bazı alanlarda hafif yapısal değişiklikler gözlemlense de, yüzey epiteli ile bez ve stromal hücrelerin yapılarının daha çok kontrol endometriyum örneklerine benzerlik gösterdiği dikkati çekti.

Günümüze kadar literatürde hidrosalpinksli hastalarda endometriyum yapısında meydana gelen hücresel değişikliklerle ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada ilk defa hidrosalpinksli hastalardan cerrahi tedavi öncesi ve sonrasında elde edilen endometriyum doku örneklerinde hücresel yapı ışık ve elektron mikroskopik düzeyde araştırıldı.

Hidrosalpinks kadınlarda oldukça sık gözlenen ciddi bir sağlık sorunudur. Pelvik enflamatuvar hastalık (PID) sonrasında gözlenen ve akut salpenjite bağlı olarak gelişen, hidrosalpinks, distal kısmı tıkalı, genişlemiş ve içi sıvı ile dolu tuba uterina ile karakterizedir. Tuba uterinada hasara neden olan patolojik etkenler, dişi infertilitesinin en önemli nedenlerinden birisidir ve tubal faktör dişi infertilitesinde %14-38 kadar bir paya sahiptir³. Yapılan araştırmalarda hidrosalpinksli kadınlarda implantasyon oranının azaldığı, daha düşük gebelik ve IVF başarısının elde edildiği rapor edilmiştir. Hidrosalpinks varlığında endometriyuma embriyo implantasyonunun %50 oranında azaldığı, spontan abortus ile sonuçlanan gebeliklerin arttığı kaydedilmiştir⁷. Günümüzde

halen hidrosalpinks varlığında dişi üreme sisteminde meydana gelen yapısal ve fonksiyonel bozukluklar tam olarak aydınlatılamamıştır.

Hastalığın etkilediği başlıca organ olan tuba uterinada bilateral veya unilateral olarak gelişen hidrosalpinksin organın fonksiyonunu bozduğu bilinmektedir. Hidrosalpinksin tuba uterinada oluşturduğu tıkanma ve mekanik etkinin organın fonksiyonun bozulmasına neden olduğu açıktır. Bununla birlikte hidrosalpinks varlığında dişi üreme sistemi üzerinde hücresel düzeyde yapılan araştırmaların sayısı oldukça sınırlıdır^{67,68,69}.

Ajonuma ve arkadaşları, hidrosalpinksli hastalardan elde ettikleri tuba uterina doku örneklerinin ışık mikroskopik değerlendirmesinde, ampulladan istmusa kadar olan bölgede, yer yer dökülerek yok olmuş epitelyal hücre hatlarını göstermişler ve tunika mukozada prizmatik epitel hücrelerinin yassı hale dönüştüklerini belirtmişlerdir. Araştırmacılar, tuba uterina mukozasına ait lamina propria içerisinde kan damarlarının oldukça genişlediğini ve lamina proprianın fibrozisle karakterize olduğunu, tunika muskularis tabakasında kas liflerinin atrofik hale gelerek azaldığını ve buna bağlı olarak da bazı alanlarda fibröz dokuyla yer değiştirdiğini rapor etmişlerdir. Bunların dışında, tuba uterina duvarında ödem alanlarını temsil eden geniş boşlukların oluştuğunu, dilate olmuş kan damarlarından kanın ekstrasvazyonun gerçekleştiğini ve özellikle yassılaştırmış ya da dökülmüş epitelyal alanların bulunduğu luminal bölgelerde yer alan, hidrosalpinks sıvısı içerisinde, çok miktarda enflamatuvar hücrenin varlığını göstermişlerdir. Çalışmacılar, transmisyon ve tarayıcı elektron mikroskopik incelemelerinde de hidrosalpinksli hastalara ait tuba uterina yüzey prizmatik hücrelerde yaygın olarak silya ve mikrovillus kaybının meydana geldiğini rapor etmişlerdir⁶⁷.

Sunulan çalışmada hidrosalpinksli hastalardan elde edilen endometriyum yüzey epitelinde, epitelde yer yer incelme, prizmatik hücrelerde mikrovillus ve silya kaybı, hücrelerarası mesafelerde genişleme, hücre çekirdeklerinde heterokromatin artışı, piknotik değişiklikler, sitoplazmada organel harabiyeti ile intrasitoplazmik ödem alanlarını temsil eden, farklı büyüklüklerde vakuollerin oluştuğu gözlemlendi. Ayrıca hidrosalpinksli hastalara ait endometriyum yüzey epiteli içerisine göç eden makrofaj ve lenfositleri içeren çok sayıda enflamatuvar hücrenin varlığı da dikkati çekti. Foroglou ve arkadaşları tavşanlarda deneysel hidrosalpinksin etkilerini inceledikleri çalışmalarında tuba uterina yüzey epitelinde silyalı hücrelerde silyum kaybı ve

sitoplazmik vakuolizasyon ile sekretuar hücrelerde salgı granülü birikiminin oluştuğunu rapor etmişlerdir⁶⁸.

Otubu ve arkadaşları da karşılaştırmalı olarak insan ve tavşanlarda yaptıkları araştırmada, hidrosalpinksli hastalarda tuba uterinada mukozal katlantılarda azalma ile yüzey epitelinde atrofik değişiklikler ve prizmatik hücrelerde silyum kaybının meydana geldiğini, deneysel olarak oluşturulan hidrosalpinkste de tuba uterinada benzer bulguların oluştuğunu rapor etmişlerdir. Araştırmacılar hidrosalpinkste tuba uterina lümeninde meydana gelen aşırı basıncın yapısal değişikliklerin oluşmasına sebep olduğunu ileri sürmüşlerdir⁶⁹.

Hidrosalpinks varlığında meydana gelen hücresel dejenerasyonların nedeni günümüzde hala tam olarak açıklanamamıştır. Hidrosalpinkste tuba uterina lümeninde sıvı artışına bağlı olarak meydana gelen mekanik basınç yanında, hidrosalpinks sıvısında yer alan enflamatuvar hücreler ile proenflamatuvar sitokinlerin de hücresel hasara neden olabileceği yaygın olarak kabul edilmektedir^{5,8,31}. Diğer taraftan hidrosalpinks sıvısının hücreler üzerine toksik etkilerinin de bulunduğu bilinmektedir^{2,32}. Çalışmamızda hidrosalpinkse sahip kadınlarda endometriyum yapısında meydana gelen hücresel değişiklikler ilk defa tanımlandı. Endometriyumda özellikle yüzey epitelinde meydana gelen yapısal bozuklukların belirgin olması ve bu değişikliklerin daha önce tuba uterinada yapılan çalışmalarda elde edilen bulgularla benzerlik göstermesi ilginç olarak değerlendirildi.

Her ne kadar tuba uterinada yer alan hidrosalpinks kesesinden endometriyuma sıvı reflüsü olsa da⁹, kese içerisindeki sıvı basıncının daha yüksek olduğu bilinmektedir⁸. Dolayısıyla çalışmamızda endometriyum yüzey epitelinde meydana gelen belirgin hücresel hasarların reflü olan hidrosalpinks sıvısının yalnızca mekanik basıncına bağlı olarak oluştuğunu söylemek doğru olmayacaktır. Bu nedenle hidrosalpinks varlığında endometriyumda elde ettiğimiz yapısal değişikliklerin diğer nedenlerinin de ortaya konulması ve bu hücresel hasarların oluşma mekanizmasının aydınlatılması, gelecekte hidrosalpinks sıvısının tuba uterina üzerine olan zararlı etkilerinin ortaya çıkarılmasına da katkı yapabilecektir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda hidrosalpinks oluşumu ve kese içerisinde sıvı birikimi ile hidrosalpinks sıvısının hücreler üzerine olan zararlı etkilerinin açıklanmasında moleküler mekanizmaların ön plana çıktığı görülmektedir^{9,66}. Ajonuma

ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, hidrosalpinksli hastaların tuba uterina yüzey epitelinde CFTR ekspresyonlarının arttığını rapor etmişlerdir. Araştırmacılar artan CFTR oranının, tuba uterina epitelinde Cl^- iyonunun transepitelyal geçişini değiştirdiğini, bu durumun iyon hareketiyle oluşan ozmotik gradiyente bağlı sıvı akışını etkilediğini, buna bağlı olarak da, tuba uterina lümeninde anormal sıvı artışının meydana geldiğini ileri sürmüşlerdir⁶⁶. Buna karşın Song ve arkadaşları, bilateral veya unilateral hidrosalpinksli sahip 31 infertil kadından alınan endometriyum doku örneklerinde yaptıkları immünohistokimyasal bir çalışmada, tuba uterina epitelinde CFTR ekspresyonlarının azaldığını rapor etmişlerdir. Araştırmacılar, aynı çalışmalarında, CFTR yanında NF- κ B ve müsin-1 (MUC1) ekspresyonlarını da değerlendirmişler, CFTR ve MUC1'in ekspresyonlarında azalma, NF- κ B'nin ekspresyonunda ise artış olduğunu kaydetmişlerdir. CFTR'nin NF- κ B ekspresyonunu baskıladığını böylece azalan CFTR'ye bağlı olarak NF- κ B'nin ekspresyonunun artış gösterdiği sonucuna varmışlardır. Endometriyumda artmış NF- κ B implantasyonu olumsuz yönde etkilemektedir. NF- κ B ekspresyonu arttığında, IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- α gibi proenflamatuvar mediyatörlerin ve enflamatuvar hücrelerin de ekspresyonu artmaktadır. Bu durum ise implantasyon penceresi dönemi boyunca endometriyumda enflamatuvar ve immün reaksiyonların artışına neden olmaktadır²².

Bizim çalışmamızda, hidrosalpinksli hastalara ait endometriyum yüzey epiteli ve stromada çok sayıda lenfosit ve makrofajın epitel içerisine göç ettiği mikrograflarda görülmektedir. Bu hücrelerin hidrosalpinks varlığında endometriyumda meydana gelen immün cevaplara bağlı olarak artış gösterdiklerini söylemek yanlış olmayacaktır. Gerçekten de yapılan araştırmalarda, sitokinleri de içeren bir grup faktörün, hidrosalpinks sıvısının embriyo toksisitesini düzenlediği bildirilmiştir. Nitekim yapılan araştırmalarda, geç enflamatuvar reaksiyonda yer alan makrofajlar, plazmositler ve diğer hücresel komponentlerin, oositlere zararlı olan sitokinlerin, prostaglandinlerin, lökotrienlerin ve diğer enflamatuvar bileşiklerin sentezinden sorumlu olan hücreler olduğu rapor edilmiştir³¹. Diğer taraftan şiddetli pelvik adhezyonda sitokin oranlarının belirgin olarak yükseldiği, hidrosalpinks sıvısında yer alan sitokinlerin kan ve lenfatik yollarla sistemik dolaşıma katıldığı, bu yolla doğum oranlarını azaltarak, IVF sonuçlarını da olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir⁹. Hidrosalpinks sıvısı içerisindeki

reaktif oksijen türlerinin konsantrasyonlarının da fare embriyoları gelişimi üzerinde zararlı etkilerinin olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir.

Diğer taraftan hidrosalpink endometriyal reseptivite markırlarını da olumsuz yönde etkileyerek, blastosistin endometriyuma implantasyonunu engellemektedir. Endometriyal reseptivite ile ilgili moleküler mediyatörlerden en önemlisinin hücre adhezyon molekülleri olduğu, bu grupta yer alan kaderinlerin implantasyon sırasında embriyo ve endometriyum arasında ilk etkileşimi sağladıkları düşünülmektedir. İlâveten bir transmembran glikoprotein olan E-kaderin'in hidrosalpinkli olmayan kadınların endometriyumunda hem proliferatif hem de sekretuar fazda, luminal yüzeyi döşeyen epitel hücrelerinin ve bez epiteli hücrelerinin lateral ve apikal membranlarında güçlü olarak eksprese olduğu, buna karşın hidrosalpinkse sahip infertil hastaların endometriyumunda E-kaderin ekspresyonunun azaldığı gösterilmiş, E-kaderin ekspresyonundaki azalmanın, hidrosalpink varlığında görülen düşük implantasyon ve gebelik oranları ile doğrudan ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır⁶⁰.

Son yıllarda yapılan araştırmalarda integrinler'in, implantasyonda rol alan ve hücre membranında eksprese olan hücre adhezyon moleküllerinin bir türü oldukları ve endometriyal reseptivitede görev aldıkları rapor edilmiştir^{61,62}. İmplantasyon penceresi boyunca bazı steroidlerin, büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin regülasyonu ile endometriyumda integrin ekspresyonu artmaktadır⁶². Nitekim $\alpha 4\beta 1$, $\alpha \nu \beta 3$, $\alpha 1\beta 1$, implantasyon penceresi dönemi boyunca en çok eksprese olan integrinlerdir. Dolayısıyla integrinlerin ekspresyonunda meydana gelen bozuklukların, tubal patolojiler ile açıklanamayan infertilite ve endometriyozisle ilişkili olduğu ileri sürülmüştür⁶¹. Gerçekten de hidrosalpink varlığında integrin $\alpha \nu \beta 3$ 'ün endometriyumda ekspresyonunun azaldığı, cerrahi tedavi sonrasında ise ekspresyonda tekrar artma olduğu rapor edilmiştir⁶².

Pinopodlar'ın, implantasyon penceresi dönemi boyunca endometriyal epitel yüzeyinde görüldüğü ve endometriyal reseptivitenin de önemli mikroskobik markırları oldukları bilinmektedir. Pinopodların fonksiyonları tam olarak bilinmemekle birlikte, implantasyon sürecinde blastosistin pinopodlara tutunduğu kabul edilmektedir. LIF, HOXA10, integrin $\alpha \nu \beta 3$, HB-EGF ve MUC1 gibi birçok moleküler markırın pinopod oluşumunda yer aldığı düşünülmektedir. LIF ve integrin $\beta 3$, bez ve luminal epitel ile stromada sentezlenirken; MUC1'in yalnızca yüzey epiteli ve bez epitelinde eksprese

olduğu kaydedilmiştir. Hidrosalpinks varlığında endometriyum yüzey ve bez epitelinde MUC1 ve LIF ekspresyonunun azaldığı, salpingektomi ile bu markırların ekspresyonunda artma olduğu rapor edilmiştir⁷. Sunulan çalışmada da hidrosalpinksli hastalardan elde edilen endometriyum yüzey epitelinde mikrovillus ve pinopodların sayılarında azalma olduğu, cerrahi tedavi sonrasında ise bu yapıların sayı ve dağılımlarının kontrol grubuna benzerlik gösterdiği tespit edildi.

Hidrosalpinks sıvısının fare embriyoları üzerinde embriyotoksik etkisinin bulunduğu buna karşın insan embriyosu üzerinde toksik etkisinin olmadığını ileri süren çalışmalar yayımlanmıştır. Dolayısıyla hidrosalpinks sıvı içeriğinin insanlarda kişisel varyasyonlar gösterebileceği ifade edilmiştir¹¹. Çalışmamızda hidrosalpinks varlığında endometriyum yüzey epiteli ve bez epitelinde gözlenen hücrel hasarın, artan immün cevaplar yanında, uterus lümenine reflü sonucu boşalan hidrosalpinks sıvısının toksik etkisine bağlı olarak da oluşabileceği ileri sürülebilir. Gerçekten de hidrosalpinksin cerrahi tedavisi sonrasında alınan endometriyum doku örneklerinde hücrel yapının tekrar normale dönmesi ve daha çok kontrol endometriyuma benzerlik göstermesi bu görüşü destekler niteliktedir.

Bilateral hidrosalpinksli hastalardan elde edilen endometriyum doku örneklerinin mikroskopik incelenmesinde, yüzey epiteli ve bez epitelinde önemli hücrel değişikliklerin meydana geldiği, bu yapısal bozuklukların hidrosalpinksin cerrahi tedavisinden sonra ortadan kalktığı ilk defa bu çalışmada gösterildi. Bununla birlikte, hidrosalpinks varlığında endometriyum yapısında meydana gelen hücrel hasarların nedenlerinin ortaya çıkarılması için ileri moleküler analizlerin yapılması gerektiği de düşünüldü. Sonuç olarak, hidrosalpinksli hastalara ait endometriyum dokularında ciddi yapısal değişikliklerin meydana geldiği, cerrahi tedavi sonrasında bu yapısal bozuklukların ortadan kalktığı, bu nedenle de hidrosalpinks hastalığında cerrahi tedavinin etkin olduğu kanaatine varıldı.

6. SONUÇLAR

Bilateral hidrosalpinkse sahip hastalardan, cerrahi tedavi öncesi ve sonrası alınan endometriyal biyopsi örneklerinin, hidrosalpinkse sahip olmayan kadınlardan elde edilen ve kontrol grubu olarak değerlendirilen endometriyum doku örnekleriyle karşılaştırılarak, hidrosalpinksin endometriyum üzerine olan etkisinin ışık ve elektron mikroskopik düzeyde araştırıldığı ve cerrahi tedavi etkinliğinin mikroskopik düzeyde değerlendirildiği bu çalışma sonucunda;

1. Hidrosalpinksli hastalardan elde edilen endometriyum doku örneklerinin, ışık mikroskopik değerlendirilmesinde, yüzey epitel tabakasında yer yer dökülmüş hücrelerin olduğu, epitel hücre boylarının azaldığı ve bazı bölgelerde psödostratifiye hücre hatlarının oluştuğu,
2. Hidrosalpinksli hastalardan elde edilen endometriyum doku örneklerinin ışık mikroskopik değerlendirilmesinde, hipertrofiye uğramış hücrelerin oluşturduğu çok katlı epitel yamalarının varlığı, intraepitelyal lenfositlerin sayıca arttığı, epitel hücreleri arasında apoptotik hücrelerin yer aldığı
3. Hidrosalpinksli hastaların endometriyumunda, endometriyal bez epiteli hücreleri arasında yoğun olarak intraepitelyal lenfositler ile apoptotik hücrelerin varlığı,
4. Hidrosalpinksli hastalara ait endometriyal stromada özellikle subepitelyal alanlarda ve stroma derinlerinde lenfosit, makrofaj ve mast hücrelerinin sayılarında belirgin bir artış olduğu ve stroma içerisinde, geniş kapiller damarlar ve yaygın ödematöz alanların varlığı,
5. Hidrosalpinksin cerrahi tedavisi sonrası elde edilen endometriyum doku örneklerinin ışık mikroskopik incelenmesinde, bazı alanlarda hafif yapısal değişiklikler gözleendiği ve genellikle yapısal görünümün kontrol endometriyumuna benzediği,
6. Hidrosalpinksli hastalardan elde edilen endometriyum doku örneklerinin elektron mikroskopik değerlendirilmesinde, endometriyum yüzey epitelinde; incelme ve düzleşme, mikrovilluslu hücrelerde mikrovillus sayısı ve boyutunda azalma, pinopodların sayılarında azalma, pinopod yapılarında düzleşme, ve vakuolizasyon,

7. Hidrosalpinksli hastaların endometriyum yüzey epitel hücre çekirdeklerinde heterokromatin artışı, bazı hücrelerde çekirdekte ileri piknotik değişiklikler,
8. Hidrosalpinksli hastaların endometriyum yüzey epitel hücrelerinin apikal sitoplazmasında yer alan endoplazmik retikülüm sisternalarında genişleme ve vakuolizasyon, apikal sitoplazmik kayıp ve dökülme, organel harabiyetine bağlı membranöz whorl yapıları, ödemi temsil eden geniş ve düzensiz interselüler boşluklar ile intraepitelyal makrofaj ve lenfositlerin varlığı,
9. Hidrosalpinksli hastaların endometriyal bez epitelinde, interselüler aralıklarda genişleme, bez epitel hücrelerinde ve stromal hücrelerde hafif organel harabiyetleri, stromada ödem alanlarını temsil eden geniş interselüler aralıklar,
10. Cerrahi tedavi sonrası elde edilen endometriyumda, uzun prizmatik yüzey epitel hücrelerinin; pinopod, mikrovillus, ökromatik çekirdek ve organel yapıları açısından kontrol endometriyum yüzey epitel hücrelerine benzediği,
11. Cerrahi tedavi sonrası elde edilen endometriyumda bez epitel hücrelerinin çoğunlukla mikrovilluslu hücrelerden oluştuğu, stromada oval ya da yuvarlak şekilli stromal hücrelerin yer aldığı ve bez epitel hücreleri ile stromal hücrelerin sitoplazmik organellerinin kontrol endometriyumuna benzer olduğu tespit edildi.

Bütün bu sonuçlar dikkate alındığında, hidrosalpinksli hastalara ait endometriyum dokularında ciddi yapısal değişikliklerin meydana geldiği, cerrahi tedavi sonrasında bu yapısal bozuklukların ortadan kalktığı, bu nedenle de hidrosalpinks hastalığında cerrahi tedavinin etkin olduğu kanaatine varıldı.

KAYNAKLAR

1. **Novak ER, Woodruff. JD.** *Gynecologic and Obstetric Pathology*. 7th.Ed., Philadelphia: W.B. Saunders Company, **1974**: 299-311
2. **Strandell A.** The influence of hydrosalpinx on IVF and embryo transfer: a review. *Human Reproduction*, **2000**; 6:387-395.
3. **Quintar AA1, Mukdsi JH, del Valle Bonaterra M, Aoki A, Maldonado CA, Pérez Alzaa J.** Increased expression of uteroglobin associated with tubal inflammation and ectopic pregnancy. *Fertility and Sterility*, **2008**; 89:1613-1617.
4. **Savaris RF, Giudice LC.** The influence of hydrosalpinx on markers of endometrial receptivity. *Seminars In Reproductive Medicine*, **2007**; 25:476-482.
5. **Copperman AB, Wells V, Luna M, Kalir T, Sandler B, Mukherjee T.** Presence of hydrosalpinx correlated to endometrial inflammatory response in vivo. *Fertility and Sterility*, **2006**; 86:972-976.
6. **Bontis JN, Theodoridis TD.** Laparoscopic management of hydrosalpinx. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **2006**; 1092:199-210.
7. **Li L, Xu BF, Chen QJ, Sun XX.** Effects of hydrosalpinx on pinopodes, leukaemia inhibitory factor, integrin beta3 and MUC1 expression in the peri-implantation endometrium. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **2010**; 151:171–175.
8. **Eytan O, Azem F, Gull I, Wolman I, Elad D, Jaffa AJ.** The mechanism of hydrosalpinx in embryo implantation. *Human Reproduction*, **2001**; 16:2662-2667
9. **Ajonuma LC, Ng EH, Chan HC.** New insights into the mechanisms underlying hydrosalpinx fluid formation and its adverse effect on IVF outcome. *Human Reproduction*, **2002**; 8:255-264.
10. **Jastrow N, Chardonens D, Araman M, Meisser A, Campana A, Bischof P.** Effect of hydrosalpinx fluid on secretion of trophoblastic matrix metalloproteinases. *Fertility and Sterility*, **2002**; 77:588-94.
11. **Strandell A, Sjögren A, Bentin-Ley U, Thorburn J, Hamberger L, Brännström M.** Hydrosalpinx fluid does not adversely affect the normal development of human embryos and implantation in vitro. *Human Reproduction*, **1998**;13:2921-2925.
12. **Leeson CR, Leeson TS, Paparo AA.** *Text Book Of Histology* .5th. Ed., Philadelphia: W.B. Saunders Company, **1985**: 472
13. **Ross MH, Pawlina W.** *Histology: A text and atlas*. 7th.Ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, **2016**: 850-855.
14. **Mescher AL.** Junqueira's Basic Histology.13th Ed., The McGraw-Hill Companies, **2015**: 396-402
15. **Cormack DH.** *Ham's Histology*. 9th Ed., Philadelphia: J.B. Lippincott Company, **1987**: 633-636
16. **Cornillie F, Lauweryns M, Brosens A.** Normal Human Endometrium. *Gynecol. Obstet. Invest*, **1985**; 20: 113-129.
17. **Jones CJ, Inuwa IM, Nardo LG, Litta P, Fazleabas AT.** Eutopic endometrium from women with endometriosis shows altered ultrastructure and glycosylation compared to that from healthy controls-a pilot observational study. *Reproductive Science*, **2009**; 16:559-572.

18. **Bartosch C, Lopes JM, Beires J, Sousa M.** Human endometrium ultrastructure during the implantation window: a new perspective of the epithelium cell types. *Reproductive Science*, **2011**; 18:525-539
19. **Daftary GS, Kayisli U, Seli E, Bukulmez O, Arici A, Taylor HS.** Salpingectomy increases peri-implantation endometrial HOXA10 expression in women with hydrosalpinx. *Fertility and Sterility*, **2007**; 87:367-372
20. **Bontis JN, Dinas KD.** Management of hydrosalpinx: reconstructive surgery or IVF?. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **2000**; 900:260-71.
21. **Granot I, Dekel N, Segal I, Fieldust S, Shoham Z, Barash A.** Is hydrosalpinx fluid cytotoxic?. *Human Reproduction*, **1998**; 13:1620-1624.
22. **Song Y, Wang Q, Huang W, Xiao L, Shen L, Xu W.** NF κ B expression increases and CFTR and MUC1 expression decreases in the endometrium of infertile patients with hydrosalpinx: a comparative study. *Reproductive Biology and Endocrinology*, **2012**; 10:86.
23. **Leese HJ, Tay JI, Reischl J, Downing SJ.** Formation of Fallopian tubal fluid: role of a neglected epithelium. *Reproduction*, **2001**; 121:339-346.
24. **Kaya S.** Yardımlı Üreme Teknikleri Uygulamalarında Serviko-Vajinal Lavaj ve Serumdan İmplantasyon Belirteci Olarak Glikodelin ve Makrofaj-Koloni Stimülan Faktör Bakılmasının Klinik ve Prognostik Önemi. Uzmanlık Tezi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara, **2009**.
25. **Öztoklu İ, Yücel A.** Chlamydia Trachomatis Enfeksiyonları. *Ankara Medical Journal*, **2012**; 12:32-36
26. **Simonetti AC, Melo JH, de Souza PR, Brunessa D, de Lima Filho JL.** Immunological's host profile for HPV and Chlamydia trachomatis, a cervical cancer cofactor. *Microbes and Infection*, **2009**; 11:435-42.
27. **Shyu AB, Wilkinson MF, van Hoof A.** Messenger RNA regulation: to translate or to degrade. *The EMBO Journal*, **2008**; 27:471-481
28. **Lamouille S, Xu J, Derynck R.** Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **2014**; 15:178-196.
29. **Lee K, Nelson CM.** International Review of Cell and Molecular Biology. 1th Ed., Academic Press, **2012**: 171-221.
30. **Kothari AN, Mi Z, Zapf M1, Kuo PC.** Novel clinical therapeutics targeting the epithelial to mesenchymal transition. *Clinical and Translational Medicine*, **2014**; 3:35
31. **Chen CD, Yang JH, Lin KC, Chao KH, Ho HN, Yang YS.** The significance of cytokines, chemical composition, and murine embryo development in hydrosalpinx fluid for predicting the IVF outcome in women with hydrosalpinx. *Human Reproduction*, **2002**; 17:128-33.
32. **de Vantéry Arrighi C, Lucas H, El-Mowafi D, Campana A, Chardonnes D.** Effects of human hydrosalpinx fluid on in-vitro murine fertilization. *Human Reproduction*, **2001**; 16:676-82.
33. **Leese HJ.** The formation and function of oviduct fluid. *Journals of Reproduction and Fertility*, **1988**; 82:843-856
34. **Dickens CJ, Leese HJ.** The regulation of rabbit oviduct fluid formation. *Journals of Reproduction and Fertility*, **1994**; 100:577-581.

35. **Gott AL, Gray SM, James AF, Leese HJ.** The Mechanism and Control of Rabbit Oviduct Fluid Formation. *Biology of Reproduction*, **1988**; 39:758-763.
36. **Yun CH, Tse CM, Nath S, Levine SL, Donowitz M.** Structure/function studies of mammalian Na-H exchangers--an update. *Journal of Physiology*, **1995** 482:1-6.
37. **Sheppard DN, Welsh MJ.** Structure and function of the CFTR chloride channel. *Physiological Reviews*, **1999**; 79:23-45.
38. **Kunzelmann K, Schreiber R.** CFTR, A Regulator of Channels. *The Journal of Membrane Biology*, **1999**; 168:1-8.
39. **Bradbury NA.** Intracellular CFTR: Localization and Function. *Physiological Reviews*, **1999**; 79: 175-191
40. **Stutts MJ, Canessa CM, Olsen JC, Hamrick M.** CFTR as a cAMP-dependent regulator of sodium channels. *Science*, **1995**; 269:847-850.
41. **Briel M, Greger R, Kunzelmann K.** Cl⁻ transport by cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) contributes to the inhibition of epithelial Na⁺ channels (ENaCs) in Xenopus oocytes co-expressing CFTR and ENaC. *Journal of Physiology*, **1998**; 508.3:825—836.
42. **Chan LN, Wang XF, Tsang LL, So SC, Chung YW, Liu CQ, Chan HC.** Inhibition of amiloride-sensitive Na(+) absorption by activation of CFTR in mouse endometrial epithelium. *Pflügers Arch - Eur J Physiol*, **2001**; 443:132–136.
43. **Stutts MJ, Rossier BC, Boucher RC.** Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator inverts protein kinase A-mediated regulation of epithelial sodium channel single channel kinetics. *The Journal of Biological Chemistry*, **1997**; 272:14037–14040
44. **Kunzelmann K, Kiser GL, Schreiber R, Riordan JR.** Inhibition of epithelial Na⁺ currents by intracellular domains of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Federation of European Biochemical Societies*, **1997**; 400:341-344.
45. **Deachapunya C, O'Grady SM.** Regulation of chloride secretion across porcine endometrial epithelial cells by prostaglandin E2. *Journal of Physiology*, **1998**; 508:31—47.
46. **Chan LN, Wang XF, Tsang LL, Liu CQ, Chan HC.** Suppression of CFTR-mediated Cl(-) secretion by enhanced expression of epithelial Na(+) channels in mouse endometrial epithelium. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **2000**; 276:40–44.
47. **Pier GB, Grout M, Zaidi TS.** Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator is an epithelial cell receptor for clearance of *Pseudomonas aeruginosa* from the lung. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **1997**; 94:12088-12093.
48. **Zaidi TS, Lyczak J, Preston M, Pier GB.** Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-mediated corneal epithelial cell ingestion of *Pseudomonas aeruginosa* is a key component in the pathogenesis of experimental murine keratitis. *Infection and Immunity*, **1999**; 67:1481–1492
49. **Chroneos ZC, Wert SE, Livingston JL, Hassett DJ, Whitsett JA.** Role of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in pulmonary clearance of *Pseudomonas aeruginosa* in vivo. *The Journal of Immunology*, **2000**; 165:3941–3950
50. **Goldberg JB, Pier GB.** The role of the CFTR in susceptibility to *Pseudomonas aeruginosa* infections in cystic fibrosis. *Trends in Microbiology*, **2000**; 8:514-520.

51. **Pier GB.** Role of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in innate immunity to *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **2000**; 97:8822-8828.
52. **Gabriel SE, Brigman KN, Koller BH, Boucher RC, Stutts MJ.** Cystic fibrosis heterozygote resistance to cholera toxin in the cystic fibrosis mouse model. *Science*, **1994**; 266:107-109.
53. **Gerçeker AA, Zaidi T, Marks P, Golan DE, Pier GB.** Impact of heterogeneity within cultured cells on bacterial invasion: analysis of *Pseudomonas aeruginosa* and *Salmonella enterica* serovar typhi entry into MDCK cells by using a green fluorescent protein-labelled cystic fibrosis transmembrane conductance regulator receptor. *Infection and Immunity*, **2000**; 68:861–870.
54. **Cakmak H, Taylor HS.** Implantation failure: molecular mechanisms and clinical treatment. *Human Reproduction*, **2011**; 17:242-253
55. **Achache H, Revel A.** Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Human Reproduction*, **2006**; 12:731-746.
56. **Sharara FI1, Scott RT Jr, Marut EL, Queenan JT Jr.** In-vitro fertilization outcome in women with hydrosalpinx. *Human Reproduction*, **1996**; 11:526-530.
57. **Kodaman PH, Arici A, Seli E.** Evidence-based diagnosis and management of tubal factor infertility. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, **2004**; 16:221-229.
58. **Şenyuva İ, Taner CE, Camuzcuoğlu A, Üstünay E, Derin G.** Histerosalpingografilerinde Tubal Faktör Saptanan 100 İnfertil Hastanın Laparoskopi Sonuçları. *Nobel Medicus*, **2007**; 3:20-23
59. **Mol BW, Collins JA, Burrows EA, van der Veen F, Bossuyt PM.** Comparison of hysterosalpingography and laparoscopy in predicting fertility outcome. *Human Reproduction*, **1999**; 14:1237-1242.
60. **Poncelet C, Cornelis F, Tepper M, Sauce E, Magan N, Wolf JP, Ziol M.** Expression of E- and N-cadherin and CD44 in endometrium and hydrosalpinges from infertile women. *Fertility and Sterility*, **2010**; 94:2909-2912.
61. **Thomas K, Thomson AJ, Wood SJ, Kingsland CR, Vince G, Lewis-Jones DI.** Endometrial integrin expression in women undergoing IVF and ICSI: a comparison of the two groups and fertile controls. *Human Reproduction*, **2003**; 18:364-369.
62. **Zhong Y, Li J, Wu H, Ying Y, Liu Y, Zhou C, Xu Y, Shen X, Qi Q.** Surgical treatment for hydrosalpinx increases the expression of integrin $\alpha\beta 3$ in the endometrium during the implantation window. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **2012**; 4:415-418.
63. **Guedes Neto Ede P, Edelweiss MI, de Moraes GS, Cristovam Rdo A, Savaris RF.** The influence of hydrosalpinx on endometrial elafin expression. *Fertility and Sterility*, **2011**; 95:2673-2675.
64. **Silva AL, Fuhrich DG, Carson DD1, Engel BJ, Savaris RF.** MUC1 expression in fallopian tubes of women with hydrosalpinx. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **2014**; 180:106–110.
65. **Seli E, Kayisli UA, Cakmak H, Bukulmez O, Bildirici I, Guzeloglu-Kayisli O, Arici A.** Removal of hydrosalpinges increases endometrial leukemia inhibitory factor (LIF) expression at the time of the implantation window. *Human Reproduction*, **2005**; 20:3012-3017.
66. **Ajonuma LC, Ng EH, Chow PH, Hung CY, Tsang LL, Cheung AN, Brito-Jones C, Lok IH, J Haines C, Chan HC.** Increased cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) expression in the human hydrosalpinx. *Human Reproduction*, **2005**; 20:1228-1234.

67. **Ajonuma LC, Ng EH, Chan LN, Chow PH, Kung LS, Cheung AN, Ho LS, Briton-Jones C, Lok IH, Haines CJ, Chan HC.** Ultrastructural characterization of whole hydrosalpinx from infertile Chinese women. *Cell Biology International*, **2005**; 29:849-856
68. **Foroglou C, Manthos A, Kyparissi M, Bontis I, Katsaros I, Mantalenakis S.** Electron microscopic study of the oviduct epithelium of the rabbit: normal structure and modifications in 4 weeks experimental hydrosalpinx. *Bull Assoc Anat (Nancy)*, **1982**; 66:225-39.
69. **Otubu JA1, Winston RM, Wineman M, Ryder T.** Morphology of human and experimental hydrosalpinges: a comparative study. *African Journal of Medicine and Medical Sciences*, **1987**; 16:79-88.



ÖZGEÇMİŞ

Tuğçe SAPMAZ 1990’da Adana’da doğdu. İlköğretim ve lise eğitimini Adana’da tamamladı. 2013’te Ege Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Biyomühendislik Bölümü’nden mezun oldu. Mezuniyetini takiben 2014 yılında Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı’nda yüksek lisans eğitimine başladı. 2016 yılında Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi kadrosuna atandı. Arş.Gör. Tuğçe SAPMAZ hala aynı anabilim dalında görevini sürdürmektedir.

