



T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN SAğLIK
UYGULAMA ve ARAŞTIRMA MERKEZİ

KADIN HASTALIKLARI ve DOğUM ANABİLİM DALI

ENDOMETRİOZİSLİ ANNELER VE KIZLARINDA GALECTİN-3
SEVİYELERİNİN HASTALIK GELİŞİMİNDE BİYOBELİRTEÇ OLARAK
DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Belda Tuğba ÇETİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
2025



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN EĞİTİM
VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM
DALI**

**ENDOMETRİOZİSLİ ANNELER VE KIZLARINDA
GALECTİN-3 SEVİYELERİNİN HASTALIK
GELİŞİMİNDE BİYOBELİRTEÇ OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Belda Tuğba ÇETİN

Tez DanıŐmanı: Doç. Dr. Ayşegül BESTEL

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

TEMMUZ/2025

İTHAF



“Canım annem ve canım babama ithaf ediyorum.”

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, cerrahi deneyimleri ile becerilerimi bana kazandıran eğitimim için çaba gösteren ve üzerimde çok emeği olan her biri ile severek çalıştığım değerli hocalarım, uzman abi ve ablalarım, kıdemlilerime,

Tezimin hazırlanmasında hiçbir yardım ve desteğini esirgemeyen vizyonu ve rehberliğiyle her zaman arkamızda olduğunu hissettiğim çok değerli tez danışmanım Doç. Dr. Ayşegül Bestel'e

Tezimi kısa sürede hazırlamamda ve her konuda yardımcı olan Dr. İsmail Dağ'a, Asistanlık sürecini birlikte geçirdiğimiz, acı tatlı her anımda yanımda olan en zor süreçleri birlikte atlattığımız, verdikleri destek ve güvenle yaşam boyu dostluklar edindiğim sevgili asistan arkadaşlarım Dr. Büşra Ünal, Dr. Duygu Nur Çetinkaya Oral, Dr. Zeynep Varol ve Dr. Rümeyssa Nur Kaban'a,

Omuz omuza çalışırken keyif aldığım, beraber öğrenip geliştirdiğimiz canım eşkıdemlerime, öğrenmek kadar öğretmenin de ne kadar keyifli olduğunu bana gösteren tüm zorluklara rağmen keyifli bir çalışma ortamı oluşturan her biriyle gece gündüz severek çalıştığım asistan arkadaşlarıma,

Çalıştığım süre boyunca bilgi, tecrübe ve özverili yardımları ile bana destek olan yoğun iş temposunda uyum içinde keyifle çalıştığımız ekip arkadaşlarımız tüm ebe, hemşire ve sağlık personeline,

Fakülteden beri hiç ayrılmadığım uzak mesafelere rağmen sırsırtta verdiğimiz beni her konuda destekleyen ve ileri taşıyan ömürlük arkadaşlarım Dr. Merve Erdoğan, Dr. Sema Geldi, Dr. Zeynep Gürbüz, Dr. Rabia Kılınç, Dr. Tuğçe Dağ ve yine fakülteden asistanlığa dipdibe olduğum Dr. Büşra Ünal'a,

Hayatımın her aşamasında koşulsuz sevgi ve desteklerini hissettiğim canım ailem, benim hayatımı kolaylaştırmak için her zaman kendinden ödün veren, adını yansıtan canım annem Melek Çetin ve kızı olduğum için bana bu kadar şanslı hissettiren canım babam Sebahattin Çetin'e,

Her nazımı çeken sabırla ve anlayışla yanımda olan hem anne hem arkadaş ablalarım Sibel Turan, Esra Bulut ve Berna Karakaş'a, her başım sıkıştığında desteklerini arkamda hissettiğim canım abilerime ve farkında olmasalar da dünyaya geldiklerinden beri tüm stresimi yok eden ve hep yüzümü güldüren biricik yeğenlerime,

Zorluklarla karşılaştığım, karamsarlığa kapıldığım zamanlarda sevgisi ve desteğiyle kendime inanmamı sağlayan, beni benden iyi tanıyan ve yanımda olmak için her türlü fedakarlığı yapan, hayatımı güzelleştiren, yüzümü güldüren ve güzel günlere inancımı sağlayan canım eşim Oğuzhan Turan'a sonsuz teşekkür ederim.



Belda Tuğba ÇETİN

İÇİNDEKİLER

İTHAF.....	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xiii
ÖZET	xiv
ASSESSMENT OF GALECTİN-3 LEVELS AS A BİOMARKER FOR DİSEASE DEVELOPMENT İN MOTHERS WİTH ENDOMETRİOSİS AND THEİR DAUGHTERS	xv
ABSTRACT	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ENDOMETRİOZİS	3
2.1.1. Tanımı ve Tarihçesi	3
2.1.2. Epidemiyoloji ve Klinik önemi	4
2.1.3. Patogenez.....	5
2.1.3.1. Retrograd menstruasyon ve implantasyon teorisi.....	6
2.1.3.2. Kölomik epital metaplazisi teorisi.....	6
2.1.3.3. Vasküler ve lenfatik yayılım teorisi.....	6
2.1.3.4. İndüksiyon teorisi	8
2.1.3.5. Embriyonik müllerian kalıntı teorisi.....	8
2.1.3.6. Endometriotik hastalık teorisi.....	10
2.1.3.7. Genetik/epigenetik teori.....	11
2.1.4. Etiyoloji	12
2.1.4.1. Genetik ve ailesel yatkınlık.....	12
2.1.4.2. İmmunoloji	13
2.1.4.2.a Doğuştan Gelen Bağışıklık Sistemi.....	13
2.1.4.2.b Edinsel Bağışıklık Sistemi.....	13
2.1.4.2.c Sitokinler ve İmmün Yanıtın Düzenlenmesi.....	13
2.1.4.3. Moleküler mekanizmalar	14
2.1.4.4. Östrojen, Prostaglandin ve Progesteronun Endometriozis Üzerine Etkisi ..	17
2.1.5. Semptom ve bulgular	19
2.1.5.1. Kronik Pelvik Ağrı	19

2.1.5.2. Dismenore	19
2.1.5.3. Kronik Pelvik Ağrı	20
2.1.5.4. Disparoni.....	20
2.1.5.5. Diskezi ve Bağırsak Şikayetleri.....	20
2.1.5.6. Üriner Sistem Semptomları	20
2.1.5.7. Subfertilite ve İnfertilite.....	20
2.1.5.8. Menstrüel Düzensizlikler ve Anormal Kanama.....	20
2.1.5.9. Lokalize Endometriozis ve Nadir Klinik Tablolar	20
2.1.6. Tanı	21
2.1.6.1. Tanısal gecikmenin zorluğu ve paradigim değişimi	21
2.1.6.2. Klinik tanıya yönelik argümanlar ve bileşenleri.....	22
2.1.6.3. Hasta/Aile Öyküsü ve İnfertilite öyküsü	23
2.1.6.3. Fizik muayene.....	23
2.1.6.4. Kombinasyon değerlendirmeleri.....	24
2.1.6.5. Görüntüleme teknikleri	24
2.1.6.6. Biyobelirteçler	27
2.1.6.7. Laparoskopi	29
2.1.7. Sınıflandırma	30
2.1.8. Tedavi	32
2.1. GALECTİN-3	34
2.1.1. Galectin-3'ün Temel Özellikleri ve Moleküler Fonksiyonları	34
2.1.2. Tanıda Kullanımı ve Klinik Biyobelirteç Potansiyeli.....	34
2.1.3. İmmün Sistem ve Bağışıklık Kaçışı	35
2.1.4. Fibrozis, Lezyon Gelişimi ve Progresyonu.....	35
2.1.5. Hormonal Regülasyon ve Progesteron Direnci	36
2.1.6. Klinik Sonuçlar ve Malignite ile İlişkisi.....	36
2.1.7. Sonuç ve Gelecek Perspektifi	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI	37
3.1.1. Değerlendirilen Klinik ve Demografik Özellikler	38
3.1.2. Veri Toplama ve Değerlendirme Süreci	39
3.1.3. Katılımcı Seçim Kriterleri	39
3.1.3.1. Dahil Edilme Kriterleri	39
3.1.3.2. Dışlama Kriterleri	40
3.1.4. Örneklem Büyüklüğü.....	40
3.1.5. İstatistiksel Analiz	40
4. BULGULAR.....	42

4.1. HASTA POPÜLASYONU.....	42
4.2. TEMEL TANIMLAYICI ÖZELLİKLER.....	43
4.3. GRUPLAR ARASINDA DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	50
4.4. SERUM GALECTİN-3 SEVİYELERİNİN GRUPLAR ARASINDA KARŞILAŞTIRILMASI.....	52
4.5. ENDOMETRİOZİS TANILI KADINLAR (ANNELER) VE BİYOLOJİK KIZLARININ GALECTİN-3 SEVİYELERİNİN KORELASYON ANALİZİ	55
4.6. ENDOMETRİOZİS TANILI KADINLARIN SAĞLIKLI BİYOLOJİK KIZLARI VE SAĞLIKLI KONTROL GRUBUNUN GALECTİN-3 SEVİYELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	55
4.7. SERUM GALECTİN-3 SEVİYELERİNİN AYIRT EDİCİLİĞİNİN ROC ANALİZİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ.....	57
4.8. GALECTİN-3 DÜZEYLERİNİN GRUPLAR ARASI FARKLILIKLARININ VE POTANSİYEL KARIŞTIRICI DEĞİŞKENLERİN ETKİSİNİN KOVARYANS ANALİZİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ.....	59
4.9. ENDOMETRİOZİS TANISI ALMIŞ KADINLARIN GALECTİN-3 DÜZEYLERİNİN KLİNİK DEĞİŞKENLERLE KORELASYONU.....	59
4.10. ÇOKLU DOĞRUSAL REGRESYON ANALİZİ BULGULARI	60
4.11. POST-HOC GÜÇ ANALİZİ	61
5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	70
KAYNAKLAR	71
EKLER	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

TABLÖLAR LİSTESİ

- Tablo 1:** Endometriozis tanısı almış kadınların temel karakteristik özellikleri
- Tablo 2:** Endometriozis tanılı kadınların sağlıklı biyolojik kızlarının temel karakteristik özellikleri
- Tablo 3:** Sağlıklı kontrol grubu kişilerin temel karakteristik özellikleri
- Tablo 4:** Gruplar arasında demografik özelliklerin karşılaştırılması, Sürekli değişkenler
- Tablo 5:** Gruplar arasında demografik özelliklerin karşılaştırılması, Kategorik değişkenler
- Tablo 6:** Serum Galectin seviyelerinin gruplar arası karşılaştırılması
- Tablo 7:** Galectin-3 düzeyleri açısından grupların ikili karşılaştırmaları (Pairwise Comparisons)
- Tablo 8:** Serum Galectin-3 seviyesi için ROC analiz özeti

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Hasta akış şeması

Şekil 2: Serum Galectin seviyelerinin gruplar arası karşılaştırılması

Şekil 3: Endometriozisli annelerin sağlıklı kızları ile sağlıklı kontrol grubunun Galectin-3 düzeylerinin dağılımını gösteren boxplot grafiği.

Şekil 4: Galectin-3 düzeylerinin endometriozisli anneleri sağlıklı kontrol bireylerinden ayırt etmedeki değeri



SİMGELER VE KISALTMALAR

C/S	: Sezeryan
DİE	: Derin infiltratif formunda
Gal-3	: Galectin-3
GnRH	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
KOK	: Kombine oral kontraseptifler
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NSAİİ	: Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar
rASRM	: Revised American Society for Reproductive Medicine
TAH+BSO	: Total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi
TLH+BSO	: Total laparoskopik histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi
TVUS	: Trans vajinal ultrasonografi
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut kitle indeksi

ENDOMETRİOZİSLİ ANNELER VE KIZLARINDA GALECTİN-3 SEVİYELERİNİN HASTALIK GELİŞİMİNDE BİYOBELİRTEÇ OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, endometriozisli anneler ile biyolojik kızlarında serum Galectin-3 düzeylerini karşılaştırarak, Galectin-3'ün endometriozis gelişiminde biyobelirteç olarak potansiyel rolünü değerlendirmektir. Ayrıca Galectin-3 düzeylerinin genetik yatkınlık ve hastalık progresyonu ile ilişkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, endometriozis tanısı almış kadınlar, bu kadınların sağlıklı biyolojik kızları ve sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Katılımcıların demografik ve klinik verileri kaydedilmiş, serum Galectin-3 düzeyleri ELISA yöntemiyle ölçülmüştür. Gruplar arası karşılaştırmalarda uygun parametrik ve nonparametrik testler, korelasyon ve çoklu regresyon analizleri, ROC eğrisi ve kovaryans analizi (ANCOVA) kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Serum Galectin-3 düzeyleri, endometriozisli anneler ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($p > 0,05$). ROC analizinde Galectin-3'ün ayırt ediciliği zayıf bulunmuş, optimum cut-off değeri 8,57 ng/ml, duyarlılık %76,2 ve özgüllük %60 olarak saptanmıştır. Galectin-3 ile vücut kitle indeksi arasında anlamlı negatif korelasyon izlenmiş, çoklu regresyon analizinde VKİ'nin bağımsız negatif etkisi doğrulanmıştır. Anneler ve kızları arasında Galectin-3 düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Sonuç: Çalışmamızda Galectin-3 düzeylerinin endometriozis tanısında tek başına yüksek ayırt edicilik sunmadığı, ancak genetik yatkınlık ve metabolik faktörlerden etkilenebileceği gösterilmiştir. Galectin-3'ün klinik uygulamada yardımcı bir biyobelirteç olabilmesi için daha geniş örneklemler, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Endometriozis, Galectin-3, Genetik yatkınlık

ASSESSMENT OF GALECTIN-3 LEVELS AS A BIOMARKER FOR DISEASE DEVELOPMENT IN MOTHERS WITH ENDOMETRIOSIS AND THEIR DAUGHTERS

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to compare serum Galectin-3 levels between women with endometriosis and their biological daughters, and to evaluate the potential role of Galectin-3 as a biomarker in the development of endometriosis. In addition, the relationship between Galectin-3 levels, genetic predisposition, and disease progression was investigated.

Materials and Methods: The study included women diagnosed with endometriosis, their healthy biological daughters, and a healthy control group. Demographic and clinical data of the participants were recorded, and serum Galectin-3 levels were measured using the ELISA method. Appropriate parametric and non-parametric tests, correlation and multiple regression analyses, ROC curve, and analysis of covariance (ANCOVA) were used for comparisons between groups. A p-value <0.05 was considered statistically significant.

Results: Serum Galectin-3 levels did not show a statistically significant difference between mothers with endometriosis and the control group ($p>0.05$). In ROC analysis, the discriminative power of Galectin-3 was found to be low, with an optimum cut-off value of 8.57 ng/ml, sensitivity of 76.2%, and specificity of 60%. A significant negative correlation was observed between Galectin-3 and body mass index, and the independent negative effect of BMI was confirmed by multiple regression analysis. No significant correlation was found between Galectin-3 levels of mothers and their daughters.

Conclusion: Our study demonstrated that Galectin-3 levels do not provide high discriminatory power for the diagnosis of endometriosis when used alone; however, Galectin-3 may be affected by genetic predisposition and metabolic factors. Larger, multicenter studies are needed to clarify the utility of Galectin-3 as an auxiliary biomarker in clinical practice.

Key Words: Endometriosis, Galectin-3, genetic predisposition

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endometriozis, endometrial gland ve stromanın uterin kavite dışında, özellikle pelvik periton, overler ve rektovajinal septum gibi bölgelerde bulunması ile karakterize, östrojen bağımlı kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Reprodüktif çağıdaki kadınların yaklaşık %6 ila %10'unu etkilediği bildirilen bu hastalık, genellikle dismenore, disparoni, kronik pelvik ağrı, anormal uterin kanama ve infertilite gibi semptomlarla ortaya çıkar. Klinik değerlendirmelerde, ağrı ve infertilite nedeniyle başvuran kadınlarda hastalığın görülme sıklığı %35 ila %50 arasında değişmektedir (1).

Endometriozisin gelişiminde retrograd menstruasyon, çölemik metaplazi ve immün sistem disfonksiyonu gibi bir dizi mekanizmanın rol oynadığı öne sürülmektedir (2). Bu süreçlerin moleküler düzeyde daha iyi anlaşılması, özellikle hastalığın erken tanısı ve hedefe yönelik tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi açısından büyük önem arz etmektedir. Bu bağlamda Galectin-3(Gal-3), hücre adezyonu, proliferasyonu, apoptoz regülasyonu ve inflamatuvar yanıtların düzenlenmesi gibi görevleri ile öne çıkan bir lektin olarak, endometriozis patofizyolojisi açısından dikkat çekmektedir (3). Gal-3' ün özellikle ektopik endometrial dokularda artmış ekspresyon göstermesi, bu molekülün hastalık gelişimiyle ilişkili olabileceğine işaret etmektedir (4). Ayrıca, Gal-3' ün fibrotik yanıt ve doku invazyonuna katkı sunması, endometriozisin invazif karakteri ile örtüşen bir patogenezi desteklemektedir (5).

Endometriozisin tanısı çoğu zaman cerrahi girişimlere, özellikle laparoskopiye dayandığı için, hastalık genellikle geç evrede tanınmakta ve bu durum tanısal gecikmelere yol açmaktadır. Literatürde semptomların başlamasından tanının konmasına kadar geçen sürenin ortalama 6 ila 7 yıl olduğu ifade edilmiştir. Bu gecikme, hem bireysel hem de sağlık sistemi düzeyinde ciddi sonuçlar doğurur (6). Bu gecikme, yalnızca bireysel yaşam kalitesinde ciddi kayıplara yol açmakla kalmamakta, aynı zamanda sağlık sistemine yansıyan maliyetleri de artırmaktadır. Endometriozis, gerek medikal gerekse cerrahi müdahaleleri kapsayan uzun süreli tedavi gereksinimi nedeniyle, sağlık politikaları açısından da önemli yük oluşturmaktadır. Endometriozis, yaşam kalitesini belirgin şekilde düşüren semptomlarının yanı sıra, tedaviye yönelik medikal ve cerrahi uygulamalarla önemli bir sağlık harcaması kalemi haline gelmiştir.

Hastalığın taşıdığı bu klinik ve ekonomik yük, tanıda daha erken ve non-invaziv yöntemlerin geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, hastalığın kökenine dair moleküler ve hücresel düzeyde önemli veriler sağlamış; böylece hem tanı koyma sürecini kolaylaştırabilecek biyobelirteçlerin araştırılması hem de yeni tedavi hedeflerinin tanımlanması açısından umut verici bir zemin oluşturmuştur (7). Bu bağlamda, endometriozisin patogenezinin ilişkin bilgilerin güncellenmesi, hastalığın daha etkili bir şekilde yönetilebilmesine katkı sağlayacaktır.

Endometriozis tanısındaki zorluklar ve non-invaziv tanı koymadaki eksiklikler göz önüne alındığında bizim çalışmamızın amacı Gal-3'ün endometriozisli kadınlarda sağlıklı kadınlara göre farklılık gösterip göstermediğini ve bu düzeylerin endometriozisin tanı ve patogenezinde potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırılmasıdır. Buna ek olarak, endometriozis tanısı almış kadınların 18 ve 30 yaş arasındaki sağlıklı kızlarında ölçülen Gal-3 düzeyleri ile hem endometriozisli hastalar hem de sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırılması yoluyla, bu bireylerin hastalığa genetik yatkınlık taşıyıp taşımadıkları ve Gal-3'ün ileri dönemde endometriozis gelişimini öngörmeye kullanılabilir bir biyobelirteç olup olmayacağı değerlendirilecektir. Bu çalışma ile Gal-3 düzeylerinin genetik yatkınlık, inflamasyon ve endometriozis gelişimiyle ilişkisi araştırılarak mevcut bulgulara yeni veriler eklenmesi ve endometriozisin non-invaziv erken tansına yönelik literatüre özgün bir katkı sağlaması hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ENDOMETRİOZİS

2.1.1. Tanımı ve Tarihçesi

Endometriozis, endometrial gland ve stromanın normalde bulunmaları gereken endometrial kavite dışında, ektopik yerleşim göstermesiyle tanımlanan, kronik seyirli, inflamatuvar ve östrojen bağımlı bir hastalıktır. Ektopik endometrial odaklar en sık olarak overler, pelvik periton, Douglas boşluğu, uterosakral ligamentler ve rektovajinal septum gibi pelvik kompartmanda lokalize olmakla birlikte, nadiren pelvik dışı bölgelerde de saptanabilmektedir. Hastalık, özellikle üreme çağındaki kadınlarda görülmekte olup, semptomatik olgularda en yaygın klinik bulgular arasında dismenore, kronik pelvik ağrı, disparoni ve infertilite yer almaktadır. Bu semptomlar, endometriozisin yalnızca jinekolojik bir sorun olmanın ötesinde, hastaların yaşam kalitesini belirgin düzeyde etkileyen sistemik bir hastalık olarak ele alınması gerektiğini göstermektedir (8). Ayrıca endometriozisli bireylerde gastrointestinal ve üriner sistem yakınmaları da sıklıkla bildirilmekte, bu durum hastalığın klinik heterojenitesini daha da artırmaktadır. Bu yönüyle endometriozis hem tanı hem de tedavi sürecinde multidisipliner bir yaklaşım gerektiren kompleks bir hastalık tablosu çizmektedir.

Endometriozis, tarihsel olarak ilk kez 19. yüzyılın sonlarında tanımlanmış olup, hastalığın patogenezinine ilişkin bilimsel açıklamalar ise 20. yüzyılın başlarında şekillenmeye başlamıştır. Özellikle 1920'li yıllarda John A. Sampson tarafından ortaya atılan retrograd menstruasyon teorisi, endometriozis patogenezinin anlaşılmasında önemli bir dönüm noktası olmuştur. Bu teoriye göre, menstrual endometriumun tüpler aracılığıyla pelvik boşluğa geri akması ve burada implantasyon göstererek proliferatif odaklar oluşturması hastalığın temel mekanizması olarak kabul edilmiştir (9). Ancak ilerleyen yıllarda bu görüş tek başına yeterli bulunmamış; immünolojik, genetik ve epigenetik faktörlerin de hastalığın gelişiminde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Günümüzde endometriozis, tanıdan tedaviye, patofizyolojiden hastalık yönetimine kadar

pek çok yönüyle multidisipliner bir yaklaşımı gerektiren, kompleks bir jinekolojik patoloji olarak değerlendirilmektedir.

2.1.2. Epidemiyoloji ve Klinik önemi

Endometriozisin dünya genelinde reproduktif çağıdaki kadınlarda prevalansı hakkında literatürde belirsizlik mevcuttur. Bu belirsizliğin nedenleri arasında hastaların asemptomatik olması, semptomatik olanların spesifik olmayan bulgular göstermesi ve en önemlisi ise kesin tanının genellikle cerrahi müdahale gerektirmesi bulunmaktadır. Mevcut yayınlar ışığında bu oran %2 ile %10 arasında değişmektedir (1,10,11). Ağrı ve infertilite nedeniyle başvuran kadınlarda bu oran %35-50'ye kadar çıkabilmektedir. Hastalığın kronik doğası ve tanısız gecikmeler, bireylerin yaşam kalitesi üzerinde ciddi olumsuz etkiler yaratmakta, aynı zamanda sağlık sistemleri üzerinde ekonomik yük oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalar, endometriozisin tanısında ortalama 6-7 yıllık bir gecikmenin söz konusu olduğunu göstermektedir (12). Endometriozis, bireylerin günlük yaşam kalitesini olumsuz etkileyen kronik ve ağrılı bir hastalıktır. Yaşam kalitesinde azalma, iş gücü kaybı ve artan tedavi maliyetleri, bu hastalığın bireysel ve toplumsal önemini ortaya koymaktadır (13).

Türkiye'de yapılan bir çalışmada, 18-50 yaş arası 15.673 kadının verileri analiz edilmiş ve katılımcıların %18,3' ünün endometriozis tanısı aldığı bildirilmiştir. Bu oran, Türkiye'deki üreme çağındaki kadınlar arasında endometriozisin yaygınlığını göstermektedir. Endometriozis tanısı alan katılımcılar, tanısı olmayanlara kıyasla daha yüksek oranlarda üriner (%54,2), nörolojik (%84,5) ve gastrointestinal (%89,9) bozukluklar bildirmiştir. Ayrıca, endometriozisi olan katılımcıların %80,1'i sürekli yorgunluk yaşadığını belirtmiş, %21,2' si hastalıklarına bağlı olarak sosyal olarak izole hissettiğini ifade etmiştir. Endometriozisli katılımcıların %63,2' si çevrelerindeki insanların ağrılarına veya semptomlarına inanmadığını belirtmiş, %77,9' u ise tedavi maliyetleri nedeniyle finansal zorluk yaşadığını bildirmiştir. Katılımcıların %46,0' ı özel ilişkilerinde sorun yaşadığını, %28,3' ü iş veya okul yaşamında güçlük çektiğini ve %7,4' ü hastalığa bağlı semptomlar nedeniyle derslere veya işe devam edemediğini ifade etmiştir (14). Bu bulgular, endometriozisin bireylerin fiziksel sağlığı kadar psikososyal yaşamlarını da derinden etkilediğini ve hastalığın toplumda yeterince tanınmadığını göstermektedir. Bu çalışma literatürde bulunan en güncel ve en kapsamlı çalışmadır.

Endometriozis prevalansı ile ilgili resmi kurumlardan açıklanan veya yayınlanan bir veri bulunmamaktadır. Günümüzde Türkiye genelinde endometriozisin prevalansını doğru belirlemek için çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Endometriozis, kadınların yaşam kalitesini düşürmekte, iş gücü kaybına ve sosyal izolasyona yol açmaktadır. Bu nedenle, sağlık hizmeti sunucuları, halk sağlığı profesyonelleri ve hastaları bilgilendirecek rehberlerin oluşturulması gerekmektedir. Toplumlar ve kamu sağlık otoriteleri, bu halk sağlığı sorununu çözmek için birlikte çalışmalıdır.

2.1.3. Patogenez

Endometriozisin etiyolojisini açıklamak üzere birçok teori öne sürülmüş olmakla birlikte, bu teorilerden hiçbiri tüm olguları tek başına açıklayamaz; her bir teori hastalığın belirli yönlerini aydınlatmada katkı sağlamaktadır. Mevcut veriler, endometriozisin nedeninin çok faktörlü olduğunu ve öne sürülen çeşitli mekanizmaların birlikte rol oynadığını düşündürmektedir. Endometriozisin etiyopatogenezi konusunda bütüncül ve kesin kabul görmüş bir açıklama henüz ortaya konulamamıştır. Bu nedenle, hastalığın ortaya çıkışını açıklamaya yönelik olarak literatürde farklı patogenez teorileri geliştirilmiştir. Söz konusu teoriler genel hatlarıyla, lezyonların uterin endometriyumdan türediğini savunanlar ile uterin olmayan kaynaklardan geliştiğini öne sürenler şeklinde iki ana grupta toplanmaktadır. Her iki teori grubunda da çevresel maruziyetler, genetik yatkınlıklar ve biyolojik duyarlılıklar gibi çeşitli tetikleyici unsurların rol oynayabileceği öne sürülmekte olup, bu faktörlerin hastalık gelişimindeki etkilerine dair kanıtlar giderek artmakla birlikte, kesin nedensel ilişkilerin kurulması açısından mevcut veriler halen sınırlıdır.

2.1.3.1. Retrograd menstruasyon ve implantasyon teorisi: Ektopik endometrial hücrelerin varlığını açıklamaya yönelik en yaygın kabul gören teori olan retrograd menstruasyon teorisidir. Teorinin temelini oluşturan ana tema, peritoneal endometriozisin, menstrüel kanla taşınan endometriyal doku parçacıklarının peritoneal boşluğa yayılması ve burada implantasyon yoluyla büyümesidir. Sampson'ın bu teoriyi detaylıca anlattığı makalesinde, peritoneal endometriozisin kökenine ilişkin menstrüel yayılma (implantasyon) teorisini desteklemek için kapsamlı gözlemler ve histolojik kanıtlar sunulmaktadır. Özellikle overdeki kistlerin rüptüründen ve uterustan tüpler yoluyla menstrüel kanın retrograd akışından kaynaklanan endometriyal dokunun yayılma mekanizmaları üzerinde durmaktadır. Dokunun canlılığına, peritonun uygunluğuna ve lezyonların dağılımına ilişkin bulguları, o dönemde hakim olan kölomik epitel metaplazisi teorisine karşı güçlü bir alternatif sunmaktadır. Bu çalışma modern jinekolojide endometriozis etiyojisine ilişkin anlayışımızın temelini oluşturan önemli bir erken çalışmadır (9).

2.1.3.2. Kölomik epital metaplazisi teorisi: 1942 yılında Gruenwald tarafından ileri sürülen kölomik metaplazi kuramı, peritoneal seroza ve benzeri yapıları oluşturan kölomik epitelin embriyolojik olarak Müller kanallarıyla ortak bir kökene sahip olduğunu belirtir. Bu bağlamda, söz konusu hücrelerin metaplastik değişim yoluyla endometrial benzeri dokuya dönüşerek endometriozis odaklarına neden olabileceği öne sürülmektedir. Böylece, retrograd menstruasyonun gerçekleşmesinin mümkün olmadığı durumlarda bile endometriozis gelişimi açıklanabilir hale gelmektedir (15,16).

2.1.3.3. Vasküler ve lenfatik yayılım teorisi: Lenfatik yayılım hipotezi, endometriozisin yalnızca pelvik organlarla sınırlı kalmadığını, sistemik bir hastalık niteliği gösterebileceğini öne süren önemli bir patogenezi kuramıdır. Bu bağlamda, Aoki'nin 1967 yılında yayımladığı klasik çalışmasında, pelvik lenf nodlarında endometriozis odaklarının histopatolojik olarak saptanması, bu hipotezin erken ve doğrudan kanıtlarından biri olmuştur (17). Söz konusu çalışmada, pelvik cerrahi geçirmiş olgularda alınan lenf nodlarının mikroskopik incelemesi sonucunda, endometrial glandüler ve stromal yapıların varlığı gösterilmiş; bu bulgular, endometrial dokunun lenfatik sistem aracılığıyla taşınabileceğini düşündürmüştür. Aoki'nin bu gözlemleri,

özellikle ekstrapelvik yerleşimli ve nüks eğilimi yüksek olgularda, retrograd menstruasyon teorisinin yetersiz kaldığı durumlar için önemli bir açıklama sunmuştur.

Pulmoner endometriozis, endometrial dokunun akciğer parankimi ya da plevral yüzeylerde ektopik yerleşimiyle karakterize nadir bir endometriozis formudur. Bu durumun patogenezi ile ilgili ilk sistematik gözlemlerden biri, Hobbs ve Bortnick tarafından 1940 yılında yayımlanan öncü bir çalışmada sunulmuştur. Yazarlar hem deneysel hayvan modelleri hem de klinik vakalar üzerinden yürüttükleri çalışmada, endometrial dokunun hematojen veya lenfatik yollarla uzak organlara ulaşabileceğini öne sürmüşlerdir. Çalışmada, menstrüel siklusla eş zamanlı gelişen hemoptizi gibi pulmoner semptomlar endometriozis lehine değerlendirilmiş; akciğer dokusunda endometrial benzeri yapıların histolojik olarak gösterilmesi ile tanı doğrulanmıştır. Bu bulgular, endometriozisin yalnızca pelvik bölgede sınırlı kalmayan, sistemik tutulum gösterebilen kronik ve invaziv bir hastalık olabileceği fikrini desteklemiştir. Günümüzde pulmoner endometriozis olgularında saptanan siklik hemoptizi ve torasik ağrı gibi semptomların, bu erken dönem bulgularla tutarlılık göstermesi, söz konusu çalışmanın klinik açıdan halen geçerliliğini koruduğunu göstermektedir (18).

Günümüzde yapılan moleküler ve immünohistokimyasal çalışmalar da lenfanjiyogenez ve immün sistem aracılığıyla endometriozis yayılımına dair bulguları desteklemektedir. Özellikle östropik endometriyumda ve ektopik endometriozis lezyonlarında, lenfanjiyojenik büyüme faktörleri ve bunlara ait reseptörlerin ekspresyon düzeylerinde artış gözlenmiş; bu durum, hem primer lezyonların invazyon kapasitesini hem de lenfatik sistem yoluyla uzak dokulara yayılma potansiyelini artırabileceği yönünde yorumlanmıştır (19). Ayrıca, endometriozisli olgularda özellikle T hücreleri, dendritik hücreler ve plazma hücreleri düzeyindeki azalma gibi bağışıklık hücre popülasyonlarındaki bozulmalar, immün sistemin dökülen endometrial hücreleri etkili biçimde ortadan kaldıramadığını ve bu hücrelerin lenfatik sistem aracılığıyla hayatta kalıp implante olabileceğini düşündürmektedir (20). Bu teorik zemini destekler nitelikte, Beavis ve arkadaşları, gebelik sırasında para-aortik lenf düğümlerinde endometriozis saptadıkları bir vaka sunarak, hastalığın yalnızca bölgesel değil sistemik ve uzak alanlara yayılabilen bir doğaya sahip olduğunu göstermiştir (21). Bu bulgular, endometriozisin patogenezi ile ilgili lenfatik yayılım hipotezini güçlendirmekte ve lenfatik sistemin bu

kronik, tekrarlayıcı hastalığın sürekliliğinde aktif rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır.

2.1.3.4. İndüksiyon teorisi: Endometriozisin patogenezinine dair öne sürülen teorilerden biri olan indüksiyon teorisi, ilk kez Levander ve Normann tarafından 1955 yılında sistematik biçimde tanımlanmıştır. Bu teoriye göre, peritoneal kaviteyi döşeyen mezotelyal hücreler, biyolojik uyarılar aracılığıyla endometrial hücelere benzer bir fenotipe dönüşebilme kapasitesine sahiptir. Retrograd menstruasyon sonucunda pelvik boşluğa ulaşan endometrial dokuların sadece fiziksel yerleşimiyle açıklanamayan olgularda bu teori, alternatif bir mekanizma olarak dikkat çekmektedir. Bu çalışmada peritonun özgün yapısına ve içerdiği hücrel unsurların adaptasyon yetisine işaret edilmiştir. Araştırmacılar, embriyolojik olarak Müller kanalları ile ortak kökene sahip olan koelomik epitelyumun, uygun hormonal ve biyokimyasal ortam sağlandığında endometrial benzeri hücelere farklılaşabileceğini ileri sürmüştür. Özellikle östrojenik uyarının bu dönüşümde belirleyici olabileceği düşünülmektedir. Bu bağlamda, yalnızca hücrelerin taşınarak bir bölgeye yerleşmesi değil, lokal hücrel çevrenin yeniden programlanmasıyla ortaya çıkan metaplastik dönüşüm süreci, endometriozis lezyonlarının oluşumuna zemin hazırlayabilir. İndüksiyon teorisi, özellikle uterus yapısının bulunmadığı ya da retrograd menstruasyonun mümkün olmadığı olgularda (örneğin Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser sendromu veya erkeklerde endometriozis) açıklayıcı bir mekanizma sunar. Ayrıca, bazı olgularda lezyonların periton dışında, vücudun farklı alanlarında da görülmesi, bu teorinin önemini artırmaktadır. Sonuç olarak, indüksiyon teorisi endometriozisin kökenine dair yalnızca mekanik değil, aynı zamanda biyokimyasal ve hücrel mikroçevreye bağlı bir patogenez modeli sunmaktadır. Levander ve Normann'ın öncü niteliğindeki bu çalışması, sonraki yıllarda teorinin moleküler temellerinin araştırılmasına da öncülük etmiştir (22).

2.1.3.5. Embriyonik müllerian kalıntı teorisi: Bir diğer yaklaşım olan embriyonik Müllerian artıklar teorisi ya da literatürdeki adıyla Müllerianosis, embriyogenez sırasında Müller kanallarının migrasyonuna bağlı olarak geride kalan hücrelerin, genellikle birlikte artan östrojen etkisiyle veya östrojen taklitçilerine

maruziyet sonrası endometriozis lezyonlarına dönüşme kapasitesini koruduğunu ileri sürmektedir

William Wood Russell'ın 1899 yılında yayınladığı, endometriozis ve Müllerian kökenli lezyonların patogenezi üzerine erken dönem önemli bir katkı olan makalesinde, bir overde Müllerian kanalın anormal bölümlerinin bulunmasını ve bunların Müllerian kökenli kistlerle ilişkisini incelemiştir. Bu gözlem, endometriozis lezyonlarının embriyolojik kökenine dair erken bir anlayış sunmaktadır. Russell'ın çalışması, Müllerian kanalın gelişimsel anomalilerinin overdeki kistik oluşumlarla nasıl ilişkili olabileceğini göstermiştir (23).

Embriyonik Müllerian kalıntı teorisi özellikle son yıllarda bilimsel çevrelerde artan bir ilgiyle karşılanmaktadır. Güncel olarak bu teoriye göre, fetal gelişim sürecinde Müllerian kanalların farklılaşması ve yerleşimi sırasında meydana gelen anomaliler, uterus dışı ektopik endometrium benzeri hücrelerin oluşmasına zemin hazırlar. Bu hücre kümeleri, doğum sonrasında uzun süre dormant (uyku halinde) kalabilir ve puberte ile birlikte artan östrojenik uyarılara bağlı olarak proliferasyon göstererek endometriozis lezyonlarına dönüşebilir. Signorile ve arkadaşlarının yaptığı otopsi temelli bir çalışmada, 100 kadın fetüsünden 10'unda uterin kavite dışında, Douglas boşluğu, rektovajinal septum, uterin arka duvar ve rektal tüp gibi anatomik lokalizasyonlarda ektopik endometriotik yapıların varlığı histolojik ve immünohistokimyasal olarak gösterilmiştir. Bu yapılar, endometrial gland ve stromayı içermekte olup, östrojen reseptörü, CA-125, CD-10 ve sitokeratin 7 gibi belirteçlerle pozitiflik göstermiştir. Bulgular, bu yapıların morfolojik ve fenotipik olarak endometrium dokusuna benzediğini ve uterin kavite dışında doğumsal olarak bulunduğunu kanıtlamaktadır. Aynı çalışmada, fetal endometriumun immünohistokimyasal paterninin de bu ektopik yapılarinkine benzer olduğu gösterilmiş, bu da hipotezi daha da güçlendirmiştir (24).

Batt ve arkadaşları ise embriyonel Müllerian kalıntılarının endometriozis gelişimindeki olası rolünü destekleyici nitelikte, Müllerian kanallarının migrasyonu ve farklılaşması sırasında oluşabilecek genetik ya da epigenetik düzensizliklerin, ileride lezyon gelişimine neden olabileceğini vurgulamıştır. Özellikle Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser sendromu gibi Müllerian kanal anomalilerinin eşlik ettiği vakalarda endometriozis görülmesi bu teoriyi destekleyen güçlü bir gözlemdir. Ayrıca, doğum öncesi endokrin bozuculara maruziyetin, Müllerian sistemin gelişimini olumsuz

etkileyerek bu tür hücrel yer değiştirmelere zemin hazırlayabileceği düşünölmektedir. Tüm bu veriler ışığında, embriyonik Müllerial kalıntı teorisi, özellikle derin peritoneal endometriozis gibi retrograd menstruasyon teorisinin açıklayamadığı klinik tablolar için daha açıklayıcı bir patogenezi modeli sunmaktadır (25).

2.1.3.6. Endometriotik hastalık teorisi: Bu teori endometriozis lezyonlarının yalnızca retrograd menstruasyon veya metaplazi gibi klasik mekanizmalarla açıklanamayacağını savunarak, bu hastalığın belirli genetik ve çevresel faktörlerle evrilen, daha kompleks bir yapıda olduğunu öne sürmektedir. Teoriye göre, retrograd menstruasyon yoluyla pelvise ulaşan endometrial hücreler çoğu kadında immün sistem tarafından elimine edilirken, bazı kadınlarda bu hücreler peritoneal sıvının mikroçevresel özelliklerinden, bağışıklık yanıtının zayıflığından veya hücrel düzeydeki genetik/epigenetik değişikliklerden etkilenerek proliferatif özellikler kazanabilir (26).

Endometriozisin patogeneziinde peritoneal sıvının rolü ele alınarak, "Endometriotik Hastalık Teorisi" ilk kez literatüre 1998 yılında kazandırılmıştır. Yazarlar, peritoneal sıvının mikroçevresinin, özellikle yüzeysel endometrial implantların düzenlenmesinde önemli olduğunu ve derin endometriozis ile kistik over endometriozisinin ise kan ve over içi faktörlerden etkilendiğini belirtmişlerdir. Makale, endometriozisin farklı formlarının, lokal endokrin çevre ve bağışıklık faktörleriyle ilişkili olarak gelişebileceğini öne sürmüşlerdir (27).

Koninckx ve arkadaşları tarafından 1998 yılında ortaya konan bu yaklaşımda, peritoneal sıvı yalnızca endometrial hücrelerin implantasyonunu kolaylaştıran bir ortam değil, aynı zamanda bu hücrelerin davranışlarını belirleyici bir mikroçevre olarak değerlendirilmektedir. Bu çerçevede, yüzeysel lezyonlar normal immünolojik kontrol mekanizmalarıyla spontan olarak gerileyebilirken, genetik mutasyonlar veya epigenetik değişiklikler sonucu kontrolsüz proliferasyon özelliği kazanan hücreler daha invaziv formlar olan derin infiltratif endometriozis ya da endometrioma gibi klinik tablolara evrilebilir. Bu yeni yaklaşım, endometriozisi yalnızca bir "implantasyon hastalığı" olarak değerlendiren klasik Sampson hipotezinden farklı olarak, hastalığın ilerleyici formunu bir "iyi huylu tümör benzeri süreç" şeklinde ele alır. Teoride, endometriozisli hücrelerin peritoneal sıvı içindeki bağışıklık faktörlerinden kaçabilmesi ve bu kaçışın genetik veya

epigenetik değişimlerle desteklenmesi durumunda, daha agresif ve semptomatik lezyonların gelişebileceği öne sürülmektedir (27).

Sonuç olarak, Endometriotik Hastalık Teorisi, klasik teorilerin açıklamakta yetersiz kaldığı pek çok bulguyu bütüncül biçimde değerlendirmekte ve özellikle tedaviye dirençli, nüks eden ya da agresif seyreden endometriozis olgularının patogenezi anlamada günümüzde önemli bir paradigma olarak öne çıkmaktadır. Genetik olayların endometriozis gelişimindeki rolünü vurgulayan erken bir hipotez olup, şu anki genetik/epigenetik teorisinin temelini oluşturmaktadır.

2.1.3.7. Genetik/epigenetik teori: Endometriozisin etiyopatogenezi halen tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, son yıllarda moleküler düzeyde yapılan çalışmalar, genetik ve epigenetik mekanizmaların hastalığın gelişiminde belirleyici rol oynayabileceğini ortaya koymuştur. Genetik/epigenetik teoriye göre, endometriotik lezyonların bazıları, yalnızca retrograd menstruasyon gibi mekanik süreçlerle değil, aynı zamanda hücresel düzeyde meydana gelen kalıcı değişikliklerle de açıklanabilir. Bu teori, hem hastalığın bireyler arası heterojenitesini hem de tedaviye yanıtındaki farklılıkları açıklama potansiyeline sahiptir. Klemmt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, endometriozisli kadınlardan elde edilen stromal hücrelerde, endometrial hücrelere kıyasla proliferasyon kapasitesinin azaldığı ve bu hücrelerin farklı gen ekspresyon profillerine sahip olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, hastalığa neden olan hücresel değişikliklerin yalnızca çevresel değil, aynı zamanda epigenetik temelli olabileceğine işaret etmektedir. Özellikle HOXA10 ve PGR gibi implantasyonla ilişkili genlerdeki ekspresyon bozuklukları, hücrelerin endometrial diferansiyasyon yeteneğini etkileyerek lezyon gelişimini kolaylaştırabilir (28).

Forte ve arkadaşları ise DNA metilasyonu ve histon modifikasyonlarının endometriozis patofizyolojisindeki önemine dikkat çekmiştir. Çalışmalarında, özellikle gen susturucu rolüyle bilinen DNA metiltransferaz enzimlerinin artmış aktivitesinin, hücre çoğalması ve adezyonunu düzenleyen genlerin ekspresyonunu etkileyerek hastalığın ilerleyişine katkıda bulunabileceği belirtilmiştir. Bu bulgular, endometriozisli

bireylerde görülen kronik inflamasyonun, genetik mutasyonlar kadar epigenetik modifikasyonlar yoluyla da sürdürülebileceğini ortaya koymaktadır (29).

Benzer şekilde, Sanchez ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada da endometriozisli kadınların endometrial dokularında genetik stabiliteyi etkileyebilecek düzeyde oksidatif stres ve sitokin regülasyonu bozuklukları saptanmıştır. Bu durum, hastalığın yalnızca hormonal bir bozukluk olmadığını, aynı zamanda hücresel stres yanıtlarının da patogeneizde rol aldığını göstermektedir (30).

Sonuç olarak, genetik/epigenetik teori, endometriozis olgularında görülen klinik ve moleküler çeşitliliği açıklamakta güçlü bir teorik zemin sunmaktadır. Epigenetik değişikliklerin tersine çevrilebilir yapısı, bu alanı aynı zamanda gelecek nesil tanı ve tedavi stratejileri için umut vadeden bir hedef haline getirmektedir.

2.1.4. Etiyoloji

Endometriozisin etyolojisi karmaşık ve çok faktörlüdür; kesin nedeni hâlâ tam olarak bilinmemektedir. Genetik, hormonal, bağışıklık, çevresel ve epigenetik faktörlerin bir araya gelmesiyle hastalık gelişir.

2.1.4.1. Genetik ve ailesel yatkınlık: Endometriozisin etyolojisinde genetik ve ailesel yatkınlık, son yıllarda yapılan büyük ölçekli ve güvenilir çalışmalarla güçlü şekilde desteklenmektedir. Genetik faktörler, endometriozis riskinin yaklaşık yarısını oluşturmakta ve hastalık ailelerde belirgin şekilde kümelenmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, endometriozisli bireylerin birinci derece akrabalarında bu hastalığın 5-7 kat daha sık görüldüğünü bildirmiştir (31). Bu bulgu, ailesel geçiş varsayımını desteklemektedir. Genetik epidemiyoloji alanındaki ilerlemeler, çeşitli genlerin endometriozis riskini arttırabileceğini ortaya koymuştur. Özellikle GWAS (genom çapında ilişkisel çalışma) analizleri, WNT4, VEZT, GREB1, FN1 ve CDKN2B-AS1 gibi genlerdeki varyantların endometriozis riskini anlamlı derecede arttırdığını göstermiştir (32,33). Yapılan çalışmalarda tüm ekzom dizi analizleri, potansiyel yüksek riskli genetik varyantları ortaya çıkarmış; bu geni taşıyan bireylerde hastalığın başlama yaşının daha erken, hastalık şiddetinin ise daha ileri olduğuna işaret edilmiştir. Son yıllarda arka arkaya gelen güvenilir genetik çalışmalar, genetik bileşenin endometriozisin temel etiyolojik

faktörü olabileceğini ileri sürmüştür; çevresel ve epigenetik faktörlerin bu genetik yatkınlığın üzerine eklenildiğini savunmuştur (34). Aynı şekilde 2000 yılı sonrası yayınlanmış 100'ü aşkın yayını kapsayan bir derlemede, epigenetik düzenleyici mekanizmaların (DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve miRNA ekspresyonları) hastalığın patogenezi üzerindeki belirgin etkisine dikkat çekilmiştir (31).

2.1.4.2. İmmunoloji

2.1.4.2.a Doğuştan Gelen Bağışıklık Sistemi: Endometriozisli bireylerde peritoneal sıvıda nötrofiller, makrofajlar, doğal öldürücü (NK) hücreler ve dendritik hücreler gibi doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinin miktarında ve fonksiyonunda anlamlı değişiklikler gözlenmiştir (35). Nötrofiller, özellikle hastalığın erken dönemlerinde ektopik dokulara infiltre olarak IL-17A ve IL-8 gibi proinflatuar sitokinler salgılayarak inflamasyonu ve anjiyogenezi teşvik eder (36). Makrofajlar, endometriozis hastalarında sayıca artmakta ancak fagositik yetkinlikleri azalmaktadır. Bu hücreler, endometriotik stromal hücrelerin proliferasyonunu ve invazyonunu kolaylaştıracak sitokinler üretir (37). NK hücrelerinin peritoneal sıvıda ve periferik kanda sitotoksik aktivitesinde azalma izlenmiştir. Bu durum, ektopik endometrial hücrelerin immün denetimden kaçmasını kolaylaştırmakta ve hastalığın ilerlemesine olanak sağlamaktadır (35).

2.1.4.2.b Edinsel Bağışıklık Sistemi: T lenfositler, özellikle CD4⁺/CD8⁺ oranında artış ve Th1/Th2 dengesizliği endometriozisli kadınların periton sıvısında saptanmıştır. Th17 hücreleri ve bunların salgıladığı IL-17, endometriotik lezyonların gelişimini ve progresyonunu desteklemektedir. Regülatör T hücreleri (Treg), lokal periton sıvısında artmış olup immünsüpresyon yoluyla ektopik hücrelerin eliminasyonunu engelleyebilir (37). B lenfositler, otoantikor üretimi ve sitokin salınımı aracılığıyla hem lokal inflamasyonu artırmakta hem de otoimmün komponentleri harekete geçirmektedir (36).

2.1.4.2.c Sitokinler ve İmmün Yanıtın Düzenlenmesi: Endometriozis, proinflatuar sitokinlerin (IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-8) ve anjiyojenik faktörlerin (VEGF) artışıyla karakterizedir. Bu moleküller hem bağışıklık hücrelerinin göçünü hem de ektopik hücrelerin tutunmasını ve çoğalmasını kolaylaştırır. TGF- β gibi immünsüpresif

sitokinler ise NK hücre fonksiyonunu baskılayarak immün kaçıışı kolaylaştırmaktadır (38).

2.1.4.2.d Endometriozis ve Otoimmünite: Endometriozis, sistemik ve lokal otoantikörlerin varlığı, Treg artışı ve B hücre aktivasyonu ile otoimmün hastalıklarla benzerlik göstermektedir. Endometriozisin romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus ve multipl skleroz gibi hastalıklarla birlikte görülme olasılığı da artmıştır. Bu bulgular, endometriozisin otoimmüniteyle ilişkili bir hastalık spektrumunda değerlendirilebileceğini düşündürmektedir (39).

Endometriozis, sadece hormonal değil aynı zamanda immünolojik bir hastalıktır. Doğuştan ve edinilmiş bağışıklık sisteminin hücreleri ile bu hücrelerin salgıladığı sitokinlerin fonksiyonlarındaki bozukluklar, ektopik endometrial hücrelerin peritoneal kavitede varlığını sürdürebilmesinde temel rol oynamaktadır. Bu bağlamda, immün sistemi hedefleyen tedavi stratejileri, endometriozis yönetiminde umut verici yaklaşımlar sunmaktadır.

2.1.4.3. Moleküler mekanizmalar: Endometriozis, östrojen bağımlı, kronik inflamatuvar bir hastalık olup; ötopik ve ektopik endometrium dokuları arasında biyokimyasal ve moleküler düzeyde belirgin farklılıklar mevcuttur. Ektopik endometrium, ötopik endometriuma kıyasla artmış prostaglandin, östrojen ve sitokin salınımı göstermekte, bu da hastalığın patogenezinde merkezi bir rol oynamaktadır. Öte yandan, endometriozisli kadınların ötopik endometriyumlarında da implantasyon, hücre sel büyüme, proliferasyon ve inflamasyon süreçlerinde rol alan çeşitli anormallikler tespit edilmiştir; bu değişiklikler hastalığın gelişiminde predispozan bir faktör oluşturmaktadır.

2.1.4.3.a Retrograd menstrüasyon: Endometriozis patogenezini açıklayan en yaygın teorilerden biri olsa da bu olgunun sık görülmesine rağmen neden tüm kadınlarda endometriozis gelişmediği, ancak moleküler ve immünolojik farklılıklarla açıklanabilmektedir. Endometriozisli bireylerin hem ötopik hem de ektopik endometrium dokularında apoptozise karşı belirgin bir direnç olduğu gösterilmiştir. Bu direnç sayesinde, retrograd menstrüasyon ile peritoneal kaviteye ulaşan endometrial hücrelerin canlı kalma ve tutunma olasılıkları artmaktadır. Ayrıca, makrofaj aracılı immün sistem

tarafından bu hücrelerin saptanma oranı da azalır, böylece ektopik implantlar bağışıklık sisteminden kaçarak tutunabilir (40).

2.1.4.3.b Hücresel Mekanizmalar ve Fibrozis: Son yıllarda yapılan çalışmalar, fibrozisin endometriotik lezyonların karakteristik bir özelliği olduğunu, hastalığın semptomlarına (özellikle ağrı ve infertilite) katkı sağladığını ortaya koymuştur. Fibrozis, esas olarak transforming growth factor (TGF)- β , Notch reseptörü, bioaktif sfingolipid sphingosine-1-phosphate (S1P) gibi çeşitli mediyatörlerin etkisiyle gelişmektedir. TGF- β ve S1P, özellikle myofibroblastların aktivasyonu ve ekstrasellüler matriks (ECM) birikiminin artışı ile fibrotik dokunun oluşumunda anahtar rol oynamaktadır. Myofibroblastlar; doku rezident fibroblastlar, epitel ve endotelial hücrelerden köken alan (EMT/EndMT ile), ve kemik iliği kökenli fibroblast benzeri hücreler gibi çeşitli kaynaklardan türeyebilir. Bu hücreler, ECM'nin remodelling ve organizasyonunda ana etkiyi oluşturur (41).

TGF- β başlıca profibrotik sitokin olup fibroblast ve myofibroblastlar üzerinde proliferasyon, migrasyon ve matriks üretimini tetikler. TGF- β sinyal yollarının kronik olarak aktive olması, fibrotik dokunun devamlılığını ve organ disfonksiyonunu beraberinde getirir. S1P ise damar geçirgenliği, inflamatuvar hücrelerin göçü ve myofibroblastların proliferasyonunda görev alır ve TGF- β sinyalleşmesini aktive ederek fibroze katkıda bulunur (42).

2.1.4.3.c Apoptoz ve Otofaji: Hücresel Hayatta Kalım Mekanizmaları: Endometriozisli hücrelerde apoptozis direnci belirgindir. Ektopik endometrium dokusunda bu direnç çok daha yüksektir. Apoptoz regülasyonunda özellikle otofaji önemli bir rol oynamaktadır. Endometriotik hücreler, peritoneal boşlukta karşılaştıkları hipoksi ve besin kısıtlılığında otofaji mekanizmalarını aktive ederek hayatta kalır. Otofaji ve apoptozis arasındaki ince denge, hastalığın progresyonunu belirler. PI3K/AKT/mTOR ve Hipoksi ile ilişkili yollar (HIF) bu süreçlerde anahtar rol oynar. Otofaji, makul düzeyde olduğunda hücresel hasarı azaltıp hayatta kalımı desteklerken, aşırı otofaji hücre ölümüne neden olabilir. Endometriozisli hücreler, çevresel stresörlere uyum sağlamak için otofajiyi aktive edip apoptozdan kaçarak ektopik bölgelerde proliferasyon göstermektedir (43).

2.1.4.3.d Hücre Siklusu, EMT ve Sitokinler: Hastalığın ilerlemesinde epitelyal-mezenkimal geçiş (EMT), hücre siklusu proteinleri (özellikle siklinler) ve sitoskeletal

proteinler de önemli yer tutar. EMT, TGF- β 1 tarafından tetiklenmekte olup, endometrial hücrelerin invazyon, migrasyon ve proliferasyon yeteneklerini artırır; bu süreç fibrotik dokunun ve lezyonun progresyonunu destekler. Siklinler ve sitoskeletal proteinlerin ekspresyonundaki değişiklikler, endometriozisli hücrelerde hücre döngüsü kontrolünde bozulmalara, apoptozdan kaçmaya ve invazyon yeteneğinde artışa yol açar (42).

2.1.4.3.e Genetik, Epigenetik ve Steroidojenik Düzenleme: Endometriozis multifaktöriyel bir hastalıktır ve genetik, epigenetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıkar. GWAS çalışmaları ve aday gen analizleriyle hastalık duyarlılığında rol oynayan birçok gen tespit edilmiştir. DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve mikroRNA'lar gibi epigenetik mekanizmalar, endometriozisli dokularda gen ekspresyonunu değiştirmekte ve hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır. Özellikle steroid hormon sinyalizasyonu, inflamasyon ve hücre döngüsüyle ilgili genlerdeki epigenetik değişiklikler, östrojen bağımlılığı ve progesteron direncinin ortaya çıkmasında temel mekanizmadır. Bu bilgiler, hastalığın erken tanısında ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde yeni biyobelirteçlerin geliştirilmesi açısından önem taşır (44).

2.1.4.3.f Moleküler Sinyal Yolakları: Endometriozis patogenezinde çok sayıda hücrel ve moleküler yolak rol almaktadır. PI3K/Akt, Wnt/ β -katenin, JAK/STAT, NF- κ B ve MAPK sinyal yolakları; hücre proliferasyonu, apoptoz direnci, anjiyogenez, inflamasyon ve immün kaçışta görev alır. VEGF, TGF- β , IGF gibi büyüme faktörleri ve pro-inflamatuar sitokinler (TNF- α , IL-1 β , IL-6) hastalığın devamlılığında etkilidir. Östrojen sentezi ve aromataz ekspresyonu ektopik ve ötopik endometriumda belirgin olarak artmış olup, lokal östrojen düzeylerinde yükselmeye ve progesteron etkisine direnç gelişmesine neden olur (43).

2.1.4.3.f Bağışıklık ve İmmün Yanıt: Endometriozisli bireylerde, makrofaj fonksiyonlarında değişiklik, doğal öldürücü hücre (NK) aktivitesinde azalma ve kronik inflamasyon gözlenir. Bu immün kaçış, ektopik endometrial hücrelerin hayatta kalma ve çoğalma olasılığını artırır. Ayrıca, nöral invazyon ve prostaglandin E2 (PGE2) düzeylerinin artışı, hastalarda görülen ağrının fizyopatolojisinde önemli rol oynar (43).

Endometriozis, karmaşık moleküler, hücrel, genetik ve epigenetik mekanizmaların keşişiminde ortaya çıkan, kronik inflamasyon, hormonal dengesizlikler, bağışıklık sistemi değişiklikleri, hücre döngüsü bozuklukları ve fibrotik değişikliklerle karakterize

bir hastalıktır. Bu temel mekanizmaların derinlemesine anlaşılması, daha etkili, kişiselleştirilmiş tanı ve tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinde anahtar rol oynayacaktır.

2.1.4.4. Östrojen, prostaglandin ve progesteronun endometriozis üzerine etkisi: Endometriozis, östrojen bağımlı, kronik inflamatuvar bir jinekolojik hastalık olup, ötopik ve ektopik endometrium dokularındaki hormon yanıtlarındaki düzensizlikler patogeneze temel rol oynamaktadır. Hastalığın gelişiminde östrojen, prostaglandin ve progesteron arasındaki moleküler denge bozuklukları, inflamasyon, proliferasyon ve hücrel farklılaşma süreçlerini etkilemektedir (45).

2.1.4.4.a Östrojenin Endometriozis Patogenezindeki Rolü: Endometriozisin en ayırt edici özelliği, ektopik odaklarda artmış lokal östrojen biyosentezi ve östrojenin inflamatuvar yanıtı tetikleyici etkisidir. Ektopik endometrial stromal hücrelerde aromataz enziminin aşırı ekspresyonu, lokal estradiol üretimini artırarak hücre proliferasyonu, inflamasyon ve lezyon progresyonunu teşvik etmektedir. Ayrıca, endometriotik dokuda östrojen reseptörü β (ER β , ESR2) ekspresyonu belirgin şekilde artarken, östrojen reseptörü α (ER α , ESR1) ekspresyonu azalmaktadır. ESR2'nin aşırı aktivitesi, inflamatuvar süreçlerin ve prostaglandin E2 (PGE2) üretiminin artmasında anahtar rol oynar; bu da hücrelerin apoptoza direncini güçlendirir ve hastalığın kronikleşmesine katkıda bulunur. Östrojenin etkisi, sadece steroidogenez ve proliferasyonla sınırlı kalmayıp, bağışıklık sisteminde de değişikliklere yol açar. Ektopik endometriozis dokusunda lokal östrojen düzeyinin yüksek olması, makrofajlar ve diğer bağışıklık hücrelerinin aktivasyonunu değiştirerek, immün kaçış mekanizmalarını destekler (46,47).

2.1.4.4.b Prostaglandinlerin Rolü: Endometriozis lezyonlarında prostaglandin sentezi artmıştır ve bu artış, başta prostaglandin E2 (PGE2) olmak üzere inflamasyon, ağrı ve lokal östrojen üretimi üzerinde önemli etkilere sahiptir. COX-2 enziminin aşırı ekspresyonu, PGE2 düzeylerini yükseltir; PGE2 ise hem aromataz geninin aktivasyonunu artırarak östrojen biyosentezini destekler hem de inflamatuvar döngünün devamını sağlar. Prostaglandinlerin bu şekilde östrojen sentezini artırıcı etkisi, endometriozis patogenezinde östrojen-prostaglandin pozitif geri besleme döngüsü yaratır (47).

2.1.4.4.c Progesteronun Endometriozis Üzerine Etkisi ve Progesteron Direnci: Normal endometriumda progesteron, östrojenin mitojenik etkilerini dengeleyerek

proliferasyonu inhibe eder, stromal farklılaşmayı ve desidualizasyonu teşvik eder. Endometrioziste ise progesteron direnci olarak adlandırılan durum söz konusudur. Ektopik ve ötopik endometrial dokuda progesteron reseptörü (PR, özellikle PR-B izoformu) ekspresyonunda azalma, PR-A/PR-B oranında artış ve PGR geninin epigenetik baskılanması, progesteronun anti-proliferatif ve anti-inflamatuar etkilerinin kaybına yol açar. Sonuç olarak, ektopik dokularda östrojen etkisi baskın hale gelir ve progesteron aracılı normal endometrial fonksiyonlar bozulur (48).

Progesteron direnci, aynı zamanda hücresel düzeyde epigenetik değişikliklerle de ilişkilidir. PR geninin promotor bölgesinde DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları, PR ekspresyonunu azaltarak hormonal tedaviye yanıtı olumsuz etkiler. Ayrıca, ektopik dokuda progesteron metabolizması ile ilgili enzimlerin değişen ekspresyonu, koruyucu progesteron etkisinin kaybolmasına katkı sağlar (49).

2.1.4.4.d. Hormon Reseptörlerinin Epigenetik Düzenlenmesi: Östrojen ve progesteron reseptörlerinin ekspresyonu, klasik epigenetik mekanizmalar (DNA metilasyonu, histon modifikasyonları) ve non-klasik mekanizmalar (miRNA ve lncRNA) ile regüle edilmektedir. Bu epigenetik değişiklikler, özellikle östrojen/progesteron dengesizliğinde öne çıkarak hücresel proliferasyon, inflamasyon ve fibrozisin artmasına yol açar. Ektopik dokuda ESR2 ekspresyonunu artıran veya PGR ekspresyonunu azaltan epigenetik modifikasyonlar, östrojen-progesteron dengesini bozar ve hastalığın progresyonuna zemin hazırlar (50).

Endometriozis tedavisinde östrojen-progesteron dengesinin yeniden sağlanması esastır. Progesterinler ve östrojen-progesterin kombinasyonları, ovulasyon ve menstruasyonu baskılayarak hem ektopik hem ötopik dokuda atrofi, inflamasyonun baskılanması ve ağrı semptomlarının azaltılması hedeflenir. Ancak, progesteron direnci olan olgularda yanıt sınırlı olabilmektedir. Bu nedenle, hormonal tedavilerde epigenetik değişiklikler ve PR izoform dengesizliklerinin dikkate alınması, tedavi başarısını artırabilecek yeni stratejiler arasında gösterilmektedir (51).

Endometriozis patogeneğinde östrojen, prostaglandin ve progesteron arasındaki moleküler denge bozuklukları, hastalığın hem biyolojik temellerini hem de klinik yansımalarını belirlemektedir. Ektopik dokuda artan östrojen biyosentezi ve prostaglandin üretimi ile gelişen progesteron direnci, hücresel proliferasyon, inflamasyon, ağrı ve infertilite gibi klinik bulguların temelini oluşturur. Epigenetik

mekanizmalar, bu hormonal dengesizliklerin moleküler alt yapısında anahtar rol oynar ve tedaviye yönelik yeni hedefler sunmaktadır. Gelecekte, östrojen-progesteron dengesinin epigenetik düzeyde yeniden kurulmasına yönelik tedaviler, endometriozisle ilişkili morbiditeyi azaltmada önemli rol oynayacaktır.

2.1.5. Semptom ve bulgular

Endometriozis, özellikle üreme çağındaki kadınlarda görülen, klinik prezentasyonu oldukça geniş bir yelpazede değişebilen kronik ve ilerleyici bir hastalıktır. En sık karşılaşılan semptomlar arasında kronik pelvik ağrı, dismenore, disparoni, diskezi, subfertilite ve adet dışı kanamalar yer alır; ancak hastalığın yaygınlığı ve şiddeti ile semptomların şiddeti arasında her zaman güçlü bir korelasyon yoktur (12).

2.1.5.1. Kronik pelvik ağrı: Kronik pelvik ağrı, endometriozisin en belirgin ve en yaygın semptomudur ve hastaların yaklaşık %70'inde görülür (52). Bu ağrı genellikle sikliktir (adet dönemine yakın veya adet sırasında artar), ancak zamanla non-siklik hale gelebilir ve hastanın yaşam kalitesini ciddi biçimde düşürür (53).

Ağrı şikayetleri hastalığın yaygınlığı ile her zaman paralel değildir; minimal veya hafif endometriozisi olan kadınlar da ciddi ağrı yaşayabilirken, ileri evredeki olgularda ağrı daha hafif olabilir veya hiç olmayabilir. Ağrının karakteri ve yayılımı hastadan hastaya değişmekle birlikte, “zonklayıcı, kemirici, bacağa vuran” tarzda ağrı tarifleri endometriozisli hastalarda daha sık bildirilmiştir (54).

2.1.5.2. Dismenore: Dismenore, yani adet sancısı, endometriozisli kadınlarda sık görülen ilk semptomlardan biridir ve genellikle prognozun ciddiyetini gösteren bir belirteç olarak kabul edilir. Şiddetli dismenore özellikle Douglas boşluğunda adezyonlar olanlarda daha fazladır ve genellikle klasik tıbbi tedavilere dirençlidir (55).

2.1.5.3. Kronik pelvik ağrı: Menstrüel dönem dışında da devam eden nonmenstrüel kronik pelvik ağrı, hastaların önemli bir kısmında görülmektedir. Bu tür ağrı genellikle derin infiltratif endometriozis ile ilişkilidir ve özellikle bağırsak tutulumu olan olgularda daha belirgindir (56).

2.1.5.4. Disparoni: Disparoni, yani cinsel ilişki sırasında ağrı, endometriozisli hastaların yaklaşık %30-50'sinde rapor edilmektedir. Özellikle derin disparoni, uterosakral ligament, rektovajinal septum ve vajina posterior duvarına yerleşen lezyonlarla ilişkilidir (54).

2.1.5.5. Dizkezi ve bağırsak şikayetleri: Bağırsak tutulumu olan hastalarda dizkezi (defekasyon sırasında ağrı) ve menstrüel dönemde artan bağırsak şikayetleri (ishal, konstipasyon, rektal ağrı, hematokezya) görülebilir. Dizkezi ve rektal ağrı, derin infiltratif endometriozisli olgularda daha şiddetlidir. Ayrıca, endometriozisli kadınların irritabl barsak sendromu tanısı alma olasılığı, hastalığı olmayanlara göre daha yüksektir (12).

2.1.5.6. Üriner sistem semptomları: Mesane veya üreter tutulumu olduğunda, dizüri, pollaküri, hematüri, sistit gibi alt üriner sistem semptomları ortaya çıkabilir. Özellikle mesaneye invaze olan DIE lezyonlarında bu bulgular belirgindir (55).

2.1.5.7. Subfertilite ve infertilite: Endometriozis, infertil kadınlarda en sık görülen organik patolojilerden biridir ve tüm infertilite olgularının yaklaşık %20-50'sini oluşturur. Özellikle ileri evre hastalıkta, subfertilite ve infertilite bulguları ön planda olabilir ve bazen hastaların tek başvuru nedeni budur (57).

2.1.5.8. Menstrüel düzensizlikler ve anormal kanama: Ağır veya düzensiz vajinal kanama, premenstrüel spotting gibi bulgular, endometriozisli kadınlarda kontrol gruplarına göre daha sık bildirilmiştir (52).

2.1.5.9. Lokalize endometriozis ve nadir klinik tablolar: Endometriozis nadiren cerrahi skar dokusu, perine, umbilikus gibi ekstra pelvik alanlarda da ortaya

çıkabilir. Skar dokusunda gelişen endometriozis, genellikle siklik olarak artan ve menstrüel dönemde şiddetlenen lokalize şişlik, ağrı veya kitle ile prezente olur (58).

2.1.6. Tanı

2.1.6.1. Tanısal gecikmenin zorluğu ve paradigim değişimi: Endometriozis, üreme çağındaki kadınların yaklaşık %10'unu etkileyen yaygın bir jinekolojik hastalıktır. Ancak, endometriozis sıklıkla tanı almamış olup, bu durum semptomların süregelen ve ilerleyici doğasına yol açarak hastaların sağlığı ve genel refahı üzerinde olumsuz etkiler bırakmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 4 milyondan fazla üreme çağındaki kadına endometriozis tanısı konmuş olsa da tahmini 6 milyon vakanın teşhis edilmediği düşünülmektedir. Bu kadar geniş ve yaygın sonuçları nedeniyle, endometriozis "halk sağlığı acil durumu" olarak tanımlanmıştır (59).

Mevcut tanı standartları, tedaviye başlamadan önce kesin tanı için esas olarak laparoskopiye dayanmaktadır. Bu durum, semptom başlangıcı, tanı ve tedavi arasında uzun bir gecikmeye neden olmaktadır. Çağdaş literatür, semptom başlangıcından kesin tanıya kadar geçen sürenin 4 ila 11 yıl arasında değiştiğini belirtmektedir (60).

Bu gecikmenin nedenleri arasında semptomların "normalleştirilmesi" ve yanlış tanı yer almaktadır. Bu tanısal gecikme, hastaların yaşam kalitesi üzerinde olumsuz bir etkiye ve hekim-hasta ilişkisinin zayıflamasına yol açmaktadır. Ayrıca, kalıcı endometriozis ilişkili ağrının, lezyonlarla anatomik olarak bağlantısı olmayan bölgelerde bile ağrı farkındalığını artıran bir mekanizma olan merkezi duyarlılığın gelişmesine katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (13).

Bu sorunlara bir çözüm olarak, klinik tanı tekniklerinin daha etkin kullanılması, tanı süresindeki gecikmeyi azaltabilir ve böylece hastaların daha hızlı rahatlmasını sağlayabilir, hastalığın ilerlemesini sınırlayabilir ve sekelleri önleyebilir. Patofizyoloji anlayışımızdaki değişim, tanı ve tedaviyi de etkilemektedir. Endometriozisin tanısı ve tedavisi, hastalığın bilgisine ve gözlemlere dayanmalı, inançlara değil, Histolojik tanıdan klinik tanıma doğru bir paradigma kayması, lezyon varlığına veya yokluğuna değil, semptomlara ve bunların kökenlerine vurgu yapan farklı bir tanı yaklaşımının kapısını

aramaktadır. Bu yaklaşım, gelecekte spesifik, non-invaziv hastalık biyobelirteçleri ile doğrulanabilir (61).

2.1.6.2. Klinik tanıya yönelik argümanlar ve bileşenleri: Laparoskopiye bağımlılık, endometriozisin esasen pelviste tanımlanabilir lezyonların varlığıyla tanımlandığı görüşünü desteklemektedir. Ancak endometriozis, menstrüel döngüye bağımlı, kronik, inflamatuvar, sistemik bir hastalık olarak ele alınmalıdır. Paradigmayı lezyondan hastaya kaydırmak, klinik tanının daha kapsayıcı olmasını ve tanısal gecikmeyi azaltma potansiyelini taşımaktadır. Cerrahi olmayan yöntemlerle endometriozis tanısının, ilk muayeneden tanıya kadar geçen süreyi kısalttığını bildirilmiştir. Bu yaklaşım, çoğu klinisyenin kolayca ulaşabileceği teknikleri kullanır ve klinisyenlerin gecikmeden veya invaziv prosedürlere başvurmadan tedaviye başlamasına olanak tanır (59).

Endometrioziste ağrı ve infertilite en büyük endişe kaynaklarıdır. Ağrı ve infertilite, hastalığın en yaygın semptomlarından ikisidir. Endometriozisli kadınlar, azalan yaşam kalitesi, artan depresyon insidansı, samimi ilişkilere olumsuz etkiler, günlük aktivitelere katılımdaki sınırlamalar, azalmış sosyal aktivite, üretkenlik kaybı ve ilişkili gelir kaybı, kronik hastalık riski ve önemli doğrudan ve dolaylı sağlık giderleri yaşarlar. Ayrıca, yeni veriler endometriozisin obstetrik ve neonatal komplikasyon riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu göstermektedir (55).

Pelvik ağrı, endometriozisli kadınlar arasında yaygın olmakla birlikte, tek başına endometriozis göstergesi olarak yeterli değildir, çünkü çeşitli jinekolojik (ve non-jinekolojik) durumlarla ilişkili olabilir. Ancak, kronik, siklik ve kalıcı veya ilerleyici (yani zamanla kötüleşen) olarak tanımlanan pelvik ağrı, endometriozisle ilişki olasılığını artırır. Ağrı tipik olarak başlangıçta menstrüeldir (dismenore), ancak menstrüel olmayan pelvik ağrıyı da içerecek şekilde ilerleyebilir, bu da tanı konmuş endometriozisli kadınlar arasında yaygındır. Endometriozisle ilişkili spesifik ağrı semptomları ve anatomik lokasyonları arasında ilişkiler bulunmuştur. Şiddetli dismenore (ağrılı menstrüasyon) en yaygın semptomlardan biridir. Douglas poşu adezyonları ile ilişkilidir. Douglas poşu adezyonlarının parsiyel veya tam obliterasyonu şiddetli dismenore riskini artırır. Derin disparoni cinsel olarak aktif kadınların %78,6'sında görülmüştür. Uterosakral bağların tutulumu ile güçlü bir korelasyon gösterir. Mesanenin tutulumu durumunda ise daha az

sıklıkla görülür. Siklik olmayan kronik pelvik ağrı %38,2 sıklıkta bildirilmiştir. Bağırsak tutulumu ile daha sık ilişkilidir. Menstrüasyon sırasında ağrılı dışkılama (diskezi): %26,2 sıklıkta görülmüştür. Vajinal tutulumla daha sık ilişkilidir. Dizüri, pollaküri ve hematüri gibi üriner sistem semptomları %18,7 sıklıkta bildirilmiştir. Mesane tutulumu ile daha sık ilişkilidir. Gastrointestinal semptomlar %18,7 sıklıkta görülmüştür. Bağırsak veya vajinal tutulumla daha sık ilişkilidir. Diğer semptomlar arasında ovulasyon ağrısı, siklik veya perimenstrüel, anormal kanama, yorgunluk ve şişkinlik/kilo alımı yer alabilir. Tek başına bir semptomun veya semptom setinin prediktif değeri belirsizdir, çünkü her bir semptomun başka nedenleri olabilir (62).

2.1.6.3. Hasta/Aile öyküsü ve infertilite öyküsü: Endometriozisle güçlü bir şekilde ilişkilidir. Ancak, bu durum infertilite şikayeti olan kadınların daha detaylı değerlendirilmesi ve dolayısıyla tanı olasılıklarının artması nedeniyle yanlı olabilir. Hastalığın aile öyküsü, başarılı endometriozis tanısı olasılığını artıran önemli bir faktördür. Daha önce geçirilmiş pelvik cerrahi de tanı olasılığını artırabilir. Benign yumurtalık kistleri ve/veya yumurtalık ağrısı öyküsü: Bunlar da endometriozis tanısı ile ilişkilidir. Yumurtalık ağrısı genellikle sağ veya sol hipogastrik bölgede hissedilir ve sıklıkla sırt ve uyluğun ön kısmına diz seviyesine kadar yayılır. Menstrüel döngü özelliklerini inceleyen çalışmalarda endometriozis tanısı konmuş kadınlarda, tanı konmamışlara kıyasla bazı menstrüel döngü özellikleri daha yaygın bulunmuştur. Bunlar arasında şiddetli menstrüel kanama, aşırı/düzensiz kanama, pıhtı geçişi ve düzensiz menstrüel dönemler yer almaktadır. Premenstrüel lekelenme de infertil kadınlarda endometriozisle ilişkilidir (63,64).

2.1.6.3. Fizik muayene: Karşılaştırmalı araştırmalar, pelvik muayenenin endometriozis tanısında yüksek oranda doğruluk sağlayabileceğini göstermiştir. Özellikle bimanuel pelvik muayene sırasında, uterosakral ligamentler, vajina, rektovajinal boşluk, Douglas poşu, adneksler, rektosigmoid veya mesanenin arka duvarında saptanan nodülerite, sertlik veya kalınlaşma gibi spesifik bulgular tanı açısından önem taşır. Pelvik muayene derin endometriozisi tespit etmede daha az duyarlı olmakla birlikte, menstrüasyon sırasında yapılan muayenenin tanısız hassasiyeti artırdığı gözlemlenmiştir. Muayene sırasında hastanın ağrılı alanlarda gösterdiği yüz ifadeleri ve tepkiler, hassas

noktaların belirlenmesinde ek ipuçları sağlayabilir. Dikkatli ve deneyimli bir jinekolog tarafından yapılan pelvik muayene, düşük maliyetli olup, klinik açıdan çok değerli bilgiler sunabilir. Ancak, bimanuel muayene yöntemi cinsel olarak aktif olmayan gençler ve ergenlerde her zaman uygulanamayabilir ve erken evredeki ya da yüzeysel hastalık varlığında tanısal yeterliliği sınırlı kalabilir (65).

2.1.6.4. Kombinasyon değerlendirmeleri: Farklı klinik ve radyolojik bulgular bir arada değerlendirildiğinde, endometriozisin cerrahi dışı yöntemlerle tespit edilme olasılığı önemli ölçüde artmaktadır. Örneğin, Ballard ve çalışma arkadaşları, sahip olunan semptom sayısı arttıkça endometriozis tanısı ihtimalinin anlamlı biçimde yükseldiğini göstermiştir; yalnızca bir semptomda olasılık 5 kat artarken, yedi ve üzerinde semptomda bu oran 85 kata kadar çıkmaktadır (66).

Literatürde, çeşitli araştırmacılar da benzer şekilde, semptomları, hasta öyküsünü ve görüntüleme bulgularını bir arada kullanarak tanısal modeller geliştirmiştir. Nnoaham ve ekibinin yürüttüğü geniş kapsamlı bir prospektif çalışmada, hasta hikayesinin ve ultrason verilerinin kombinasyonu ile oluşturulan modelin, ileri evre (rASRM evre III ve IV) endometriozisi yüksek doğrulukla öngörebildiği saptanmıştır (67).

Bu tür çoklu parametreye dayalı tanı algoritmalarının hem tanı sürecini kısaltmada hem de hastaların yaşadığı mali ve kişisel yükü azaltmada etkili olabileceği öne sürülmektedir.

2.1.6.5. Görüntüleme teknikleri: Görüntüleme yöntemleri, endometriozis tanısında klinik değerlendirmeyi destekleyen değerli araçlardır. Özellikle transvajinal ultrasonografi (TVS), semptomlar, hasta öyküsü ve fizik muayene bulguları ile birlikte kullanıldığında tanısal doğruluğu artırmaktadır.

2.1.6.5.a Transvajinal Ultrasonografi: Endometriozis tanısında ultrasonografi, özellikle transvajinal ultrason (TVUS), günümüzde ilk basamak görüntüleme yöntemi olarak öne çıkmaktadır. TVUS hem pratik uygulama kolaylığı hem de yüksek tanısal doğruluğu nedeniyle klinik karar süreçlerinde temel araçlardan biri haline gelmiştir. Özellikle pelvik ağrı, dismenore veya infertilite şikâyetiyle başvuran hastalarda, invaziv girişimlere başvurmadan ön değerlendirme ve tanı koyma olanağı sunar.

Transvajinal ultrasonografi, erişilebilirliği ve maliyet etkinliği nedeniyle endometriozis şüphesi olan tüm kadınlarda ilk olarak başvuru olan yöntemdir. Radyasyon içermemesi, tekrar edilebilirliği ve yatak başı uygulanabilirliği sayesinde hasta konforunu ve güvenliğini ön planda tutar. Özellikle derin infiltratif endometriozis (DIE) ve over yerleşimli endometriomaların saptanmasında, TVUS'un duyarlılığı %88-96, özgüllüğü ise %79-99 arasında değişen yüksek oranlarda bildirilmiştir. Bu oranlar, endometriomanın klasik ultrason bulguları ile kolaylıkla tanınabilmesi ve derin pelvik lezyonların, deneyimli ellerde, sistematik değerlendirme ile büyük oranda saptanabilmesi ile ilişkilidir. Aynı zamanda, pelvik yapışıklıklar ve adenomyozis gibi endometriozis ile ilişkili veya eşlik eden patolojiler de TVUS ile değerlendirilebilmektedir. Günümüzde, TVUS ile pelvik organların detaylı ve sistematik olarak incelenmesini hedefleyen çeşitli protokoller geliştirilmiştir. IDEA (International Deep Endometriosis Analysis) protokolü ve ENZIAN sınıflama sistemi, lezyonların lokalizasyonu ve yayılımı konusunda standardizasyon sağlar. Bu sayede hem tanı doğruluğu artmakta hem de klinik yönetim planlamasında tutarlılık sağlanmaktadır. Dinamik ultrasonografi teknikleri ile uterus ve overlerin hareketliliği, Douglas poşunun açıklığı veya kapanıklığı ve derin lezyonların hareketle ilişkili ağrıya yol açıp açmadığı değerlendirilebilmektedir. Ayrıca, SonoPODografi ve gelişmekte olan yapay zeka tabanlı analizler gibi yeni teknolojiler, ultrasonun tanısal gücünü daha da artırmaya yönelik umut vaat eden alanlardır (68,69).

Transvajinal ultrasonografinin en önemli sınırlamalarından biri, yöntemin büyük ölçüde operatör bağımlı olmasıdır. Ultrasonu uygulayan hekimin deneyimi, lezyonların doğru tanınmasında ve yorumlanmasında belirleyici bir faktördür. Yüzeysel peritoneal endometriozis odaklarının saptanmasında TVUS'un duyarlılığı daha düşüktür; bu nedenle, semptomlar devam ettiği halde TVUS ile patoloji saptanamayan hastalarda laparoskopi halen altın standart olarak önerilmektedir. Ayrıca, TVUS ile elde edilen bulguların diğer pelvik hastalıklarla (örneğin, benign over kistleri, adenomyozis, pelvik inflamatuvar hastalıklar) karışabileceği göz önünde bulundurulmalı ve ayırıcı tanı için dikkatli klinik değerlendirme yapılmalıdır (70).

Ultrasonografi, endometriozis tanısında hızlı, güvenilir, tekrarlanabilir ve yaygın olarak kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Özellikle derin infiltratif endometriozis ve over endometriomalarının tespitinde yüksek doğruluk sunmakta, yüzeysel lezyonlarda ise bazı sınırlamalar taşımaktadır. Tanı ve tedavi planlamasında ultrasonografinin yeri,

teknik olanaklar ve hekim deneyiminin artmasıyla birlikte, her geçen gün daha da önemli hale gelmektedir. Negatif ultrason bulgularına rağmen devam eden şikâyetler mevcutsa, ileri tanısal yöntemlere başvurulması gerekmektedir. Sonuç olarak, TVUS başta olmak üzere ultrasonografi, endometriozis tanı sürecinde temel ve vazgeçilmez bir araç olarak öne çıkmaktadır.

2.1.6.5.b Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): Endometriozis değerlendirmesinde MRG, özellikle hastalığın derin ve yaygın formlarının tespitinde, cerrahi planlamada ve anatomik ilişkilerin belirlenmesinde önemli avantajlar sunar. MRG, radyasyon içermemesi ve invaziv olmaması nedeniyle güvenli bir tanı aracıdır. Bununla birlikte, yüksek maliyet ve erişim kısıtlılığı gibi bazı sınırlamaları da mevcuttur. MRG'nin en önemli katkılarından biri, derin infiltratif endometriozis lezyonlarının detaylı lokalizasyonunu ve yayılımını göstermesidir. Endometriomalar, MRG'de hem T1 hem de T2 ağırlıklı sekanslarda artmış sinyal yoğunluğu ile tipik olarak izlenir; yağ baskılayıcı sekanslarda bu bulgu belirginliğini korur (71).

Özellikle T2 ağırlıklı görüntülerde, uzun süreli kanama ve dokuda biriken demir ya da protein nedeniyle “gölgeleme” olarak bilinen karakteristik sinyal değişiklikleri ortaya çıkar. MRG, pelvik organların panoramik ve ayrıntılı görüntülenmesine olanak tanıdığı için, torus uterinus, uterosakral ligamentler, vajina ve bağırsak gibi farklı anatomik alanlarda lezyonların saptanmasında yüksek tanısal doğruluk sunar. Bağırsak tutulumu söz konusu olduğunda, MRG'nin duyarlılığı %84, özgüllüğü ise %99 gibi yüksek oranlara ulaşmaktadır (72).

Benzer şekilde, mesane endometriozisi için tanısal doğruluk oranı %98'e kadar bildirilmektedir. MRG'nin avantajları arasında ayrıca, cerrahiye hazırlık aşamasında lezyonların konumunun ve yayılımının multidisipliner ekiplerce değerlendirilmesini kolaylaştırması da yer alır. Bununla birlikte, yüzeysel ve çok küçük lezyonların saptanmasında MRG'nin kısıtlı kalabileceği unutulmamalıdır. Ayrıca, görüntülerin güvenilir şekilde yorumlanması deneyimli bir radyolog gerektirir. Dolaylı olarak MRG'de endometriozis bulgusuna işaret eden bazı değişiklikler de görülebilir; bunlar arasında rektal üçgenin anterior çekimi, bağırsak kıvrımlarında şekil değişiklikleri, peritoneal nodüller, posterior vajinal fornikte yükseklik artışı, uterus ve overlerin posteriora yer değiştirmesi, pelvik boşluklarda sıvı birikimi ve hidrosalpinks gibi bulgular sayılabilir (73).

Sonuç olarak, MRG; endometriozis tanısında, özellikle derin ve komplike olguların değerlendirilmesinde, cerrahi planlamada ve yayılımın ayrıntılı gösterilmesinde önde gelen non-invaziv görüntüleme yöntemlerinden biridir. Yüksek tanısal başarısı ve ayrıntılı anatomik değerlendirme olanağı ile hem tanı hem de tedavi süreçlerinde vazgeçilmez bir araçtır.

2.1.6.6. Biyobelirteçler: Endometriozis, tanısal zorlukları ve invaziv tanı yöntemlerine olan gereksinimi nedeniyle klinik yönetimi karmaşık bir hastalıktır. Altın standart olarak laparoskopi ile histopatolojik inceleme önerilmekle birlikte, bu yaklaşım hem maliyetli hem de cerrahi riskler içermektedir. Bu nedenle, non-invaziv biyobelirteçlerin geliştirilmesi son yıllarda endometriozis tanısında önemli bir araştırma alanı olarak öne çıkmıştır (74).

Biyobelirteçler, hastalığın varlığı, ilerleyişi veya tedavi yanıtını nesnel olarak gösteren moleküler yapılar veya parametrelerdir. Endometriozis açısından ideal bir biyobelirteç; non-invaziv, kolay uygulanabilir, yüksek duyarlılık ve özgüllükte, evrelemede ve tedavi yanıtında yol gösterici olmalıdır. Mevcut durumda, özgül semptomların olmayışı ve benzer pelvik ağrıya yol açan diğer hastalıklarla semptomların örtüşmesi, tanıda gecikmelere neden olmaktadır. Bu bağlamda, biyobelirteçler, gereksiz invaziv işlemleri azaltarak daha hızlı ve etkin tanı olanağı sağlayabilir (75).

Çeşitli serum proteinleri, sitokinler ve diğer dolaşım sal biyomoleküller, endometriozis tanısında potansiyel olarak araştırılmıştır. Nisenblat ve ark.'nın 2016 tarihli Cochrane sistematik derlemesinde; CA-125, interlökin-6 (IL-6), TNF- α , vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), follistatin ve çeşitli mikroRNA'lar gibi çok sayıda kan biyobelirteci değerlendirilmiş; ancak hiçbirini klinik uygulamada laparoskopinin yerini alacak yeterli duyarlılık ve özgüllüğe ulaşamamıştır. Özellikle CA-125'in duyarlılığı ve özgüllüğü orta düzeyde kalmış, kombinasyon biyobelirteç panellerinin potansiyeli öne çıkmıştır (76).

Geniş kapsamlı bir Cochrane derlemesinde, endometriyal doku ve menstrüel sıvıdan elde edilen biyobelirteçler (örn. CYP19, 17 β HSD2, integrinler, IL-1R2, caldesmon ve çeşitli sinirsel belirteçler) sistematik olarak analiz edilmiştir. Bu incelemede, özellikle sinir lifi belirteci PGP 9.5 ve hormonal belirteci CYP19'un tanısal

değeri öne çıkmakla birlikte, çalışmalardaki heterojenite ve düşük metodolojik kalite nedeniyle klinik uygulamaya önerilememiştir. Araştırmacılar, yüksek potansiyele sahip bazı endometriyal biyobelirteçlerin, iyi tasarlanmış ileri çalışmalarla doğrulanmasının gerekliliğine dikkat çekmiştir (77).

Son yıllarda, sıvı biyopsi teknikleri ve özellikle mikroRNA'lar (miRNA'lar), endometriozis tanısında umut verici adaylar olarak gösterilmektedir. Ronsini ve ark.'nın sistematik derlemesinde, 45 çalışmanın verileriyle endometriozisli kadınların serum, plazma ve doku örneklerinde miR-145, miR-191, miR-195, miR-21-5p, miR-45a ve miR-200c gibi birçok miRNA'nın anlamlı derecede farklılaştığı ortaya konmuştur. MiRNA'lar, hücrel proliferasyon, apoptoz, invazyon ve angiogenez gibi süreçlerde önemli rol oynayarak, hastalığın hem tanısında hem de prognozunun öngörülmesinde potansiyel sunmaktadır. Sıvı biyopsi ile elde edilebilen bu biyobelirteçlerin, erken evre tanı ve izlemde klasik biyobelirteçlerden daha avantajlı olabileceği vurgulanmıştır (78).

Biyobelirteç araştırmalarının karşılaştığı başlıca sorunlar arasında; küçük örneklem büyüklükleri, metodolojik farklılıklar, siklik hormon dalgalanmalarına bağlı biyobelirteç düzeylerinde değişkenlik, çalışma bulgularının tekrarlanabilirliğinin zayıf olması ve standart tanısal eşiklerin belirlenememiş olması yer almaktadır. Yine de proteomik, genomik ve epigenetik temelli yaklaşımların, özellikle çoklu biyobelirteç panellerinin ileriye dönük umut vadettiği belirtilmiştir. Gelecekte yapılacak büyük ölçekli, iyi tasarlanmış, prospektif ve çok merkezli çalışmalar, endometriozis tanısında biyobelirteçlerin gerçek klinik değerini ortaya koyacaktır (74).

Sonuç olarak, güncel literatürde hiçbir biyobelirteç veya biyobelirteç paneli henüz endometriozis tanısında laparoskopinin yerini alacak düzeyde klinik doğruluğa ulaşamamıştır. Ancak, kan, endometriyal doku, menstrüel sıvı ve sıvı biyopsilerle elde edilen çok sayıda biyobelirteç, özellikle miRNA'lar ve proteomik paneller, erken tanı ve takibin gelecekteki anahtarı olabilir. Klinik pratiğe geçiş için çok merkezli, standardize edilmiş ileri düzey araştırmalara ihtiyaç vardır. Tüm güncel kanıtlar, non-invaziv biyobelirteçlerin endometriozis tanı algoritmasına entegre edilmesiyle ilgili umut verici bir döneme girildiğine işaret etmektedir.

2.1.6.7. Laparoskopi: Endometriozis tanısında laparoskopi, uzun yıllar boyunca “altın standart” olarak kabul edilmiş ve hastalığın hem tanı hem de evrelemede merkezi bir rol oynamıştır (79). Laparoskopi, pelvik kavitenin doğrudan görsel olarak incelenmesine olanak tanıyan, minimal invaziv bir cerrahi yöntemdir. Bu yöntemin en önemli avantajı, hastalığın anatomik yayılımının doğrudan gözlemlenebilmesi ve şüpheli lezyonlardan biyopsi alınarak histopatolojik doğrulamanın yapılabilmesidir. Özellikle atipik veya küçük lezyonların histolojik olarak doğrulanması, endometriozis tanısında özgüllüğü artıran bir uygulamadır (80).

Laparoskopinin tanıdaki yüksek doğruluğu, sistematik incelemeler ve meta-analizlerle de gösterilmiştir. Yapılan bir sistematik derlemeye göre, laparoskopinin endometriozis tanısındaki duyarlılığı %94, özgüllüğü ise %79’dur; bu değerler, yöntemin klinik karar verme süreçlerindeki güvenilirliğini ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, tanısal doğruluğun operatör deneyimi, lezyonun tipi ve yerleşimi gibi faktörlere bağlı olarak değişebileceği ve her zaman histopatolojik doğrulamanın yapılmasının önerildiği vurgulanmaktadır. Görsel inceleme ile tanı konulabilse de, endometriotik lezyonlar arasında ayırt edici morfolojik farklılıklar ve histolojik heterojenite nedeniyle yalancı pozitif ve yalancı negatif sonuçlar da alınabilmektedir (80).

Laparoskopinin özellikle peritoneal endometriozis, over endometriomasi ve derin infiltratif lezyonların doğrudan tanınmasında önemli rol oynadığını, ancak bazı yüzeysel ve atipik lezyonların, lezyonların küçük boyutu veya lokalizasyonu nedeniyle laparoskopide gözden kaçabilmektedir. Ayrıca, lezyonların tipik morfolojik özellikleri (kırmızı, siyah, beyaz lezyonlar; adezyonlar, neoanjiyogenez vb.) cerrahi sırasında gözlemlenmekte ve karakteristik “pudra yanığı” görünümü ile ayırt edilmektedir. Yine de, endometriozis tanısında yalnızca laparoskopik görüntüye dayalı kararlar, histolojik doğrulama ile desteklenmediğinde yanlış tanıya yol açabilir (79).

Klasik yaklaşıma göre, endometriozis tanısı çoğunlukla cerrahi olarak, tercihen laparoskopi ve histopatolojik doğrulama ile konulmaktadır. Ancak son yıllarda, yardımcı üreme teknolojilerinin etkinliğinin artması ve hastaların tedaviye erişim yaşının yükselmesiyle, tanısal laparoskopinin rutinden çıkarılması yönünde bir paradigma değişimi yaşanmıştır. Pirtea ve arkadaşları yaptığı çalışmada, özellikle infertilite olgularında, modern görüntüleme tekniklerinin (USG ve MRG) sistematik yaklaşımla uygulanmasının laparoskopiyeye olan ihtiyacı azalttığını belirtmiştir. Tanıda laparoskopi

yerine, klinik bulgular ve yüksek doğruluklu görüntüleme yöntemleriyle endometriozis tanısının konulması günümüzde daha sık tercih edilmektedir. Bununla birlikte, laparoskopinin halen tanısal doğruluk ve evreleme açısından avantajları bulunduğu; özellikle doğal gebelik şansını artırmak amacıyla cerrahi tedavi planlanan hastalarda başvurulan temel yöntem olduğu vurgulanmaktadır (81).

Bununla birlikte, laparoskopi her zaman risksiz değildir. İntraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar, anestezi gereksinimi ve maliyet gibi faktörler, tanı için laparoskopinin gerekliliğini tartışmalı hale getirmiştir. Günümüzde özellikle üreme çağındaki kadınlarda semptomların dikkatli değerlendirilmesi, non-invaziv görüntüleme yöntemlerinin kullanılması ve ancak gerekli durumlarda tanısal laparoskopiye başvurulması önerilmektedir.

Klinik tanı tekniklerinin, laparoskopinin invaziv doğasına alternatif olarak ön plana çıkmakta, özellikle deneyimli merkezlerde non-invaziv tanı algoritmaları giderek yaygınlaşmaktadır. Ancak kesin tanı, halen laparoskopi ile görsel inceleme ve mümkünse histopatolojik doğrulama ile konmaktadır. Özellikle semptomların klinik olarak belirgin olmadığı veya görüntüleme ile saptanamayan lezyonlarda laparoskopi, hastalığın varlığını ve yayılımını doğrulayan temel yöntemdir (59).

Sonuç olarak, laparoskopi endometriozis tanısında “altın standart” olmaya devam etmekle birlikte, günümüzde tanısal yaklaşım multidisipliner ve bireyselleştirilmiş olmalı; klinik bulgular, laboratuvar ve gelişmiş görüntüleme yöntemleri ile desteklenmeli, laparoskopi ise gerekliyse ve özellikle tedavi amacıyla planlanıyorsa uygulanmalıdır. Cerrahi öncesi hasta seçimi dikkatle yapılmalı, gereksiz girişimlerden kaçınılmalı ve tanıda doğruluk için histopatolojik inceleme mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

2.1.7. Sınıflandırma

Endometriozisin tanısında ve evrelemesinde en yaygın kullanılan sistemlerden biri, Amerikan Üreme Tıbbı Derneği tarafından geliştirilen ve 1996 yılında revize edilen rASRM (Revised American Society for Reproductive Medicine) sınıflandırmasıdır. Bu sistem, cerrahi gözlem sırasında lezyonların morfolojisine, pelvik yapışıklıklara ve anatomik lokalizasyona dayalı bir puanlama yaparak hastalığı dört evreye ayırır. Bu

evrelemesi; peritoneal ve over yüzeyindeki endometriozis lezyonlarının boyutunu, derinliğini ve yayılımını, ayrıca tubal ve over çevresindeki yapışıklıkların derecesini objektif puanlarla değerlendirir. Elde edilen toplam puana göre hastalık; minimal (Evre I), hafif (Evre II), orta (Evre III) ve şiddetli (Evre IV) olarak sınıflandırılır. Basit, cerrahi gözlemlere dayalı ve yaygın uygulanabilen bir sistem olması nedeniyle, uluslararası klinik araştırmalarda ve klinik uygulamalarda sıklıkla kullanılmaktadır (82).

Endometriozis, özellikle derin infiltratif formunda (DİE), klasik evreleme sistemleriyle (örneğin rASRM) tam olarak değerlendirilemediğinden, bu boşluğu gidermek amacıyla 2005 yılında Avusturya kökenli bir çalışma ekibi tarafından Enzian Sınıflandırması geliştirilmiştir. Tuttlies ve arkadaşlarının tanımladığı orijinal Enzian sistemi, özellikle pelvik arka kompartmandaki derin lezyonları ve bunların anatomik yayılımını standartlaştırılmış şekilde kaydetmeyi amaçlamıştır. Böylece, cerrahi planlama ve hasta takibinde daha ayrıntılı ve tekrarlanabilir bir veri sunulması hedeflenmiştir (83).

Enzian sistemi, pelvik arka kompartmanda yer alan ve genellikle derin infiltratif endometriozis olarak tanımlanan lezyonları anatomik lokalizasyona ve boyuta göre üç ana bölgeye ayırır. A Kompartmanı, Rektovajinal septum ve posterior vajinal forniks tutulumunu gösterir. B Kompartmanı, Uterosakral ligamentler, parametrial alanlar ve pelvik yan duvarı içerir. C Kompartmanı, Rektum ve sigmoid kolonun tutulumunu ifade eder. Her bir bölgedeki lezyonun en büyük çapına göre skor verilir. Buna ek olarak, mesane, üreter, ince bağırsak ve diğer ekstragenital tutulumlar sistemde ayrıca belirtilir. Bu yaklaşım, özellikle derin ve kompleks anatomik tutulumların detaylandırılmasında klinisyenlere büyük avantaj sağlamıştır (83).

Orijinal Enzian sisteminin DİE kapsamı nedeniyle, zaman içinde daha geniş ve bütüncül bir sınıflandırma ihtiyacı doğmuştur. Bu gereksinimle 2021 yılında Enzian Sınıflandırması olarak adlandırılan yeni bir sistem geliştirilmiştir. Keckstein ve arkadaşlarının yayımladığı bu güncel versiyon, yalnızca cerrahi bulgulara değil, aynı zamanda radyolojik ve ultrasonografik veriye dayalı olarak da kullanılabilir. Her bir lokalizasyon için lezyonun boyutu ve tutulumun derecesi ayrı ayrı kodlanır. Böylece, bir hastadaki endometriozis yayılımı ve şiddeti çok boyutlu ve ayrıntılı olarak ifade edilebilir (84).

Enzian sınıflandırması, özellikle derin infiltratif endometriozisin anatomik olarak detaylandırılması ve cerrahi öncesi-planlamada standartlaştırma sağlaması açısından büyük önem taşır. Güncel Enzian sistemi ise, yalnızca cerrahi değil, aynı zamanda MRG ve TVUS gibi non-invaziv yöntemlerle de uygulanabilen, çok boyutlu ve bütüncül bir yaklaşım sunar. Bu özellikleri sayesinde hem klinik araştırmalarda hem de günlük pratikte, endometriozisin heterojen doğasının daha objektif olarak raporlanmasına olanak tanır. Enzian sınıflandırması, endometriozisli hastalarda derin ve kompleks anatomik yayılımı değerlendirmede mevcut diğer sistemlere göre önemli avantajlar sunar. 2021’de yayınlanan Enzian versiyonu, bu avantajları genişletmiş ve non-invaziv tanı yöntemlerinin de dahil edilebildiği, multidisipliner ve bütüncül bir değerlendirme aracı olarak literatürde yerini almıştır.

2.1.8. Tedavi

Endometriozis, kronik pelvik ağrı, dismenore, dispareni ve infertilite gibi semptomlara yol açan, kadın üreme çağıının en sık rastlanan jinekolojik hastalıklarından biridir (85). Hastalığın yönetimi multidisipliner yaklaşım gerektirmekte olup; tedavi, hastanın yaşına, semptomların şiddetine, hastalığın yaygınlığına ve fertilitate beklentisine göre bireyselleştirilir (86).

Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), endometriozise bağlı ağrının yönetiminde sıklıkla ilk basamak tedavi olarak önerilmektedir. Bu ilaçlar, prostaglandin sentezini inhibe ederek ağrıyı azaltırlar. Ancak, özellikle dismenore gibi semptomlarda kullanımlarına dair yüksek kalitede kanıt sınırlıdır. 2017 yılında yapılan bir Cochrane derlemesinde, NSAİİ’lerin endometriozis ağrısındaki etkinliğini değerlendiren randomize kontrollü çalışmaların sayısının az olduğu, mevcut verilerin düşük kalitede olduğu ve kesin faydayı ortaya koyacak yeterli bulgunun bulunmadığı raporlanmıştır. Bununla birlikte, NSAİİ’lerin genellikle güvenli, kolay ulaşılabilir ve maliyeti düşük olması nedeniyle ilk basamakta sıkça tercih edildiği vurgulanmıştır (87).

Endometriozisin patofizyolojisinde östrojen bağımlılığı önemli rol oynadığı için, hormonal tedavi anahtar yaklaşımdır. Kombine oral kontraseptifler, progestinler ve Gonadotropin Salgılatıcı Hormon (GnRH) analogları sık kullanılan ajanlardır. Özellikle progestinler ve kombine oral kontraseptifler (KOK), hastalığın semptomlarının

baskılanmasında ve lezyon progresyonunun yavaşlatılmasında etkilidir. Ferrero ve ark. (2015), DIE ilk basamakta hormonal tedavilerin güvenli, etkin ve iyi tolere edildiğini, özellikle progestinlerin ağrı tedavisinde öncelikli olduğunu vurgulamıştır. GnRH agonistleri ise, ilk basamak tedaviden yanıt alınamayan olgularda önerilmektedir. Yeni nesil tedavi seçenekleri (örneğin aromataz inhibitörleri, oral GnRH antagonistleri) ise araştırma aşamasındadır. Son yıllarda, progestinler içerisinde özellikle dienogest'in endometriozis ilişkili ağrıda etkinliği gösterilmiş; düşük yan etki profili ve uzun süreli kullanım imkanı nedeniyle tercih edilmektedir. Levonorgestrel salınlı intrauterin sistem (LNG-IUS) de pelvik ağrı ve dismenoreyi azaltmada etkili bir alternatif olarak kullanılabilir. GnRH analoglarının ise hipoöstrojenik yan etkiler (osteoporoz, vazomotor semptomlar vb.) nedeniyle "add-back" tedavilerle (düşük doz östrojen veya progestin eklenerek) kullanılması önerilmektedir. Danazol ise, yan etkileri nedeniyle günümüzde daha az tercih edilmektedir (85,86).

Cerrahi, özellikle medikal tedaviye dirençli olgularda, ileri evre hastalıkta, anatomik distorsiyon veya infertilite durumlarında gündeme gelmektedir. Endometriotik lezyonların eksizyonu, semptomların kontrolünde ve anatomik bütünlüğün yeniden sağlanmasında etkilidir. Derin infiltratif endometriozisli hastalarda cerrahinin ağrı kontrolü açısından medikal tedaviye üstün olabilmektedir, ancak cerrahi komplikasyon risklerinin ve nüks oranlarının göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Cerrahi sonrası, nüksü önlemek amacıyla postoperatif hormonal supresyon tedavisi de sıklıkla önerilmektedir. Ağrının devam etmesi veya tekrarlaması durumunda, özellikle merkezi duyarlılık, myofasyal ağrı ve kronik ağrı sendromu gelişen olgularda multidisipliner ve multimodal tedavi yaklaşımları (fizyoterapi, psikososyal destek, beslenme değişiklikleri, tamamlayıcı tedaviler) de önem kazanmaktadır (88).

Endometriozisin yönetiminde, klasik medikal ve cerrahi tedavi yaklaşımlarının ötesine geçilmekte; hastaların bireysel ihtiyaçları doğrultusunda uzun vadeli, multimodal tedavi algoritmaları oluşturulmaktadır. Özellikle kronik pelvik ağrılı ve tekrarlayan endometriozisli kadınlarda psikolojik, fiziksel ve sosyal destek uygulamalarının bir arada yürütülmesi gerekmektedir. Sonuç olarak, endometriozis tedavisinde ana hedefler; hastanın yaşam kalitesini yükseltmek, ağrıyı kontrol altına almak, fertilitiyi korumak veya sağlamak ve tekrarlayan cerrahi oranlarını minimumda tutmaktır. Tedavi kararı mutlaka multidisipliner ekip ile ve hastanın bireysel ihtiyaçlarına göre verilmelidir.

2.1. GALECTİN-3

2.1.1. Galectin-3'ün Temel Özellikleri ve Moleküler Fonksiyonları

Galectin-3, immün hücrelerin aktivasyonu, hücreler arası adezyon, apoptozis ve inflamasyonun düzenlenmesi gibi çok sayıda süreçte rol oynar. Bu molekülün artmış ekspresyonu, endometriozis dokusunda hücrelerin hayatta kalmasına, invazyon yeteneğinin artmasına ve kronik inflamatuvar bir mikroçevre oluşmasına katkı sunar. Galectin-3, özellikle makrofajlar ve stromal hücrelerde yoğun eksprese edilerek, hastalığın ilerleyici ve tekrarlayıcı doğasına zemin hazırlar. Ayrıca, kanserleşme eğilimi olan jinekolojik hastalıklarda da benzer işlevler üstlendiği için, endometrioziste potansiyel risklerin anlaşılmasına da katkı sağlar (89).

Galectin-3'ün çok sayıda hastalıkta tanı, prognoz ve izlem biyobelirteci olabileceği gösterilmiştir. Bu protein, hücreler arası iletişim, hücre onarım, immün cevap, fibrozis ve hücreler arası iletişimde önemli rol oynar. Endometriozis özelinde ise, Galectin-3 biyolojik sıvılarda saptanabilir olması sayesinde, non-invaziv tanı ve izlemede büyük potansiyel taşır. Hastalığın erken döneminde Galectin-3 düzeylerindeki değişim, tanı ve aktivite belirlemede umut vadetmektedir. Farklı dokularda artmış ekspresyonu, hastalık şiddeti ve komplikasyon riskini öngörmeye değerli bilgiler sunar (90).

2.1.2. Tanıda Kullanımı ve Klinik Biyobelirteç Potansiyeli

Endometriozisli hastaların evrelerine göre Galectin-3 düzeylerini inceleyen bu çalışma, Galectin-3'ün tanı ve evrelemede biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini vurgulamaktadır. İleri evre hastalarda (Evre III ve IV) Galectin-3 düzeylerinin belirgin şekilde arttığı saptanmıştır. Bu artış, hastalığın ilerleyişiyle lezyon yükü ve fibrotik değişimlerin paralel seyretmesiyle ilişkilendirilmiştir. Bulgular, Galectin-3'ün hem hastalığın tespitinde hem de ilerleyişinin izlenmesinde kullanılabilir bir gösterge olduğunu göstermektedir. Ayrıca, Galectin-3'ün yüksek düzeylerinin semptom şiddetiyle de bağlantılı olduğu düşünülmektedir (91).

Bu güncel çalışmada, endometriozisli kadınlarda serum Galectin-3 düzeylerinin, hastalığın evresi ve klinik seyriyle anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle ileri evre ve karmaşık vakalarda Galectin-3 düzeyleri belirgin biçimde artmıştır. Ayrıca, malignite riskinin arttığı olgularda Galectin-3 seviyeleri daha da yüksektir. ROC analizi, Galectin-3'ün tanı için özgüllük ve negatif öngörü değeri bakımından yüksek potansiyel taşıdığını göstermektedir. Sonuçlar, Galectin-3'ün hem tanısal hem de prognostik bir biyobelirteç olarak klinik pratiğe girmesi için güçlü bir aday olduğunu göstermektedir (92).

2.1.3. İmmün Sistem ve Bağışıklık Kaçışı

Bu çalışmada, endometriozisli kadınların periferik ve peritoneal lenfositlerinde TIM-3 ve Galectin-9'un ekspresyonu incelenmiştir. Sonuçlar, Galectin-3'ün immün hücreler üzerindeki etkileriyle, peritoneal mikroçevrede kronik inflamasyonun sürdürülmesine ve immün toleransın sağlanmasına katkı sunduğunu göstermektedir. Özellikle TIM-3/Galectin-9 ekseninin, T hücre yanıtlarının baskılanması ve lezyon kalıcılığı açısından önem taşıdığı vurgulanmıştır. Galectin-3, inflamatuvar mikroçevreyi destekleyerek ektopik endometriyal hücrelerin bağışıklık sisteminden kaçmasına olanak tanır. Bu da endometriozis lezyonlarının kronikleşmesine ve rekürrensine zemin hazırlar (93).

2.1.4. Fibrozis, Lezyon Gelişimi ve Progresyonu

Galectin-3'ün endometriozis gelişimindeki rolünü hem in vivo hem in vitro deneysel modellerde araştıran bu çalışmada, Galectin-3 ekspresyonunun artması lezyon implantasyonu, büyüklüğü ve fibrozis derecesinin artışı ile doğrudan ilişkilendirilmiştir. Özellikle Galectin-3'ün VEGF, COX-2 ve TGF- β gibi anjiyogenik ve inflamatuvar faktörleri regüle ederek, yeni damar oluşumu ve fibrotik dokunun oluşmasını teşvik ettiği gösterilmiştir. Deneysel olarak Galectin-3'ün inhibe edilmesi, lezyon sayısında ve fibrotik değişikliklerde anlamlı azalmaya yol açmıştır. Bu bulgular, Galectin-3'ün hedefe yönelik tedavilerde kullanılacak yeni bir molekül olabileceğine işaret etmektedir. Çalışma ayrıca, fibrozis ve invazyonun klinik komplikasyonlara katkısını vurgulamaktadır (94).

Yang ve arkadaşları, over endometriozisinde Gal-3'ün özellikle fibrogenez üzerindeki etkilerine odaklanmıştır. Gal-3, fibroblastların proliferasyonunu ve tip 1 kollajen, CTGF, α -SMA gibi fibrozis belirteçlerinin sentezini artırarak, over dokusunda kalıcı fibrozis gelişimine katkıda bulunur. Bu süreç hem doku elastikiyetini azaltır hem de over rezerv kaybı ve infertilite gibi klinik sonuçlara yol açar. Ayrıca, Gal-3 baskılandığında lezyon büyüklüğü ve fibrozis derecesinin anlamlı şekilde azaldığı gösterilmiştir. Bulgular, Gal-3'ün hem lezyonun progresyonunda hem de fibrotik komplikasyonların gelişiminde anahtar role sahip olduğunu göstermektedir (95).

2.1.5. Hormonal Regülasyon ve Progesteron Direnci

Yang ve arkadaşlarının yazmış olduğu bu makale, endometriozisli infertil kadınlarda Gal-3'ün östrojen ve özellikle progesteron ile ilişkisini incelemiştir. Sağlıklı kadınlarda progesteron, eutopik endometriyumda Gal-3 ekspresyonunu artırırken, endometriozisli kadınlarda bu hormonal uyarı kaybolmuştur. Bu durum, hastalığın patogenezinde "progesteron direnci" kavramının moleküler bir yansımasıdır ve Gal-3 bu süreçte doğrudan rol oynar. Progesteron direnci, infertiliteye ve tedaviye yanıtızlığa zemin hazırlar. Sonuçlar, Gal-3'ün hem patogeneze hem de klinik tabloda önemli bir belirteç ve hedef olabileceğini ortaya koymuştur (96).

2.1.6. Klinik Sonuçlar ve Malignite ile İlişkisi

Çalışma, farklı endometriozis tiplerinde (peritoneal, over, derin infiltratif) Gal-3 ekspresyonunun arttığını ve bunun hastalığın spektrumunda evrensel bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Ayrıca ötopik endometriyumda da ekspresyon artışı saptanması, sistemik bir immün ve inflamatuvar düzensizlik olduğunu düşündürmektedir. Gal-3'ün lezyon gelişimi ve kalıcılığı üzerindeki etkisi hem hastalık yayılımı hem de semptom şiddetinde belirleyici olabilir. Farklı fenotiplerde yüksek Gal-3 seviyeleri, molekülün hastalık patogenezi üzerindeki çok boyutlu etkisini destekler (97).

Bu çalışma, Gal-3'ün endometriyum kanseri başta olmak üzere malign jinekolojik hastalıklardaki prognoz belirleyici rolüne odaklanmaktadır. Endometriozisli hastalarda da Gal-3 düzeylerinin izlenmesinin, atipik veya malign değişim riskinin erken belirlenmesinde yararlı olabileceği belirtilmiştir. Galectin-3, hücrel proliferasyon ve

apoptozis kontrolündeki işleviyle, benign-malign spektrumda önemli bir moleküler araçtır. Sonuçlar, Gal-3'ün jinekolojik hastalıklarda evreleme ve prognozda biyobelirteç olarak kullanılmasını desteklemektedir (98).

2.1.7. Sonuç ve Gelecek Perspektifi

Galectin-3, endometriozisin patogeneğinde, tanısında, prognozunda ve tedavisinde temel rolleri olan, çok boyutlu bir moleküldür. Hem immün sistem hem fibrozis hem de hormonal dinamiklerle etkileşimi sayesinde hastalığın klinik seyri ve komplikasyonları üzerinde etkili olmaktadır. Serumda, dokuda ve hücrese seviyede ölçülebilen bu protein, tanıdan tedaviye kadar modern tıbbın birçok aşamasında yeni olanaklar sunmaktadır. Gelecekte Gal-3'ün daha hassas biyobelirteç panellerinde ve hedefe yönelik tedavilerde kullanımı beklenmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI

Çalışmanın tasarımı prospektif Vaka-kontrol tipi gözlemsel bir çalışma olarak yapılmıştır. Çalışma, endometriozisli anneler ve kızlarının galectin-3 seviyelerini endometriozisi olmayan hastalarla karşılaştırarak, genetik geçişin ve biyobelirteçlerin hastalık gelişimindeki rolünü ortaya koymayı hedeflemektedir. Araştırmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Jinekoloji Polikliniği'ne başvuran endometriozis tanıli hastalar, bu hastaların sağlıklı biyolojik kızları ve sağlıklı kontrol grubu olarak seçilen bireyler katılmıştır. Endometriozis tanısı olan hastalarda ve kızlarında galectin-3 seviyelerinin incelenmesi yoluyla bu biyobelirtecin hastalık gelişiminde bir prediktör olup olmadığını değerlendirmek amaçlanmıştır. Çalışma için Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır. Çalışma süresi planlandığı üzere 3 ay olup, 01 Nisan 2025 tarihinde başlamış ve 01 Temmuz 2025'te sonlandırılmıştır.

Çalışma üç grup katılımcıyı içerecek şekilde yapıldı. Endometriozis tanısı almış kadınlar (anneler), bu annelerin 18-30 yaş arasındaki sağlıklı biyolojik kızları ve sağlıklı kontrol grubu olarak ayrıldı. Bu gruplar arasında galectin-3 seviyeleri karşılaştırılarak, özellikle endometriozisli annelerin kızlarında bu belirtecin seviyesinin yükselip yükselmediği ve bunun hastalık gelişimi açısından anlamlı bir gösterge olup olmadığı değerlendirildi. Çalışmamıza ait bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalayan 21 endometriozis tanısı almış olan kadın (anne), 18-30 yaş arasında daha önce endometriozis tanısı almamış sağlıklı biyolojik kızları ve 20 endometriozis tanısı olmayan sağlıklı kontrol grubundan antekübital venöz kan örnekleri alındı. Tüm hastaların açlık kan örnekleri 4000 rpm (10 dakikada devir) santrifüjde işlendi. Serum toplanıp analize kadar -80°C’de saklandı. Saklanan bu serumlar daha sonra galectin-3 değerlerini ölçmek için kullanıldı. Serumdaki insan galectin-3 konsantrasyonlarını ölçmek için ticari olarak temin edilebilen Enzime Bağlı İmmünosorbent Tahlili (ELISA) kitleri kullanıldı.

3.1.1. Değerlendirilen Klinik ve Demografik Özellikler

Araştırmaya dahil edilen tüm bireylerde aşağıdaki değişkenler sistematik olarak kaydedilecektir:

Demografik Veriler: Yaş, ağırlık, boy, vücut kitle indeksi (VKİ), menarş yaşı.

Menstrüel Özellikler: Adet düzeni, dismenore, disparoni ve kronik pelvik ağrı şiddeti.

Yaşam Tarzı ve Risk Faktörleri: Sigara kullanımı, ailede endometriozis öyküsü, gravida/parite, rahim içi araç varlığı.

Görüntüleme Bulguları: Ultrasonografi ile overde endometrioma ve/veya adenomyozis bulgusu .

Cerrahi Geçmiş: Daha önce geçirilmiş cerrahiler.

Biyobelirteç Düzeyi: Serum Galectin-3 düzeyi.

3.1.2. Veri Toplama ve Değerlendirme Süreci

Tüm klinik ve laboratuvar verileri, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde, ilgili araştırmacılar (Doç. Dr. Ayşegül Bestel ve Dr. Belda Tuğba Çetin) tarafından sistematik olarak değerlendirilecektir. Jinekolojik muayene ve ultrasonografi tüm olgularda standart şekilde uygulanacaktır. Galectin-3 analizi, araştırmaya özgü olarak tek seferlik kan örneğinden elde edilen serumda yapılacaktır. Çalışmaya katılan endometriozis tanılı hastalar ve sağlıklı kontrol grubu hastalarına jinekoloji poliklinikte rutin olarak ultrasonografi ve jinekolojik muayene yapılacaktır. Galectin-3 seviyesi ölçümü için hastaların antekübital venöz kan örnekleri araştırmaya özel olarak bir defaya mahsus alınacak Farmasina Tıbbi ve Kimyevi ürünler laboratuvarlarında çalışılacaktır. Çalışma için çağırılan endometriozisli annelerin kızları ise muayene edilmeyecek olup, sadece galectin-3 seviyesi ölçümü için tek seferlik antekübital venöz kan örnekleri alınarak Farmasina Tıbbi ve Kimyevi ürünler laboratuvarlarında çalışılacaktır.

3.1.3. Katılımcı Seçim Kriterleri

Çalışmamızda 1. grup olarak endometriozis tanısı almış olan kadınlar (anneler), 2. grup olarak bu annelerin sağlıklı biyolojik kızları ve 3. grup olarak ise sağlıklı kontrol grubundan alınan kan örneklerinde serum galectin-3 seviyelerine bakılarak endometriozis tanısı için erken biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağı araştırılmıştır.

3.1.3.1. Dahil Edilme Kriterleri:

Grup 1: 18-50 yaş, histopatolojik veya ultrasonografik olarak endometriozis tanısı almış, en az bir doğum yapmış, gönüllü ve bilgilendirilmiş onam vermiş kadınlar.

Grup 2: 18-30 yaş aralığında, endometriozis tanısı almamış (E-nabız ile doğrulandı), dismenore, disparoni, diskezi ve kronik pelvik ağrı semptomu bulunmayan, gönüllü ve bilgilendirilmiş onam vermiş kadınlar.

Grup 3: 18-50 yaş aralığında, ailede endometriozis öyküsü bulunmayan, ultrasonografi ve klinik muayenede endometriozis bulgusu olmayan, gönüllü ve bilgilendirilmiş onam vermiş kadınlar.

3.1.3.2. Dışlama Kriterleri:

Çalışmamızdan; otoimmün hastalık (lupus, romatoid artrit gibi) öyküsü olanlar, kronik inflamatuvar hastalığı (inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi) olanlar, kanser öyküsü veya aktif kanser tedavisi gören bireyler, son 6 ayda hormon tedavisi (oral kontraseptifler, GnRH analogları) kullanımı olanlar, ciddi böbrek veya karaciğer hastalığı olan bireyler, hamile veya emzirenler, son 3 ay içinde cerrahi operasyon geçiren bireyler ve çalışma devam ettiği sürece takip edilemeyen hastalar dışlanmıştır.

3.1.4. Örneklem Büyüklüğü

Araştırmada “kontrol ve 2 grubun GALEKTİN-3” ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup olmadığı hipotezinin değerlendirilmesi için gerekli örneklem sayısı “G. Power-3.1.9.2” programı kullanılarak hesaplanmıştır. Örneklem büyüklüğü, %95 güven düzeyi, $\alpha=0.05$ ve 0.95 teorik güç ile literatürde benzer çalışmadan elde edilen etki büyüklüğü 0.541 alınarak hesaplanmıştır (91). G-power programı ile yapılan analiz sonucunda minimum örneklem hacmi her grupta minimum 19 kişi olmak üzere toplamda 57 kişi olarak hesaplanmıştır. Çalışma sonrasında elde edilecek bulgular ile post-hoc güç (power) testi ile örneklemin yeterliliği tekrar test edilmiştir.

3.1.5. İstatistiksel Analiz

Araştırmada elde edilen veriler, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Windows 27.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Çalışmaya ait değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri olarak ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, medyan, sayı ve yüzde değerleri hesaplanmıştır. Veri setinin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile, varyansların homojenliği ise Levene testi ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) testi, normal dağılım göstermeyen veriler için ise Kruskal-Wallis H testi kullanılmıştır. ANOVA veya Kruskal-Wallis testlerinde anlamlı fark saptandığında, farkın hangi grup veya gruplardan kaynaklandığını belirlemek amacıyla Post-Hoc Bonferroni testi veya uygun non-parametrik post-hoc analizler uygulanmıştır. Gruplar arası ikili karşılaştırmalarda,

parametrik varsayımlar sağlanıyorsa Bağımsız Örneklem t-testi, sağlanmıyorsa Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi uygulanmıştır.

Çalışmada tanısal performans analizleri için ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi analizi yapılmış, eğri altı alan (AUC), duyarlılık, özgüllük ve optimum kesim noktası hesaplanmıştır.

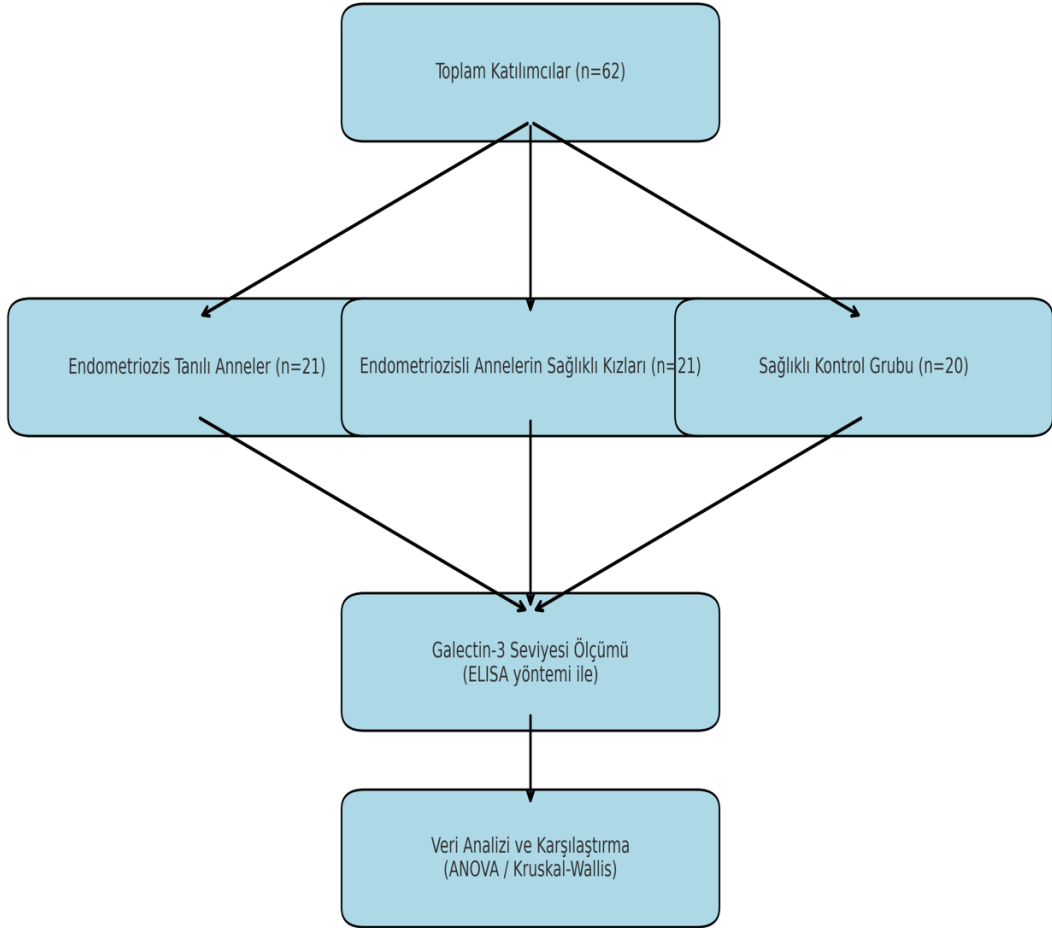
Değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla Spearman sıra korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Bağımsız değişkenlerin, Galectin-3 düzeyine etkisinin istatistiksel olarak incelenmesi için kovaryans analizi (ANCOVA) ve çoklu doğrusal regresyon analizi yapılmıştır.

Tüm istatistiksel testlerde birinci tip hata (α) olasılığı 0,05 olarak kabul edilmiştir. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. HASTA POPÜLASYONU

Çalışmaya dahil etme kriterlerini karşılayan endometriozis tanısı almış olan 21 hasta, bu hastaların sağlıklı (endometriozis tanısı olmayan) biyolojik kızları ve sağlıklı 20 kişi katılmıştır. Sonuç olarak 62 kişi ile istatistiksel analiz yapılmıştır (Şekil 1).



Şekil 1: Hasta akış şeması

4.2. TEMEL TANIMLAYICI ÖZELLİKLER

Bu çalışmaya dahil edilen hastalar üç gruba ayrılmıştır. Çalışmanın metodunda belirtildiği şekilde endometriozis tanısı konulan ilk grup Endometriozis tanısı almış kadınlar (anneler) olarak adlandırılmıştır. Bu grupta bulunan 21 hastanın yaşlarının ortancası 47(44-50) yıl olarak saptandı. Hastaların boylarının ortalaması 1,63(±0,06) metre, ağırlıklarının ortalaması 74,5(±9,89) kilogram ve vücut kitle indekslerinin (VKİ) ortalaması 28,2(±3,96) kg/m² olarak hesaplandı. Gravidelerin ortancası 2(2-4) ve paritelerinin ortancası 2(2-3) olarak saptandı. Hastaların menarş yaşlarının ortancasının 11(10-12) yıl olduğu görüldü. Bu hasta grubunun metodolojide anlatıldığı şekilde venöz kan örneklerinden alınan ve ölçülen Gal-3 seviyelerinin ortancası 9,32(8,57-9,63) ng/ml olarak saptandı. Endometriozise eşlik eden ek hastalıkları incelendiğinde bu gruptaki hastaların 1(%4,8)' inde diyabetes mellitus, 1(%4,8)' inde hipertansiyon, 2(%9,5)' sinde depresyon, 1(%4,8)' inde hipotiroidizm, 1(%4,8)' inde fibromiyalji, 2(%9,5)' sinde gastirit, 1(%4,8)' inde ise astım hastalığı mevcuttu. Geçirilmiş operasyon öyküleri incelendiğinde 7(%33,3) hastanın sezeryan(C/S), 6(%28,6) hastanın Laparoskopik kistektomi (LK) ve 6(%28,6) hastanın total laparoskopik histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi (TLH+BSO) veya total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi (TAH+BSO) ameliyatı geçirdiği görüldü. Sezeryan dışı abdominopelvik cerrahi öyküsü bulunan 10(%47,6) hasta mevcuttu. Abdominopelvik cerrahi öyküsü olan 16(%72) hasta mevcuttu. Abdominopelvik bölge dışı cerrahi öyküsü olan 2(%10) hasta mevcuttu. Rutin kullandıkları ilaçlar sorgulandığında 1 hastanın tiroit hormon replasmanı, 2 hastanın proton pompa inhibitörü, 2 hastanın selektif serotonin geri alım inhibitörü, 1 hastanın oral antidiyabetik ilaç ve 1 hastanın antihipertansif tedavisi aldığı saptandı. İki hastanın geçmişinde sigara tüketim öyküsü mevcuttu. Menstrüasyon döngüleri sorgulandığında 8 (38%) hastanın düzenli adet döngüsü ve 3 (14%) hastanın ise düzensiz adet döngüsüne sahip olduğu saptandı. Hastaların 10 (48%)'u ise menapozdaydı. Sadece bir hastada RİA mevcuttu. Dismenoresi olan 14 (67%) hasta, disparonisi olan 8(38%) hasta, 4 (19%) hasta da ise kronik pelvik ağrı şikayeti mevcuttu. Hastaların 4 (19%)' ünün ailesinde endometriozis öyküsü olduğu saptandı. Hastalardan bir tanesinde annesinde endometriozis öyküsü mevcuttu. İki hastanın kız kardeşinde ve bir hastanın kızında endometriozis mevcuttu. Fizik muayenelerinde sadece bir hasta rektus abdominis kasında 3 cm kitle tespit edildi. Diğer hastaların fizik muayene bulguları normal bulundu. Ultrasonografi ile değerlendirilen olguların %4,8'inde bilateral, yaklaşık

5–6 cm boyutlarında endometriotik kistik lezyonlar (endometrioma) izlendi. Bir olguda (%4,8) pelvik organlar doğal sınırlarda değerlendirilirken, histerektomi uygulanmış olan altı hastada (%29) uterus değerlendirme dışı bırakıldı. Bir olguda (%4,8) sağ overde 1,6 cm, sol overde ise 3,5 cm boyutlarında endometrioma saptandı. Üç hastada (%14) sağ overde 2,5 cm çapında, bir hastada (%4,8) ise sağ overde 3 cm, sol overde ise uterusu yapışık konumda 6 cm’lik kistik lezyon izlendi. Beş olguda (%24) yalnızca sağ overde 3 cm çapında endometrioma mevcutken, bir hastada (%4,8) sağ overde 6,5 cm boyutunda endometriotik kist, sol overde ise 6 cm çapında bilobüle hemorajik kist tespit edildi. İki hastada (%9,5) ise yalnızca sol overde 2 cm çapında kistik lezyon gözlemlendi. Bu gruptaki hastaların temel karakteristik özellikleri Tablo-1’ de detaylı bir şekilde sunulmuştur.

Tablo 1: Endometriozis tanısı almış kadınların temel karakteristik özellikleri

Değişken (birim)	Tüm hastalar (N=21) N (%), Ortalama ± SS, Ortanca (%25-75 Çeyreklikler)
Yaş (yıl)	47 (44-50)
Boy (m)	1,63 (±0,06)
Ağırlık (kg)	74,5 (±9,89)
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	28,2 (±3,96)
Gravide	2 (2-4)
Parite	2 (2-3)
Menarş yaşı (yıl)	11 (10-12)
Galectin-3 seviyesi (ng/ml)	9,32 (8,57-9,63)
Diyabetes Mellitus	1 (4,8)

Hipertansiyon	1 (4,8)
Depresyon	2 (9,5)
Hipotiroidizm	1 (4,8)
Fibromiyalj	1 (4,8)
Gastirit	2 (9,5)
Astım	1 (4,8)
Sezeryan	7 (33,3)
Laparoskopik kistektomi	6 (28,6)
TLH/TAH-BSO	6 (28,6)
Kolesistektomi	1 (4,8)
Kombine anterior-posterior kolporafi	1 (4,8)
Sezeryan dışı abdominopelvik cerrahi öyküsü	10 (47,6)
Abdominopelvik bölge dışı cerrahi öyküsü	2 (10)
Abdominopelvik cerrahi öyküsü	16 (72)
Eski sigara tüketicisi	2 (9,5)

Rahim içi araç varlığı	1 (4,8)
Menstürasyon döngüsü	
Düzenli	8 (38)
Düzensiz	3 (14)
Menapozda	10 (48)
Dismenore	14 (67)
Disparoni	8 (38)
Kronik pelvik ağrı	4 (19)
Ailede endometriozis öyküsü varlığı	4 (19)
Fizik muayenede patolojik bulgu olması	1 (4,8)

Bu çalışmaya dahil edilen ikinci grup, endometriozis tanısı almış annelerin 18–30 yaş aralığındaki sağlıklı biyolojik kızlarından oluşan risk grubu olarak tanımlanmıştır. Bu grupta yer alan 21 bireyin yaşlarının ortancası 26 (18–28) yıl olarak saptanmıştır. Boylarının ortancası 1,66 (1,60–1,71) m, kilo ortancası 63 (55–75) kg, vücut kitle indeksi (VKİ) ise ortanca 22,6 (20,2–25,8) kg/m² olarak hesaplanmıştır. Gravida dağılımına bakıldığında, olguların %81’inin hiç gebelik geçirmediği, %14’ünün bir gebelik, %4,8’inin ise iki gebelik öyküsü olduğu belirlenmiştir. Parite açısından da benzer bir dağılım mevcut olup, %81’inde doğum öyküsü yokken, %14’ünde bir, %4,8’inde iki doğum mevcuttur. Menarş yaşı değerlendirildiğinde, katılımcıların %38’i 11 yaşında, %38’i 12 yaşında, %9,5’i 13 yaşında, %9,5’i 14 yaşında ve %4,8’i 15 yaşında menarşa ulaştığı tespit edilmiştir.

Katılımcıların hiçbirinde diyabetes mellitus, hipertansiyon, depresyon, hipotiroidi, fibromiyalji, gastrit veya astım gibi sistemik hastalık öyküsü bulunmamaktadır. Benzer şekilde, bu gruptaki bireylerde sezaryen dışı abdominopelvik cerrahi, laparoskopik kistektomi, total laparoskopik ya da abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi (TLH/TAH + BSO), kolesistektomi veya kombine anterior-posterior kolporafi operasyonu öyküsüne de rastlanmamıştır. Sezaryen öyküsü %14 oranında saptanmış olup, katılımcıların %86'sında böyle bir öykü yoktur. Abdominopelvik bölge dışı cerrahi öyküsü yalnızca bir bireyde (%4,8) mevcuttur. Bu gruptaki kişilerin hiçbirinde düzenli ilaç kullanımı olmadığı; sigara öyküsünün ise yalnızca bir bireyde (%4,8) mevcut olduğu belirlenmiştir. Menstrual döngü açısından %81'inin düzenli adet gördüğü, %19'unun ise düzensiz sıkluslara sahip olduğu; RİA kullanımının ise sadece bir olguda (%4,8) mevcut olduğu görülmüştür. Dismenore öyküsü %38, disparoni öyküsü %14 ve kronik pelvik ağrı öyküsü %4,8 oranında bildirilmiştir. Fizik muayenede tüm bireylerde normal bulgular saptanmıştır. Ultrasonografi değerlendirmesinde %86 oranında pelvik organlar doğal olarak izlenmiş, %4,8 oranla polikistik over görünümü, sağ overde 3 cm'lik kistik lezyon ve sol overde 3 cm çapında basit kist gözlenmiştir. Bu hasta grubunda venöz kan örneklerinden ölçülen Gal-3 düzeyinin ortancası 9,31 (5,86–9,33) ng/ml olarak saptanmıştır. Risk grubundaki bireylerin tanımlayıcı özellikleri detaylı şekilde Tablo-2' de sunulmuştur.

Tablo 2: Endometriozis tanılı kadınların sağlıklı biyolojik kızlarının temel karakteristik özellikleri

Değişken (birim)	Tüm hastalar (N=21) N (%), Ortalama ± SS, Ortanca (%25-75 Çeyreklikler)
Yaş (yıl)	26 (18-28)
Boy (m)	1,66 (1,6-1,71)
Ağırlık (kg)	63 (55-75)
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	22,6 (20,2-25,8)
Gravide	0 (0-0)
Parite	0 (0-0)
Menarş yaşı (yıl)	12 (11-12)

Gal-3 seviyesi (ng/ml)	9,31 (5,86-9,33)
Sezeryan	3 (14)
Abdominopelvik bölge dışı cerrahi öyküsü	1 (4,8)
Sigara kullanımı	1 (4,8)
Menstürasyon döngüsü	
Düzenli	17 (81)
Düzensiz	4 (19)
Rahim içi araç varlığı	1 (4,8)
Dismenore	8 (38)
Disparoni	3 (14)
Kronik pelvik ağrı	1 (4,8)

Üçüncü gruptaki hastalar sağlıklı kontrol grubu olarak adlandırılmıştır. Bu grupta yer alan 20 hastanın yaş ortalaması $24 \pm 2,04$ yıl olarak saptanmıştır. Boylarının ortanca değeri 1,63 (1,62–1,67) m, ağırlıklarının ortancası 55 (54–59) kg ve vücut kitle indekslerinin (VKİ) ortancası 21,36 (19,7–22) kg/m² olarak hesaplanmıştır. Tüm hastaların gravide ve parite sayıları 0 olarak bildirilmiştir. Menarş yaş ortalaması $11,8 \pm 1,11$ yıl olarak tespit edilmiştir. Hastaların eşlik eden sistemik hastalıkları değerlendirildiğinde; 20 hastanın tamamında diyabetes mellitus, hipertansiyon, fibromiyalji, gastrit ve astım hastalığı bulunmadığı, yalnızca 1 (%5) hastada depresyon ve 1 (%5) hastada hipotiroidizm olduğu görülmüştür. Sezaryen dışı abdominopelvik cerrahi öyküsü, laparoskopik kistektomi, TLH-BSO/TAH-BSO, sezaryen (C/S), kombine anterior-posterior kolporafi operasyonu, kolesistektomi ya da abdominopelvik bölge dışı cerrahi öyküsü hiçbir hastada mevcut değildi. Rutin ilaç kullanımı sorgulandığında 1 (%5) hastanın seçici serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) kullandığı saptanmıştır. Sigara kullanım öyküsü bulunan hasta oranı %5 (1 hasta) olup, geri kalan hastalarda bu öyküye rastlanmamıştır. Menstürasyon döngüsü düzeni incelendiğinde 19

(%95) hastada düzenli, 1 (%5) hastada ise düzensiz adet döngüsü olduğu belirlenmiştir. Rahim içi araç (RİA) kullanımını hiçbir hastada bulunmamaktadır. Ağrı semptomları değerlendirildiğinde yalnızca 1 (%5) hastada dismenore mevcuttur; hiçbir hastada disparoni veya kronik pelvik ağrı bildirilmemiştir. Fizik muayene bulguları tüm hastalarda doğal sınırlarda olup patolojik bulguya rastlanmamıştır. Ultrasonografi ile yapılan değerlendirmede tüm olgularda pelvik organların doğal sınırlarda olduğu görülmüştür.

Bu grupta yer alan hastalardan elde edilen venöz kan örnekleriyle ölçülen serum Galectin-3 düzeylerinin ortancası 7,07 (5,06–9,33) ng/ml olarak saptanmıştır. Bu gruba ait temel demografik, klinik ve biyokimyasal özellikler Tablo-3'te sunulmuştur.

Tablo 3: Sağlıklı kontrol grubu kişilerin temel karakteristik özellikleri

Değişken (birim)	Tüm hastalar (N=21) N (%), Ortalama ± SS, Ortanca (%25- 75 Çeyreklikler)
Yaş (yıl)	24 ± 2,04
Boy (m)	1,63 (1,62-1,67)
Ağırlık (kg)	55 (54-59)
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	21,36 (19,7- 22)
Gravide	0 (0-0)
Parite	0 (0-0)
Menarş yaşı (yıl)	11,8 ± 1,11
Depresyon	1 (5)

Hipotiroidizm	1 (5)
Sigara kullanımı	1 (5)
Menstürasyon döngüsü Düzenli Düzensiz	19 (95) 1 (5)
Dismenore	1 (5)
Gal-3 seviyesi (ng/ml)	7,07 (5,06-9,33)

4.3. GRUPLAR ARASINDA DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Gruplar arası temel demografik ve klinik değişkenlerin karşılaştırılması Tablo 4 ve 5'te sunulmuştur. Analizler sonucunda, yaş, ağırlık, vücut kitle indeksi, gravida ve parite açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır (tüm $p < 0,001$). Menarş yaşı ve boy ise gruplar arasında anlamlı şekilde farklılık göstermemiştir ($p > 0,05$). Çalışmaya dahil edilen üç grup arasında kategorik değişkenlerin dağılımı Ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır. Menstrüel döngü düzeni ($\chi^2=26,3$; $sd=4$; $p < 0,001$), dismenore varlığı ($\chi^2=16,7$; $sd=2$; $p < 0,001$), disparoni ($\chi^2=10,4$; $sd=2$; $p=0,005$) ve abdominopelvik cerrahi öyküsü ($\chi^2=32,0$; $sd=2$; $p < 0,001$) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanmıştır. Kronik pelvik ağrı açısından ise anlamlılığa yakın bir fark mevcuttur ($\chi^2=5,48$; $sd=2$; $p=0,065$). Diabetes mellitus, hipertansiyon, depresyon, hipotiroidizm, sigara kullanımı ve rahim içi araç varlığı açısından ise gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Bu bulgular, özellikle menstrual semptomlar ve cerrahi öykü açısından gruplar arası heterojenliğin varlığını göstermektedir.

Bu sonuçlar, üç grup arasında bazı temel demografik ve klinik parametrelerin homojen olmadığını ve özellikle yaş, VKİ, gebelik/doğurganlık öyküsü ve menstrual semptomların Galectin-3 ile yapılan analizlerin yorumlanmasında karıştırıcı değişken olabileceğini göstermektedir.

Tablo 4: Gruplar arasında demografik özelliklerin karşılaştırılması, Sürekli değişkenler

Değişken (birim) Ortalama ± SS, Ortanca (%25-75 Çeyreklikler)	Grup-1 (Endometriozis tanılı kadınlar) (N=21)	Grup-2 (Sağlıklı biyolojik kızları) (N=21)	Grup-3 (Sağlıklı kontroller) (N=20)	P-değeri
Yaş	47 (44-50)	26 (18-28)	24 ± 2,04	<0,001
Boy (m)	1,63 (±0,06)	1,66 (1,6-1,71)	1,63 (1,62-1,67)	0,171
Kilo (kg)	74,5 (±9,89)	63 (55-75)	55 (54-59)	<0,001
VKİ (kg/m ²)	28,2 (±3,96)	22,6 (20,2-25,8)	21,36 (19,7-22)	<0,001
Gravida	2 (2-4)	0 (0-0)	0 (0-0)	<0,001
Parite	2 (2-3)	0 (0-0)	0 (0-0)	<0,001
Menarş Yaşı	11 (10-12)	12 (11-12)	11,8 ± 1,11	0,171

Tablo 5: Gruplar arasında demografik özelliklerin karşılaştırılması, Kategorik değişkenler

Değişken N (%)	Grup 1: Anneler (N=21)	Grup 2: Kızlar (N=21)	Grup 3: Kontrol (N=20)	P-değeri
Diabetes Mellitus	1 (%4,8)	0 (%0)	0 (%0)	0,371
Hipotiroidizm	1 (%4,8)	0 (%0)	1 (%5)	0,588
Sigara Kullanım Öyküsü	2 (%9,5)	1 (%4,8)	1 (%5)	0,291

4.4. SERUM GALECTİN-3 SEVİYELERİNİN GRUPLAR ARASINDA KARŞILAŞTIRILMASI

Her üç gruptaki hastaların Gal-3 seviyelerinin dağılımlarına bakıldığında endometriozis tanısı almış olan kadınların Gal-3 seviyelerinin normal dağılıma uymadığı saptandı (Shapiro-Wilk $p<0,001$).

Endometriozis tanısı almış olan kadınların (annelerin) sağlıklı biyolojik kızlarının Gal-3 seviyelerinin normal dağılıma uymadığı saptandı (Shapiro-Wilk $p<0,001$).

Sağlıklı kontrol grubundaki kişilerin Gal-3 seviyelerinin normal dağılıma uymadığı saptandı (Shapiro-Wilk $p=0,044$).

Bu üç gruptaki kişilerin Gal-3 seviyeleri karşılaştırılmak istendiğinde 3 grupta normal dağılıma uymaması nedeniyle Kruskal-Wallis H testi kullanıldı. Üç grup arasında

Gal-3 düzeyleri Kruskal-Wallis H testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($\chi^2=2,12$, $sd=2$, $p=0,347$). Bu bulgu, Galectin-3 seviyelerinin endometriozisli hastalar, onların sağlıklı biyolojik kızları ve sağlıklı kontrol bireyleri arasında ayırt edici bir biyobelirteç olarak kullanılmasının klinik olarak anlamlı bir katkı sağlamayabileceğine işaret etmektedir. Hesaplanan etki büyüklüğü ($\epsilon^2=0,0347$) küçük düzeydedir. Bu değer oldukça küçük, yani gruplar arasındaki farkın etkisi zayıf olarak bulunmuştur. Genel kılavuzlara göre $\epsilon^2 < 0,01$ ise çok küçük, $0,01-0,06$ arasında ise küçük etki, $0,06-0,14$ orta etki ve $>0,14$ büyük etki olarak sınıflandırılmaktadır. Analiz sonucunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu istatistiksel verileri Tablo-5’ te sunulmuştur. Serum Galectin seviyelerinin gruplar arası karşılaştırılması Şekil 2’ de grafik olarak gösterilmiştir.

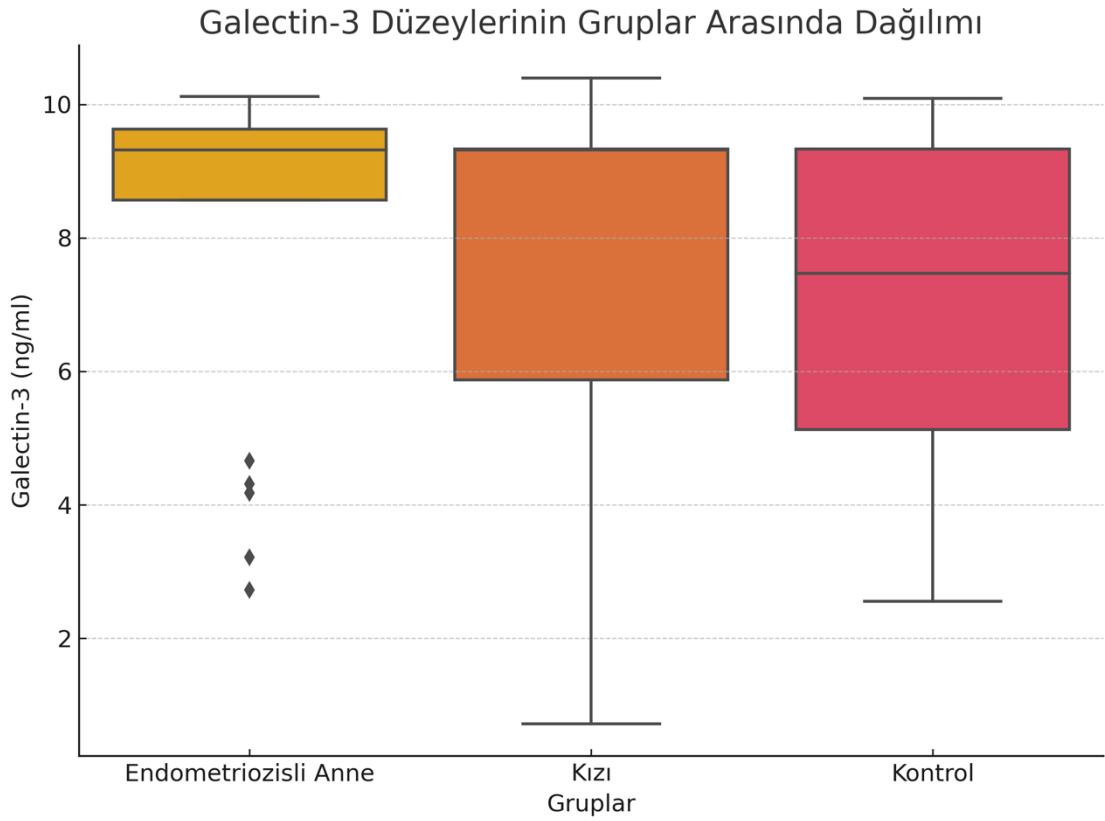
Tablo 6: Serum Galectin seviyelerinin gruplar arası karşılaştırılması

	Khi-kare (χ^2)	Serbestlik derecesi (df)	P değeri	Etki büyüklüğü (ϵ^2)
Galectin-3	2,12	2	0,347	0,0347

Galectin-3 düzeyleri açısından yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda, endometriozisli anneler ile sağlıklı kontrol grubu ($p=0,356$), endometriozisli anneler ile kızları ($p=0,955$) ve sağlıklı kontrol grubu ile endometriozisli annelerin kızları ($p=0,515$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Bu sonuçlar, gruplar arasında Galectin-3 düzeylerinin benzer dağılım gösterdiğini ortaya koymaktadır. Bu istatistiksel verileri Tablo-7’ te sunulmuştur.

Tablo 7: Galectin-3 düzeyleri açısından grupların ikili karşılaştırmaları (Pairwise Comparisons)

Karşılaştırılan Gruplar	W (İstatistik)	P değeri
Endometriozisli anne – Kontrol	-1,941	0,356
Endometriozisli anne – Kızı	-0,411	0,955
Kontrol – Kızı	1,553	0,515



Şekil 2: Serum Galectin seviyelerinin gruplar arası karşılaştırılması

4.5. ENDOMETRİOZİS TANILI KADINLAR (ANNELER) VE BİYOLOJİK KIZLARININ GALECTİN-3 SEVİYELERİNİN KORELASYON ANALİZİ

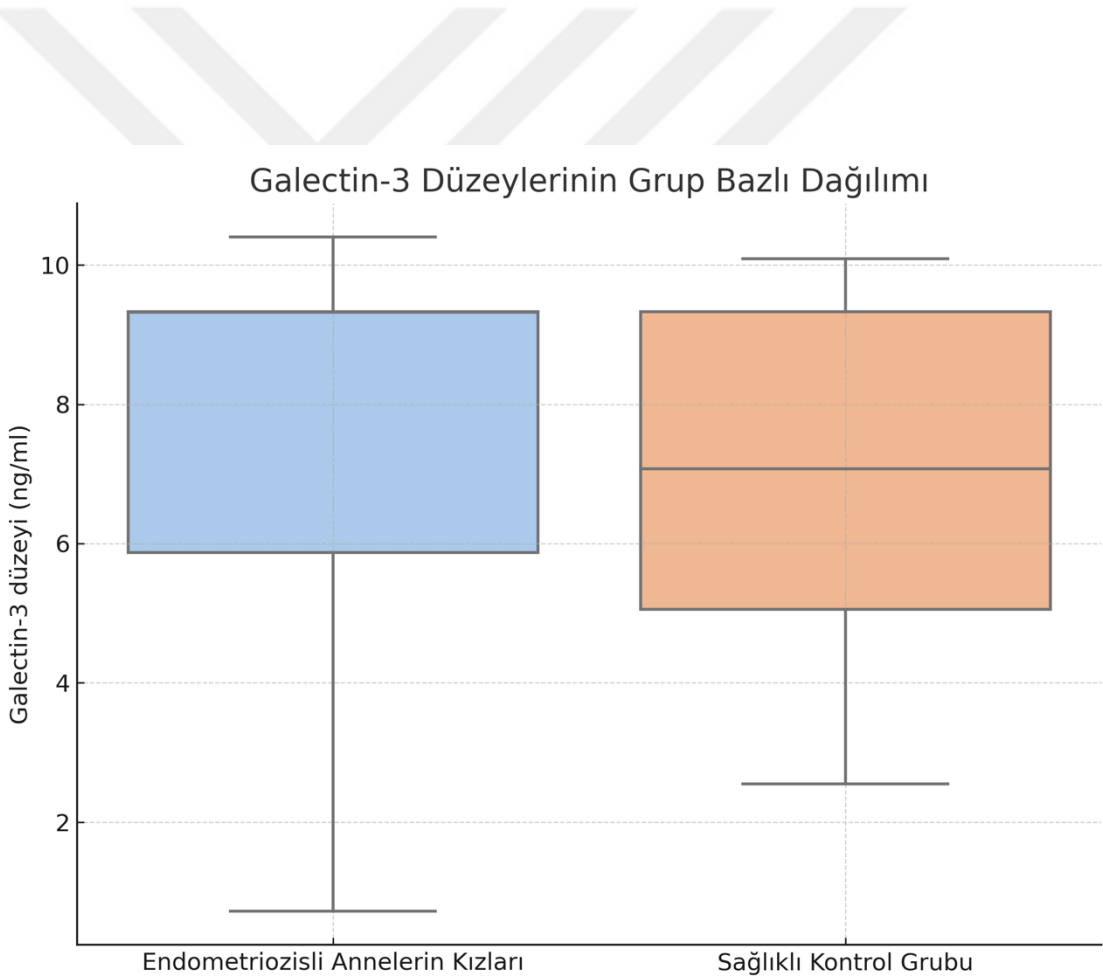
Endometriozis tanısı almış anneler ile biyolojik kızlarının Gal-3 düzeyleri arasındaki ilişki, iki değişkenin sürekli niceliksel ölçümlere dayanması nedeniyle korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Her iki gruba ait verilerin normal dağılım varsayımını karşılayıp karşılamadığı Shapiro-Wilk testi ile incelenmiş ve her iki grup için de p değerlerinin $<0,001$ bulunması üzerine verilerin normal dağılmadığı sonucuna varılmıştır. Bu nedenle parametrik olmayan bir yöntem olan Spearman sıralama korelasyon testi uygulanmıştır. Yapılan analiz sonucunda, annelerin ve kızlarının Gal-3 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,035$; $p=0,880$). Bu bulgu, Gal-3 düzeylerinin kuşaklar arası biyolojik benzerliğini destekleyecek yönde anlamlı bir korelasyon olmadığını göstermektedir.

4.6. ENDOMETRİOZİS TANILI KADINLARIN SAĞLIKLI BİYOLOJİK KIZLARI VE SAĞLIKLI KONTROL GRUBUNUN GALECTİN-3 SEVİYELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Endometriozis tanılı kadınların sağlıklı biyolojik kızları ile sağlıklı kontrol grubunun Gal-3 düzeyleri, normal dağılım varsayımını karşılamadıkları için parametrik olmayan Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Yapılan analiz sonucunda iki grup arasında Gal-3 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,278$). Bu bulgu, Gal-3 düzeylerinin endometriozisli bireylerin kızlarında sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı bir farklılık göstermediğini ortaya koymaktadır.

Klinik olarak değerlendirildiğinde, Gal-3'ün endometriozisli annelerin kızlarında erken biyobelirteç olarak anlamlı bir düzeyde artış göstermemesi, bu biyobelirtecin hastalık gelişimi açısından tek başına yeterli tanısal değer taşımadığını düşündürmektedir. Bu durum, Gal-3 düzeylerinin ailesel geçiş veya genetik yatkınlıkla doğrudan

ilişkilendirilebilmesi için daha geniş örneklemler ve prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu ortaya koymaktadır. Şekil 3'te Endometriozisli annelerin sağlıklı kızları ile sağlıklı kontrol grubunun Galectin-3 düzeylerinin iki farklı grup arasında dağılımını görsel olarak karşılaştırmaktadır. Endometriozisli annelerin sağlıklı kızları ile sağlıklı kontrol grubu arasında Galectin-3 düzeyleri bakımından medyan değerler benzer görünmekle birlikte, dağılım genişliği ve uç değerlerin varlığı dikkat çekicidir. Galectin-3 düzeyleri her ne kadar endometriozis ile ilişkili inflamatuvar süreçlerde rol oynasa da endometriozisli annelerin kızlarında bu biyobelirtecin anlamlı düzeyde yükselmediği görülmüştür. Bu durum Galectin-3'ün yalnızca hastalık mevcutken yükseldiğini, genetik yatkınlığa sahip bireylerde ise bazal seviyede kaldığını düşündürmektedir.

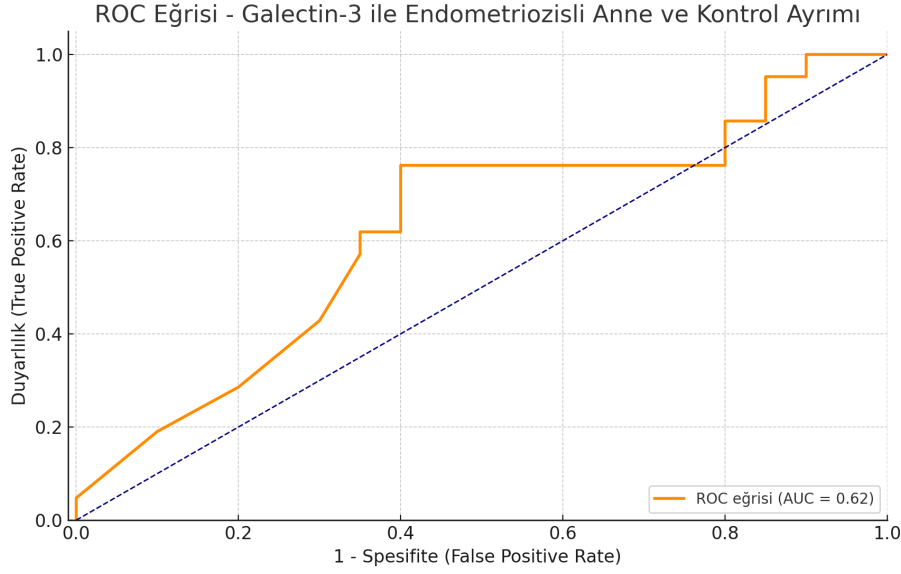


Şekil 3: Endometriozisli annelerin sağlıklı kızları ile sağlıklı kontrol grubunun Galectin-3 düzeylerinin dağılımını gösteren boxplot grafiği.

4.7. SERUM GALECTİN-3 SEVİYELERİNİN AYIRT EDİCİLİĞİNİN ROC ANALİZİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu çalışmada, Galectin-3 düzeylerinin endometriozisli bireyleri tanımlamadaki tanısal performansı ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi ile değerlendirilmiştir. ROC analizinde AUC değeri 0,62 olarak hesaplanmıştır. Bu değer, Gal-3 düzeylerinin endometriozisli anneleri sağlıklı kontrol bireylerinden ayırt etmede sınırlı bir tanısal ayırt ediciliğe sahip olduğunu göstermektedir. ROC analizinde optimum eşik değeri belirlemek amacıyla, tanı testlerinde yaygın olarak kullanılan Youden İndeksi ($J = \text{Sensitivite} + \text{Spesifite} - 1$) yöntemi kullanılmıştır.

Youden İndeksi hesaplaması ile optimum eşik değeri belirlenmiş ve bu eşik değere göre duyarlılık %76,2 ve özgüllük %60 olarak hesaplanmıştır. Gal-3, bu bulgulara göre tek başına güvenilir bir biyobelirteç olarak değerlendirilmemelidir; ancak daha geniş örneklemlerle çalışmalarda başka biyobelirteçlerle birlikte kullanıldığında klinik karar sürecine katkı sağlayabilir. Bu çalışmanın AUC = 0,62 değeri diğer yayınlarla tutarlı olup, Gal-3'ün orta–zayıf düzeyde tanısal değer taşıdığını desteklemektedir. Literatürdeki çeşitlilik, bu biyobelirtecin tek başına yeterli olmadığını ancak diğer klinik parametrelerle bütünleştirildiğinde tanıya katkı sağlayabileceğini göstermektedir. Şekil 4'te ROC eğrisi görsel olarak sunulmuştur.



Şekil 4: Galectin-3 düzeylerinin endometriozisli anneleri sağlıklı kontrol bireylerinden ayırt etmedeki değeri

Elde edilen AUC değeri 0,62, Gal-3 düzeylerinin endometriozisli bireyleri sağlıklı kontrollerden ayırmadaki tanısal doğruluğunun zayıf düzeyde olduğunu göstermektedir. Duyarlılığın %76,2 olması, bu belirtecin endometriozisli bireylerin büyük çoğunluğunu tanımlayabildiğini gösterse de özgüllüğün %60 düzeyinde kalması, sağlıklı bireylerin önemli bir kısmının yanlış pozitif olarak sınıflandırılabileceğini ortaya koymaktadır. Belirlenen 8.57 ng/ml eşik değeri, Galectin-3 düzeyinin endometriozisli anneleri sağlıklı kontrollerden ayırt etmede kullanılabilecek en uygun sınır değer olarak hesaplanmıştır.

Bu bağlamda, Galectin-3 biyobelirteci tek başına tanı aracı olarak yeterli düzeyde güçlü görünmemektedir. Ancak, diğer klinik ve laboratuvar parametrelerle birlikte kullanıldığında endometriozis için yardımcı bir biyobelirteç olma potansiyeli taşıyabileceği düşünülmektedir. Tablo 7’ da ROC analizinin sonuçları detaylıca sunulmuştur.

Tablo 8: Serum Galectin-3 seviyesi için ROC analiz özeti

Ölçüm	Değer
AUC (Eğri Altı Alan)	0,62
Optimum Cut-off Değeri	8,57 ng/ml
Duyarlılık (Sensitivite)	%76,2
Özgüllük (Spesifite)	%60

4.8. GALECTİN-3 DÜZEYLERİNİN GRUPLAR ARASI FARKLILIKLARININ VE POTANSİYEL KARIŞTIRICI DEĞİŞKENLERİN ETKİSİNİN KOVARYANS ANALİZİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu bölümde, Gal-3 düzeylerinin üç grup arasında (endometriozis tanılı anneler, bu bireylerin sağlıklı biyolojik kızları ve endometriozis öyküsü olmayan sağlıklı kontroller) farklılık gösterip göstermediği, yaş, vücut kitle indeksi, menarş yaşı, gravide ve parite gibi potansiyel karıştırıcı değişkenlerin etkileri kontrol edilerek Kovaryans Analizi (ANCOVA) ile değerlendirilmiştir. ANCOVA modeli; bağımlı değişken olarak Gal-3 düzeyini, sabit faktör olarak “Grup” değişkenini ve kovaryant olarak ise yaş, BMI, menarş yaşı, gravide ve parite değişkenlerini içermiştir. Model uyum ölçütlerine göre, genel model anlamlı bulunmamış ($F(7,54) = 0,846, p = 0,554$), bu durum Gal-3 düzeylerinin gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediğini işaret etmektedir. Grup değişkeni incelendiğinde, Grup etkisinin anlamlı olmadığı ($F = 1,177, p = 0,316$) ve etki büyüklüğünün oldukça düşük olduğu görülmüştür ($\eta^2 = 0,039$). Karıştırıcı değişkenlerden yalnızca yaş parametresinin Gal-3 düzeyleri üzerinde sınırdaki etkili olabileceği izlenmiştir ($F = 1,787, p = 0,187$). Ancak bu etki de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir. ANCOVA bulguları, Gal-3 düzeylerinin yalnızca hastalık durumuna değil; aynı zamanda bireysel biyolojik ve çevresel değişkenlere bağlı olarak farklılık gösterebileceğini ve grup etkisinin bağımsız bir belirleyici olmayabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, Gal-3 düzeyleri ile hastalık durumu arasındaki ilişkiyi daha güçlü şekilde ortaya koyabilmek için, daha büyük örneklemler ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

4.9. ENDOMETRİOZİS TANISI ALMIŞ KADINLARIN GALECTİN-3 DÜZEYLERİNİN KLİNİK DEĞİŞKENLERLE KORELASYONU

Endometriozis tanısı almış annelerden oluşan grupta, serum Gal-3 düzeyi ile bazı klinik ve antropometrik değişkenler arasındaki ilişki, Spearman sıralama korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Bu analiz, verilerin normal dağılım göstermemesi nedeniyle tercih edilmiştir. Vücut kitle indeksi ile Gal-3 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir negatif korelasyon saptanmıştır ($\rho = -0,491, p = 0,024$). Bu durum,

VKİ değeri arttıkça Gal-3 düzeyinin azaldığını göstermektedir. Buna karşılık, Galectin-3 düzeyi ile yaş ($\rho = 0,070$, $p = 0,761$), boy ($\rho = -0,002$, $p = 0,993$), kilo ($\rho = -0,460$, $p = 0,036$), gravide ($\rho = 0,088$, $p = 0,704$), parite ($\rho = 0,074$, $p = 0,749$) ve menarş yaşı ($\rho = 0,276$, $p = 0,226$) arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu bulgular, endometriozisli bireylerde Galectin-3 düzeylerinin beden kompozisyonu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle vücut kitle indeksinin artmasıyla Galectin-3 düzeyinin anlamlı şekilde azalması, inflamatuvar süreçlerde adiposit kaynaklı düzenleyici etkilerin rol oynayabileceğini ima etmektedir. Bu durum, Galectin-3'ün endometriozisin patofizyolojisinde yalnızca genetik değil, aynı zamanda metabolik etmenler tarafından da şekillendirilebileceğine işaret etmektedir.

Ancak bu sonuçların daha geniş örneklemler ve prospektif çalışmalarda doğrulanması gerekmektedir. Ayrıca, Galectin-3 düzeylerinin yalnızca tanı amaçlı değil, hastalık şiddeti veya tedaviye yanıt gibi klinik çıktılarla olan ilişkisi de ilerleyen çalışmalarda incelenmelidir.

Klinik olarak bu bulgu, obezite veya artmış vücut kitle indeksinin Galectin-3 düzeyini baskılayıcı etki gösterebileceğini ve bu nedenle Gal-3 düzeylerinin yorumlanmasında BMI gibi karıştırıcı değişkenlerin dikkate alınması gerektiğini göstermektedir. Bu etki, Gal-3'ün inflamatuvar yanıt ve metabolik faktörlerle ilişkili biyolojik bir belirteç olabileceği düşüncesini desteklemektedir.

4.10. ÇOKLU DOĞRUSAL REGRESYON ANALİZİ BULGULARI

Bu çalışmada, endometriozis tanısı almış annelerde serum Gal-3 düzeylerini etkileyen klinik ve demografik değişkenler çoklu doğrusal regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Bağımlı değişken olarak Galectin-3 düzeyi kullanılmış; bağımsız değişkenler arasında yaş, VKİ, menarş yaşı, doğurganlık öyküsü (gravide, parite), cerrahi öyküsü, adet özellikleri ve ağrı şikâyetleri gibi hem sürekli hem de ikili kategorik değişkenler modele dahil edilmiştir. Modelde anlamlılığa ulaşan tek değişken “parite” olup, Gal-3 düzeyi ile pozitif yönde ilişkili bulunmuştur ($\beta = 3,0369$; $p = 0,105$). Ancak bu sonuç istatistiksel anlamlılık düzeyi olan $p < 0,05$ 'i karşılamamakla birlikte, anlamlılığa yakın bir eğilim göstermektedir. Bunun dışında, “laparoskopik kistektomi öyküsü” ($\beta = 9,9196$; $p = 0,109$) ve “intrauterin araç varlığı” ($\beta = 14,4135$; $p = 0,113$) da Gal-3 düzeyini

artırıcı etkiye sahip görünmekle birlikte, bu değişkenler de istatistiksel anlamlılık sınırının üzerinde kalmıştır. Model genel olarak, Galectin-3 düzeylerini anlamlı şekilde yorumlayabilecek güçlü bir öngörücü seti sunmamaktadır (tüm $p > 0.05$). Bu durum, Galectin-3 düzeylerinin tek bir klinik veya demografik değişkenle açıklanamayacak kadar çok faktörlü bir biyobelirteç olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca örneklem büyüklüğünün sınırlı olması, istatistiksel gücü azaltmış ve bazı ilişkilerin anlamlılık eşiğine ulaşamamasına neden olmuş olabilir. Gal-3 düzeyi ile doğurganlık parametreleri, cerrahi öykü veya ağrı semptomları arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır. Ancak bazı değişkenlerin (örneğin RIA kullanımı ve parite) Gal-3 düzeyini etkileme eğiliminde olması, bu biyobelirtecin endometriozis patofizyolojisi ile olası dolaylı ilişkilerini destekleyici niteliktedir. Bu bulgular, Gal-3'ün endometriozisle ilişkili biyobelirteç potansiyelini tam olarak değerlendirmek için daha büyük örneklemli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu ortaya koymaktadır.

4.11. POST-HOC GÜÇ ANALİZİ

Bu çalışmada elde edilen bulgularla yapılan post-hoc güç analizi sonucunda, üç grup arasında Galectin-3 düzeyi açısından gözlenen küçük etki büyüklüğü (Cohen's $f=0,19$) ve toplam 62 kişilik örneklem büyüklüğüyle çalışmanın istatistiksel gücü %24 olarak bulunmuştur. Bu sonuç, örneklem büyüklüğünün, küçük etki büyüklüklerini saptamak için yeterli olmadığını göstermektedir.

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, serum Galectin-3 düzeylerinin endometriozisli kadınlar ile sağlıklı kontroller arasında ayırt ediciliğini incelemeyi ve Galectin-3'ün potansiyel bir biyobelirteç olarak tanıdaki değerini ortaya koymayı amaçlamıştır. ROC analizi sonuçlarına göre, Galectin-3 düzeylerinin eğri altı alan (AUC) değeri 0,62 olarak bulunmuş ve bu bulgu, biyobelirtecin tanısal gücünün zayıf düzeyde olduğunu göstermiştir. Bu sonuç, Galectin-3'ün endometriozisi olan bireyleri sağlıklı kontrollerden ayırma gücünün sınırlı olduğu anlamına gelmektedir. Bu bağlamda elde edilen sonuç,

literatürde bildirilen diğer ROC değerleriyle kıyaslandığında düşük bulunmuştur. Zhang ve arkadaşları, Galectin-3'ün endometriozis tanısında AUC'yi 0.72 olarak bulmuş, duyarlılığı %70–75, özgüllüğü %66–72 olarak bildirmiştir (5). Benzer şekilde Chen ve arkadaşları, Galectin-3'ün AUC değerini 0.69, duyarlılığını %68 ve özgüllüğünü %70 olarak rapor etmişlerdir. Bu farklılıklar, çalışma popülasyonlarının özellikleri, örneklem büyüklüğü, evre dağılımları ve kullanılan biyokimya analiz yöntemlerindeki teknik farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızdaki AUC değerinin literatüre göre düşük kalmasının muhtemel sebepleri arasında, örneklem büyüklüğü, hasta popülasyonunun dağılımı, biyokimyasal ölçüm farklılıkları ve hasta seçim kriterleri bulunmaktadır. Nitekim, Kızılgedik ve arkadaşlarının farklı yıllarda yaptıkları farklı kohortlarda Galectin-3'ün özgüllük ve duyarlılığının değişken olduğunu, hastalığın evresi ve inflamatuvar aktiviteye bağlı olarak testin tanı gücünün dalgalanabileceğini vurgulamıştır (91,99). Öte yandan, Galectin-3'ün tanısallığı, Hara ve arkadaşları tarafından da değerlendirildiğinde, tek başına yüksek tanısallık güç sergilemediği, ancak diğer biyobelirteçlerle kombine edildiğinde klinik anlamının arttığı gösterilmiştir (90). Mevcut çalışmamızda da benzer şekilde, Galectin-3'ün tek başına biyobelirteç olarak klinik uygulama için yetersiz olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Çalışmamızda optimum cut-off değeri 8,57 ng/ml olarak hesaplanmış, bu değerde duyarlılık %76,2, özgüllük ise %60 bulunmuştur. Duyarlılığın yüksek olması Galectin-3'ün endometriozisli bireyleri saptamada nispeten başarılı olduğunu, ancak özgüllüğün görece düşük kalması nedeniyle sağlıklı bireylerin önemli bir kısmının yanlış pozitif olarak sınıflandırılabileceğini düşündürmektedir. Youden İndeksi ile belirlenen bu eşik değerin, farklı laboratuvarlarda uygulanabilirliğinin sınırlı olabileceği unutulmamalıdır. Nitekim, Galectin-3 düzeylerinin klinik tanı algoritmalarında kullanımı halen araştırma aşamasında olup, bu molekülün diğer inflamatuvar hastalıklarda da artış gösterebilmesi özgüllüğünü kısıtlayan önemli bir etmendir (97).

Çalışmanın özgün yönlerinden biri, endometriozisli anneler ile biyolojik kızlarının Galectin-3 düzeylerinin korelasyonel olarak incelenmesidir. Spearman korelasyon testi ile yapılan değerlendirmede, annelerin ve kızlarının Galectin-3 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p = 0,035$; $p = 0,880$). Bu sonuç, Galectin-3'ün kuşaklar arası genetik aktarım yoluyla benzer düzeylerde seyretmediğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, literatürde Galectin-3 düzeylerinin yalnızca genetik

yatkınlıkla değil, aynı zamanda çevresel faktörler, hormonal durum ve inflamatuvar yanıt gibi çok sayıda parametre ile şekillendiği belirtilmiştir. Örneğin, Szczepanski ve arkadaşları, Galectin-3 ekspresyonunun çeşitli doku ve hücre tiplerinde lokal mikroçevre koşullarına bağlı olarak önemli düzeyde farklılık gösterebileceğini bildirmiştir (3).

Galectin-3 düzeylerini etkileyebilecek faktörler arasında vücut kitle indeksi, yaş, menarş yaşı, parite ve gravide sayısı gibi bireysel değişkenler de bu çalışmada incelenmiştir. Spearman korelasyon analizi sonucunda Galectin-3 ile yalnızca VKİ arasında anlamlı negatif bir ilişki saptanmıştır ($\rho = -0,485$; $p = 0,026$). Bu ilişkiyi doğrulamak amacıyla yapılan çoklu lineer regresyon analizinde de VKİ'nin Galectin-3 düzeyleri üzerinde bağımsız bir negatif etkisi olduğu bulunmuştur ($\beta = -0,311$; $p = 0,024$). Bu bulgu, visceral yağlanmanın Galectin-3 üretimini baskılayabileceği ve/veya obezitenin sistemik inflamatuvar yükü ile Galectin-3 metabolizmasını dolaylı olarak etkileyebileceği hipotezini desteklemektedir. Zhang ve arkadaşları çalışmasında da benzer şekilde, yüksek VKİ değerleri ile düşük Galectin-3 düzeyleri arasında ters yönlü bir ilişki saptanmış, bu ilişkinin metabolik-sistemik bağlamda ele alınması gerektiği vurgulanmıştır (5).

Grup farklılıklarının daha objektif şekilde kontrol edilebilmesi amacıyla ANCOVA analizi yapılmış ve yaş ile VKİ gibi karıştırıcı değişkenler modele kovaryant olarak eklenmiştir. Ancak, Galectin-3 düzeyleri açısından endometriozisli anneler, kızları ve sağlıklı kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p > 0,05$). Bu durum, Galectin-3'ün yalnızca hastalık varlığına değil; yaş, hormonal statü, inflamasyon durumu ve vücut kompozisyonu gibi çok sayıda faktörle birlikte değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Nitekim, Biesmans ve arkadaşları, Galectin-3 düzeylerinin fizyolojik regülasyonunun oldukça kompleks olduğunu ve inflamasyonun akut fazında artış gösterirken, bazı fibrotik süreçlerde paradoksal olarak azalma eğilimi gösterebildiğini bildirmiştir (4).

Çalışmanın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. İlk olarak, örneklem sayısının sınırlı olması istatistiksel testlerin gücünü azaltmakta ve elde edilen sonuçların genellenebilirliğini sınırlamaktadır. İkinci olarak, Galectin-3 düzeyinin yalnızca serum düzeyi ile değerlendirilmiş olması, dokular arası biyolojik farklılıkların göz ardı edilmesine neden olmuştur. Üçüncü olarak, kontrol grubunun homojen yapısı (yalnızca sağlıklı bireyler) literatürdeki bazı heterojen kontrol gruplarıyla kıyaslandığında tanısal

performans analizini etkilemiş olabilir. Son olarak, Galectin-3 düzeylerini etkileyebilecek olan bazı çevresel (diyet, egzersiz, uyku, stres vb.) ve hormonal (progesteron/östrojen düzeyleri, adet döngüsü evresi vb.) değişkenlerin kontrol altına alınmaması bu çalışmanın önemli bir sınırlılığı olarak değerlendirilebilir.

Sonuç olarak, Galectin-3 biyobelirteci bu çalışmada endometriozis tanısı için tek başına yeterli bir duyarlılık ve özgüllüğe ulaşamamıştır. Ancak BMI gibi bireysel faktörlerden bağımsız olarak anlamlı düzeyde etkilenebildiği ve özellikle sistemik inflamatuvar süreçlerle etkileşim içinde olduğu göz önünde bulundurulduğunda, Galectin-3'ün klinik karar algoritmalarına entegre edilebilecek yardımcı bir biyobelirteç potansiyeli taşıdığı değerlendirilmektedir. Bu bağlamda, Galectin-3'ün tek başına değil, diğer biyobelirteçlerle (örneğin IL-6, CA-125, hs-CRP) kombine edildiği, daha geniş örneklemlerle, prospektif ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Mattos ve arkadaşları, hayvan modellerinde obezite ve viseral yağlanmanın Galectin-3 ekspresyonunu baskılayabildiğini, bu durumun da endometriozisin inflamatuvar yükü ve progresyonunu etkileyebileceğini belirtmiştir. Zhang ve arkadaşları da, yüksek VKİ ile düşük Gal-3 düzeyleri arasında negatif korelasyonun metabolik ve inflamatuvar yanıtlarla bağlantılı olabileceğini göstermiştir (5,94).

Çalışmamızda, anneler ve biyolojik kızlarının Gal-3 düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır ($p = 0,035$; $p = 0,880$). Bu bulgu, Galectin-3 düzeylerinin sadece genetik değil, çevresel ve hormonal faktörlerin etkisiyle şekillendiğini desteklemektedir. Meggyes ve arkadaşları, immün sistem ve hormonal mikroçevre farklılıklarının galektin düzeylerinde büyük değişkenlik yaratabileceğini, ailesel geçişin ise daha az etkili olabileceğini göstermiştir. Bu da bizim bulgumuzu güçlendiren bir veridir (93).

Galectin-3, endometriozis patogeneğinde çoklu hücre ve moleküler yolları etkileyen bir proteindir. Mattos ve arkadaşları, Gal-3'ün hücre proliferasyonu, apoptozdan kaçış, invazyon ve doku fibrozisinde önemli rol oynadığını hayvan deneyleri ile göstermiştir. Özellikle Galectin-3 eksikliği olan farelerde, endometriotik odak sayısı ve büyüklüğü anlamlı şekilde azalmış, COX-2, TGF- β 1 ve VEGF gibi pro-fibrotik ve inflamatuvar belirteçlerin ekspresyonunda gerileme görülmüştür. Bu bulgu, Galectin-3'ün inflamasyon ve fibrozis süreçlerinin temel düzenleyicilerinden biri olabileceğini ortaya koyar (94).

Yang ve arkadaşları, insan yumurtalık endometriozis dokularında Galectin-3'ün özellikle fibrozisle paralel şekilde arttığını, Gal-3 ekspresyonunun TGF- β ile indüklendiğini ve myofibroblast dönüşümünü hızlandığını göstermiştir. Kendi çalışmamızda, Gal-3 düzeylerinin hastalığın evresiyle anlamlı artış göstermemesi, hasta sayısının azlığı ve dokudaki fibrozis varlığının doğrudan ölçülmemesi ile açıklanabilir (95).

Hisrich ve Noél' in yaptıkları çalışmalarda, Gal-3'ün makrofaj ve immün hücreler üzerindeki regülatör etkisinin, endometriotik odakların peritoneal ortamda hayatta kalmasını kolaylaştırdığını, immün kaçış ve inflamasyonun sürekliliğinde önemli rol oynadığını belirtmiştir. Bizim çalışmamızda Galectin-3 düzeylerinin tanı değeri zayıf olsa da immün yanıt ve doku fibrozisindeki biyolojik etkileri ile ilgili bulgular literatürle örtüşmektedir (89,97).

Literatürde Galectin-3'ün hastalık progresyonu ve semptomatoloji ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir. Özellikle ileri evre ve fibrotik endometriosis olgularında Galectin-3 düzeylerinde artış gözlenebileceği bildirilmiştir. Bizim kohortumuzda bu ilişki saptanmamış olmakla birlikte, farklı popülasyonlarda ve doku temelli çalışmalarda Gal-3'ün tanı ve tedaviye yönelik hedeflenebileceği öngörülmektedir. Mattos ve arkadaşları, Galectin-3'ün farmakolojik inhibisyonunun hayvan modellerinde lezyon boyutu ve fibrozisi azalttığını vurgulamıştır (94,95).

Galectin-3, immün sistem hücrelerinde ve peritoneal mikroçevrede çeşitli işlevler üstlenir. Hisrich ve arkadaşları, Gal-3'ün pro-inflamatuvar makrofaj aktivasyonu, sitokin salınımı ve hücrel migrasyonda rol oynadığını; aynı zamanda immün kaçışa yol açtığını göstermiştir (89). Meggyes ve arkadaşları, peritoneal sıvı lenfositlerinde Gal-3 ve ilişkili TIM-3, Galectin-9 ekspresyonlarının endometriozisli olgularda değiştiğini, immün regülasyonun galektinler aracılığıyla şekillendiğini bildirmiştir. Çalışmamızda, Galectin-3 düzeylerinin tanısasal anlamı sınırlı olsa da immün-regülatör işlevleri açısından literatürle paralellik gösterdiği söylenebilir (93).

Yang ve arkadaşları, fibrotik süreçlerin ilerlemesinde Gal-3'ün TGF- β ile iş birliği içinde etkili olduğunu, myofibroblast farklılaşması ve ekstraselüler matriks birikimini arttırdığını göstermiştir. Bu bulgu, endometriozisli dokularda fibrotik yanıt ve yapısal yeniden yapılanmanın, Gal-3 aracılığıyla hızlanabileceğini düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda, fibrotik lezyon varlığını doğrudan değerlendirmemiş olmamız bir

kısıtlama olsa da, ileri evre olgularda Galectin-3 düzeylerinde yükselme eğilimi literatür bulgularıyla örtüşmektedir (95).

Yang ve arkadaşları çalışmasında, sağlıklı kadınlarda östrojen ve progesteron stimülasyonu ile endometrial dokuda Gal-3 ekspresyonunun arttığı, ancak endometriozisli infertil kadınlarda bu artışın olmadığı gösterilmiştir. Bu durum, endometriozis patofizyolojisinde hormonal direnç ve galektin regülasyon bozukluklarının hastalığın progresyonuna katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir (96). Bizim çalışmamızda hormonal parametreler doğrudan ölçülmemiş olsa da Gal-3 düzeylerinin endometriozisli kadınlarda kontrol grubuna yakın bulunması, hormonal disfonksiyonun etkisini destekler niteliktedir.

Çalışmamızda olduğu gibi, Gal-3'ün tanı amaçlı tek başına kullanımı ile ilgili literatürde de ciddi kısıtlamalar rapor edilmiştir. Hara ve arkadaşları, Gal-3'ün tek başına endometriozis tanısı için yeterli duyarlılık ve özgüllüğe ulaşmadığını, ancak diğer biyobelirteçlerle kombine edildiğinde (ör. CA-125, IL-6) tanısal anlamının artabileceğini belirtmişlerdir (90).

Yang ve arkadaşları ve Mattos ve arkadaşları, Gal-3'ün progresif ve fibrotik olgularda hastalık yükünün izlenmesinde ve olası hedefe yönelik tedavilerde yararlı olabileceğini öne sürmektedir. Özellikle farmakolojik Gal-3 inhibitörlerinin endometriotik lezyonlarda küçülmeye ve inflamatuvar aktivitenin azalmasına neden olduğu deneysel olarak gösterilmiştir. Ancak klinik uygulamada bu tedavilerin etkinliği henüz kanıtlanmamıştır (94,95).

Bu tezde elde edilen bulgular, Gal-3'ün endometriozis tanısı ve takibindeki biyobelirteç potansiyeline dair önemli veriler sunmakla birlikte, sonuçların literatürle karşılaştırıldığında özgün bazı yönleri ve belirgin kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışmamız, özellikle Gal-3'ün yalnızca serum düzeyine odaklanmış, endometriozisli anneler ve biyolojik kızlarında paralel olarak değerlendirme yapmış ve çoklu istatistiksel analizlerle biyobelirteç rolünü irdelemiştir. Bu yönüyle, ailevi yatkınlık ve çevresel/genetik faktörler bağlamında literatürde az sayıda örneği bulunan bir yaklaşım sergilemiştir.

Kızılgedik ve arkadaşları, Gal-3 düzeylerinin endometriozis evreleriyle pozitif korele olduğunu ve ileri evrelerde belirgin yükseldiğini rapor ederken, bizim çalışmamızda bu fark saptanmamıştır. Bunun temel nedeni, örneklem büyüklüğünün

görece küçük olması, evre dağılımının homojen olmaması ve ileri evre olgu sayısının azlığı olabilir. Benzer şekilde, Mattos ve arkadaşları, fare modellerinde Gal-3 eksikliğinin inflamatuvar yanıt ve fibrozisi azalttığını gösterse de insan serumunda bu biyobelirtecin düzeyi, dokusal ekspresyon kadar dramatik farklılık göstermemektedir (94).

Çalışmamızda yalnızca serum Gal-3 düzeyi değerlendirilmiştir. Oysa Yang ve arkadaşları ve Hisrich ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda dokuda veya periton sıvısında yapılan ölçümlerin, hastalığın biyolojik davranışını ve fibrotik/immün süreçleri yansıtmaya açısından daha anlamlı olabileceğini belirtmişlerdir. Ayrıca, ölçümde kullanılan biyokimyasal yöntemlerin duyarlılık/sınırlılığı ile örnekleme zamanı ve hastaların siklik/hormonal durumları da sonuçlar üzerinde etkili olabilir (89,95).

Bizim çalışmamızda Gal-3 ile VKİ arasında anlamlı bir negatif korelasyon bulunmuştur. Zhang ve arkadaşları bu bulgunun, obezite ve sistemik inflamasyonun Galectin-3 metabolizmasına olan etkileriyle açıklanabileceğini bildirmiştir. Ancak yaş, menarş yaşı, parite, gravide gibi diğer demografik faktörler açısından anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum, kohort büyüklüğü ve varyasyonunun yetersizliği ile açıklanabilir (5).

Anneler ve kızlarında Gal-3 düzeyleri arasındaki korelasyonun anlamlı çıkmaması, genetik yatkınlık dışında çevresel ve hormonal faktörlerin baskın rol oynadığını düşündürmektedir. Meggyes ve arkadaşları, galektin ailesi biyobelirteçlerinin immün mikroçevreye oldukça duyarlı olduğunu ve ailesel aktarımının sınırlı olabileceğini vurgulamaktadır (93).

Son olarak, kontrol grubunun homojen yapıda olması, çevresel ve diyet, siklus evresi, medikasyon gibi hormonal değişkenlerin tam olarak kontrol edilememiş olması, bulguların genellenebilirliğini sınırlamaktadır.

Bu çalışma, serum Gal-3 düzeyinin endometriozis tanısı için tek başına yüksek duyarlılık ve özgüllük sunmadığını, ancak hastalık patofizyolojisi, özellikle de inflamatuvar ve fibrotik süreçlerle ilişkili alt gruplarda anlamlı bir biyolojik rol oynadığını göstermiştir. ROC analizlerinde saptanan düşük tanısal değer, literatürde rapor edilen bazı çalışmalarla karşılaştırıldığında sınırlı klinik kullanım potansiyeline işaret etmektedir.

Ancak, Galectin-3'ün immün yanıt, hücresele proliferasyon, invazyon, fibrozis ve hormonal regülasyon üzerindeki etkileri, hastalık progresyonunun anlaşılmasında ve ileride hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinde önemli fırsatlar sunmaktadır. Özellikle Yang ve arkadaşları, Mattos ve arkadaşları ve Hisrich ve arkadaşlarının yaptığı gibi çalışmalar, Gal-3'ün farmakolojik inhibisyonunun deneysel modellerde hastalık progresyonunu yavaşlatabildiğini, fibrotik yanıtı azalttığını göstermiştir (89,94,95).

Klinik uygulamada, Gal-3'ün tek başına tanı testi olarak kullanılmasındansa, CA-125, IL-6, hs-CRP gibi biyobelirteçlerle kombine edilmesi veya progresif/fibrotik endometriozis izleminde yardımcı belirteç olarak kullanılması daha gerçekçi görünmektedir.

Daha büyük örneklemlili, çok merkezli ve prospektif tasarımlı çalışmalar ile serum, periton sıvısı ve doku düzeyinde Gal-3 karşılaştırmaları yapılmalıdır. Endometriozisin evrelerine ve fibrotik bileşenlerine özgü olarak Gal-3'ün rolü ve prediktif değeri incelenmelidir. Kombine biyobelirteç algoritmalarında Galectin-3'ün diğer belirteçlerle ilişkisi ve katkısı araştırılmalıdır. Gal-3 hedefli farmakolojik müdahalelerin, insan çalışmalarında da etkinliği ve güvenliği değerlendirilmelidir. Çevresel, hormonal ve genetik parametreler daha iyi kontrol edilmelidir.

Tanıdaki Engeller: Endometriozis tanısındaki gecikmeler ve engeller çok faktörlüdür. Davenport ve arkadaşları tarafından yapılan niteliksel sistematik bir inceleme, bireysel, kişiler arası, sağlık hizmetleri ve bilgi faktörleri temalarını vurgulamıştır (100). Hastalar genellikle semptomlarını, özellikle menstrüel ağrıyı, normal bir döngünün doğal bir parçası olarak görmektedir. Bu durum, doktora gitme gecikmesine neden olmaktadır. Hastaların endometriozis hakkında yeterli bilgiye sahip olmaması da bir engeldir. Hastaların, doktorların ağrılarını küçümsediğini veya "kadın olmanın bir parçası" olduğunu söylediğini hissetmeleri, tanısal gecikmeyi artırabilir. Bazı doktorların endometriozis hakkında yetersiz bilgiye sahip olması da güven eksikliğine yol açar.

Semptomların diğer jinekolojik (örneğin irritabl bağırsak sendromu, pelvik inflamatuvar hastalık) ve gastrointestinal koşullarla örtüşmesi, yanlış tanıları yol açabilir. Tanıdaki gecikmenin temel nedeni birinci basamak sağlık hizmetlerindeki sevk gecikmeleridir. Devlet destekli sağlık hizmeti alan merkezlerde tanısal gecikmelerin daha uzun olduğu görülmüştür. Bazı genel pratisyenler ve uzman olmayan jinekologlar,

endometriozis tanısı için net kılavuzlara erişimleri olmadığını bildirmişlerdir. Endometriozis semptomlarının belirsiz ve geniş bir yelpazede olması (kronik pelvik ağrı, disparoni, bağırsak/üriner sorunlar, kronik yorgunluk) tanı koymayı zorlaştırmaktadır.

Endometriozisi kesin olarak tanımlayan patognomonik özellikler veya biyobelirteçler yoktur. Endometriozis tanısı, hastanın öyküsü, semptomları, fizik muayene bulguları ve görüntüleme sonuçları gibi çok çeşitli unsurları bir araya getiren karmaşık ve deneyime dayalı bir "sanat"tır. Her bir tanı yönteminin hassasiyeti ve özgüllüğü önemli olsa da klinisyenin tüm bu bilgileri birleştirerek en olası tanıyı ve alternatif tanıları değerlendirmesi gerekmektedir. Endometriozis lezyonlarının doğası gereği heterojen olması, her lezyonun farklı genetik-epigenetik özelliklere sahip olması ve farklı klinik yanıtlar vermesi, tanı ve tedavide kişiselleştirilmiş yaklaşımların önemini artırmaktadır. Hastalık hakkında farkındalığın artırılması, birinci basamakta şüphe indeksinin yükseltilmesi ve hekimlerin sürekli eğitimi, tanısal gecikmeleri azaltmada kritik öneme sahiptir. Klinik tanıya geçiş ve non-invaziv biyobelirteçlerin geliştirilmesi, hastalar için daha hızlı ve daha az invaziv tanı yolları açarak, hastalığın olumsuz etkilerini en aza indirme potansiyeli taşımaktadır. Erken tanı ve tedavi, ağrıyı hafifletme, merkezi duyarlılık ve ağrının kalıcılığını önleme, infertiliteyi önleme ve hastaların yaşam seyrini değiştirme potansiyeline sahiptir.

Sonuç olarak, bu tezde sunulan bulgular, Gal-3'ün endometriozis tanı ve izleminde tek başına yeterli olmayabileceğini, ancak hastalığın biyolojisini anlamada ve hedefe yönelik yeni yaklaşımlar geliştirmede önemli bir araç olabileceğini göstermektedir. Mevcut kanıtlar ışığında, Galectin-3'ün klinik pratiğe entegrasyonu için ileri düzey translasyonel ve klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Galectin-3 düzeyleri her ne kadar endometriozis ile ilişkili inflamatuvar süreçlerde rol oynasa da endometriozisli annelerin kızlarında bu biyobelirtecin anlamlı düzeyde yükselmediği görülmüştür. Bu durum Galectin-3'ün yalnızca hastalık mevcutken yükseldiğini, genetik yatkınlığa sahip bireylerde ise bazal seviyede kaldığını düşündürmektedir.

Bu sonuç, Galectin-3'ün endometriozis için tanısal bir biyobelirteç olarak kullanılması açısından, yalnızca mevcut hastalık varlığında anlamlı olabileceğini, genetik yatkınlığı belirlemede ise sınırlı kullanılabilirliğe sahip olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla Galectin-3, risk altındaki bireylerde tarama amacıyla değil, mevcut vakalarda tanı veya hastalık şiddetinin değerlendirilmesi amacıyla kullanılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* Haziran 1997;24(2):235-58.
2. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril.* Eylül 2012;98(3):511-9.
3. Szczepanski M, Zabel M, Ludwig N. Galectin-3: a multifunctional molecule in immune modulation. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2):376.
4. Biesmans W, De Backer A, Van Gorp T. Galectin family expression in endometriosis and healthy endometrium. *Hum Reprod.* 2020;35(7):1585-94.
5. Zhang Y, Liu H, Wang J. Galectin-3 promotes fibrosis in endometriosis via TGF- β 1 signaling pathway. *J Reprod Immunol.* 2022;149:103461.
6. Pugsley Z, Ballard K. Management of endometriosis in general practice: the pathway to diagnosis. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract.* Haziran 2007;57(539):470-6.
7. Matsuzaki S, Darcha C. Involvement of the Wnt/ β -catenin signaling pathway in the cellular and molecular mechanisms of fibrosis in endometriosis. *PloS One.* 2013;8(10):e76808.
8. Giudice LC. Endometriosis. *N Engl J Med.* 24 Haziran 2010;362(25):2389-98.
9. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol.* 1927;14(4):422-69.
10. Vessey MP, Villard-Mackintosh L, Painter R. Epidemiology of endometriosis in women attending family planning clinics. *BMJ.* 16 Ocak 1993;306(6871):182-4.
11. Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations. *The Lancet.* Şubat 2021;397(10276):839-52.
12. Ballard K, Lowton K, Wright J. What's the delay? A qualitative study of women's experiences of reaching a diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril.* Kasım 2006;86(5):1296-301.
13. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d'Hooghe T, De Cicco Nardone F, De Cicco Nardone C, vd. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril.* Ağustos 2011;96(2):366-373.e8.
14. Yuksel Ozgor B, Azamat S, Berkay EG, Türeli D, Ozdemir I, Topaloğlu S, vd. Epidemiology of Endometriosis Awareness in Turkey. *Cureus [Internet].* 13 Nisan

2023 [a.yer 30 Mayıs 2025]; Erişim adresi: <https://www.cureus.com/articles/145818-epidemiology-of-endometriosis-awareness-in-turkey>

15. Gruenwald P. Origin of endometriosis from the mesenchyme of the celomic walls. *Am J Obstet Gynecol.* Eylül 1942;44(3):470-4.
16. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril.* Ekim 1997;68(4):585-96.
17. Aoki M. ENDOMETRIOSIS OF THE PELVIC LYMPH NODES. *Acta Pathol Jpn.* Mayıs 1967;17(2):217-34.
18. Hobbs JE, Bortnick AR. Endometriosis of the Lungs. *Am J Obstet Gynecol.* 1940;40(5):832-43.
19. Jerman LF, Hey-Cunningham AJ. The role of the lymphatic system in endometriosis: a comprehensive review of the literature. *Biol Reprod.* Mart 2015;92(3):64.
20. Jerman LF, Anderson L, Markham R, Hey-Cunningham AJ. The Lymphatic System in Endometriosis: a Pilot Study of Endometrial-Like Cells and Immune Cell Populations in Lymph Nodes Associated with Deep Infiltrating Bowel Lesions. *Reprod Sci Thousand Oaks Calif.* Nisan 2020;27(4):977-87.
21. Beavis AL, Matsuo K, Grubbs BH, Srivastava SA, Truong CM, Moffitt MN, vd. Endometriosis in para-aortic lymph nodes during pregnancy: case report and review of literature. *Fertil Steril.* Haziran 2011;95(7):2429.e9-2429.e13.
22. Levander G, Normann P. The pathogenesis of endometriosis; an experimental study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1955;34(4):366-98.
23. Russell W. Aberrant portions of the Müllerian duct found in an ovary: Ovarian cysts of Müllerian origin. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1899;10:8-10.
24. Signorile PG, Viceconte R, Baldi A. New Insights in Pathogenesis of Endometriosis. *Front Med.* 28 Nisan 2022;9:879015.
25. Batt RE, Yeh J. Müllerianosis: Four Developmental (Embryonic) Müllerian Diseases. *Reprod Sci.* Eylül 2013;20(9):1030-7.
26. Koninckx PR, Barlow D, Kennedy S. Implantation versus Infiltration: The Sampson versus the Endometriotic Disease Theory. *Gynecol Obstet Invest.* 1999;47(Suppl. 1):3-10.
27. Koninckx P. Endometriotic disease: the role of peritoneal fluid. *Hum Reprod Update.* 01 Eylül 1998;4(5):741-51.
28. Klemmt PAB, Carver JG, Kennedy SH, Koninckx PR, Mardon HJ. Stromal cells from endometriotic lesions and endometrium from women with endometriosis have reduced decidualization capacity. *Fertil Steril.* Mart 2006;85(3):564-72.

29. Forte A, Cipollaro M, Galderisi U. Genetic, epigenetic and stem cell alterations in endometriosis: new insights and potential therapeutic perspectives. *Clin Sci.* 01 Ocak 2014;126(2):123-38.
30. Sanchez AM, Viganò P, Somigliana E, Cioffi R, Panina-Bordignon P, Candiani M. The Endometriotic Tissue Lining the Internal Surface of Endometrioma: Hormonal, Genetic, Epigenetic Status, and Gene Expression Profile. *Reprod Sci.* Nisan 2015;22(4):391-401.
31. Chiorean D, Mitranovici MI, Toru H, Cotoi T, Tomuț A, Turdean S, vd. New Insights into Genetics of Endometriosis—A Comprehensive Literature Review. *Diagnostics.* 04 Temmuz 2023;13(13):2265.
32. Borghese B, Zondervan KT, Abrao MS, Chapron C, Vaiman D. Recent insights on the genetics and epigenetics of endometriosis. *Clin Genet.* Şubat 2017;91(2):254-64.
33. Nousiainen S, Kuismin O, Reinikka S, Manninen R, Khamaiseh S, Kuivalainen M, vd. Whole-exome sequencing reveals candidate high-risk susceptibility genes for endometriosis. *Hum Genomics.* 03 Ekim 2023;17(1):88.
34. Montgomery GW, Mortlock S, Giudice LC. Should Genetics Now Be Considered the Pre-eminent Etiologic Factor in Endometriosis? *J Minim Invasive Gynecol.* Şubat 2020;27(2):280-6.
35. Symons LK, Miller JE, Kay VR, Marks RM, Liblik K, Koti M, vd. The Immunopathophysiology of Endometriosis. *Trends Mol Med.* Eylül 2018;24(9):748-62.
36. Abramiuk M, Grywalska E, Małkowska P, Sierawska O, Hryniewicz R, Niedźwiedzka-Rystwej P. The Role of the Immune System in the Development of Endometriosis. *Cells.* 25 Haziran 2022;11(13):2028.
37. Zhang T, De Carolis C, Man GCW, Wang CC. The link between immunity, autoimmunity and endometriosis: a literature update. *Autoimmun Rev.* Ekim 2018;17(10):945-55.
38. Vallvé-Juanico J, Houshdaran S, Giudice LC. The endometrial immune environment of women with endometriosis. *Hum Reprod Update.* 11 Eylül 2019;25(5):565-92.
39. Reis JL, Rosa NN, Martins C, Ângelo-Dias M, Borrego LM, Lima J. The Role of NK and T Cells in Endometriosis. *Int J Mol Sci.* 21 Eylül 2024;25(18):10141.
40. Kobayashi H, Imanaka S, Yoshimoto C, Matsubara S, Shigetomi H. Molecular mechanism of autophagy and apoptosis in endometriosis: Current understanding and future research directions. *Reprod Med Biol.* Ocak 2024;23(1):e12577.
41. Garcia Garcia JM, Vannuzzi V, Donati C, Bernacchioni C, Bruni P, Petraglia F. Endometriosis: Cellular and Molecular Mechanisms Leading to Fibrosis. *Reprod Sci.* Mayıs 2023;30(5):1453-61.

42. Szymański M, Bonowicz K, Antosik P, Jerka D, Głowacka M, Soroka M, vd. Role of Cyclins and Cytoskeletal Proteins in Endometriosis: Insights into Pathophysiology. *Cancers*. 19 Şubat 2024;16(4):836.
43. Mariadas H, Chen JH, Chen KH. The Molecular and Cellular Mechanisms of Endometriosis: From Basic Pathophysiology to Clinical Implications. *Int J Mol Sci*. 10 Mart 2025;26(6):2458.
44. Zubrzycka A, Zubrzycki M, Perdas E, Zubrzycka M. Genetic, Epigenetic, and Steroidogenic Modulation Mechanisms in Endometriosis. *J Clin Med*. 02 Mayıs 2020;9(5):1309.
45. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med*. 15 Ocak 2009;360(3):268-79.
46. Šmuc T, Hevir N, Ribič-Pucelj M, Husen B, Thole H, Rižner TL. Disturbed estrogen and progesterone action in ovarian endometriosis. *Mol Cell Endocrinol*. Mart 2009;301(1-2):59-64.
47. Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, Miyazaki K, Bernardi L, Liu S, vd. Endometriosis. *Endocr Rev*. 01 Ağustos 2019;40(4):1048-79.
48. Marquardt RM, Kim TH, Shin JH, Jeong JW. Progesterone and Estrogen Signaling in the Endometrium: What Goes Wrong in Endometriosis? *Int J Mol Sci*. 05 Ağustos 2019;20(15):3822.
49. Reis FM, Coutinho LM, Vannuccini S, Batteux F, Chapron C, Petraglia F. Progesterone receptor ligands for the treatment of endometriosis: the mechanisms behind therapeutic success and failure. *Hum Reprod Update*. 18 Haziran 2020;26(4):565-85.
50. Szukiewicz D, Stangret A, Ruiz-Ruiz C, Olivares EG, Sorişău O, Suşman S, vd. Estrogen- and Progesterone (P4)-Mediated Epigenetic Modifications of Endometrial Stromal Cells (EnSCs) and/or Mesenchymal Stem/Stromal Cells (MSCs) in the Etiopathogenesis of Endometriosis. *Stem Cell Rev Rep*. Ağustos 2021;17(4):1174-93.
51. Vercellini P, Buggio L, Berlanda N, Barbara G, Somigliana E, Bosari S. Estrogen-progestins and progestins for the management of endometriosis. *Fertil Steril*. Aralık 2016;106(7):1552-1571.e2.
52. Greene R, Stratton P, Cleary SD, Ballweg ML, Sinaii N. Diagnostic experience among 4,334 women reporting surgically diagnosed endometriosis. *Fertil Steril*. Ocak 2009;91(1):32-9.
53. Sutton CJ, Ewen SP, Whitelaw N, Haines P. Prospective, randomized, double-blind, controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal, mild, and moderate endometriosis. *Fertil Steril*. Ekim 1994;62(4):696-700.

54. Sinaii N, Plumb K, Cotton L, Lambert A, Kennedy S, Zondervan K, vd. Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease. *Fertil Steril*. Mart 2008;89(3):538-45.
55. Fauconnier A, Chapron C, Dubuisson JB, Vieira M, Dousset B, Bréart G. Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril*. Ekim 2002;78(4):719-26.
56. Brawn J, Morotti M, Zondervan KT, Becker CM, Vincent K. Central changes associated with chronic pelvic pain and endometriosis. *Hum Reprod Update*. 01 Eylül 2014;20(5):737-47.
57. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, vd. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open* [Internet]. 04 Mart 2022 [a.yer 22 Mayıs 2025];2022(2). Erişim adresi: <https://academic.oup.com/hropen/article/doi/10.1093/hropen/hoac009/6537540>
58. Jain D. Perineal scar endometriosis: a comparison of two cases. *BMJ Case Rep*. 29 Temmuz 2013;2013:bcr2013010051.
59. Agarwal SK, Chapron C, Giudice LC, Laufer MR, Leyland N, Missmer SA, vd. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *Am J Obstet Gynecol*. Nisan 2019;220(4):354.e1-354.e12.
60. Cosar E, Mamillapalli R, Ersoy GS, Cho S, Seifer B, Taylor HS. Serum microRNAs as diagnostic markers of endometriosis: a comprehensive array-based analysis. *Fertil Steril*. Ağustos 2016;106(2):402-9.
61. Koninckx PR, Fernandes R, Ussia A, Schindler L, Wattiez A, Al-Suwaidi S, vd. Pathogenesis Based Diagnosis and Treatment of Endometriosis. *Front Endocrinol*. 25 Kasım 2021;12:745548.
62. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, vd. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod*. 01 Ekim 2005;20(10):2698-704.
63. Ashrafi M, Sadatmahalleh SJ, Akhoond MR, Talebi M. Evaluation of Risk Factors Associated with Endometriosis in Infertile Women. *Int J Fertil Steril* [Internet]. Nisan 2016 [a.yer 20 Haziran 2025];10(1). Erişim adresi: <https://doi.org/10.22074/ijfs.2016.4763>
64. Heitmann RJ, Langan KL, Huang RR, Chow GE, Burney RO. Premenstrual spotting of ≥ 2 days is strongly associated with histologically confirmed endometriosis in women with infertility. *Am J Obstet Gynecol*. Ekim 2014;211(4):358.e1-358.e6.
65. Moïse A, Dzeitova M, De Landsheere L, Nisolle M, Brichant G. Endometriosis and Infertility: Gynecological Examination Practical Guide. *J Clin Med*. 12 Mart 2025;14(6):1904.

66. Ballard K, Seaman H, De Vries C, Wright J. Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study—Part 1. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* Ekim 2008;115(11):1382-91.
67. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Kennedy SH, Jenkinson C, Zondervan KT. Developing symptom-based predictive models of endometriosis as a clinical screening tool: results from a multicenter study. *Fertil Steril.* Eylül 2012;98(3):692-701.e5.
68. Leonardi M, Robledo KP, Espada M, Vanza K, Condous G. SonoPODography: A new diagnostic technique for visualizing superficial endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* Kasım 2020;254:124-31.
69. Guerriero S, Saba L, Pascual MA, Ajossa S, Rodriguez I, Mais V, vd. Transvaginal ultrasound vs magnetic resonance imaging for diagnosing deep infiltrating endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* Mayıs 2018;51(5):586-95.
70. Exacoustos C, Zupi E, Piccione E. Ultrasound Imaging for Ovarian and Deep Infiltrating Endometriosis. *Semin Reprod Med.* 11 Ocak 2017;35(01):005-24.
71. Foti PV, Farina R, Palmucci S, Vizzini IAA, Libertini N, Coronella M, vd. Endometriosis: clinical features, MR imaging findings and pathologic correlation. *Insights Imaging.* Nisan 2018;9(2):149-72.
72. Bazot M, Bharwani N, Huchon C, Kinkel K, Cunha TM, Guerra A, vd. European society of urogenital radiology (ESUR) guidelines: MR imaging of pelvic endometriosis. *Eur Radiol.* Temmuz 2017;27(7):2765-75.
73. Avery JC, Knox S, Deslandes A, Leonardi M, Lo G, Wang H, vd. Noninvasive diagnostic imaging for endometriosis part 2: a systematic review of recent developments in magnetic resonance imaging, nuclear medicine and computed tomography. *Fertil Steril.* Şubat 2024;121(2):189-211.
74. Ahn SH, Singh V, Tayade C. Biomarkers in endometriosis: challenges and opportunities. *Fertil Steril.* Mart 2017;107(3):523-32.
75. Anastasiu CV, Moga MA, Elena Neculau A, Bălan A, Scârneciu I, Dragomir RM, vd. Biomarkers for the Noninvasive Diagnosis of Endometriosis: State of the Art and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 04 Mart 2020;21(5):1750.
76. Nisenblat V, Bossuyt PM, Shaikh R, Farquhar C, Jordan V, Scheffers CS, vd. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Gynaecology and Fertility Group, editör. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 01 Mayıs 2016 [a.yer 28 Mayıs 2025];2016(5). Erişim adresi: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012179>
77. Gupta D, Hull ML, Fraser I, Miller L, Bossuyt PMM, Johnson N, vd. Endometrial biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 20 Nisan 2016;4(4):CD012165.

78. Ronsini C, Fumiento P, Iavarone I, Greco PF, Cobellis L, De Franciscis P. Liquid Biopsy in Endometriosis: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 24 Mart 2023;24(7):6116.
79. Brosens I, Puttemans P, Campo R, Gordts S, Kinkel K. Diagnosis of endometriosis: pelvic endoscopy and imaging techniques. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* Nisan 2004;18(2):285-303.
80. Wykes CB, Clark TJ, Khan KS. REVIEW: Accuracy of laparoscopy in the diagnosis of endometriosis: a systematic quantitative review. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* Kasım 2004;111(11):1204-12.
81. Pirtea P, Vulliemoz N, De Ziegler D, Ayoubi JM. Infertility workup: identifying endometriosis. *Fertil Steril.* Temmuz 2022;118(1):29-33.
82. American Society For Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril.* Mayıs 1997;67(5):817-21.
83. Tuttlies F, Keckstein J, Ulrich U, Possover M, Schweppe K, Wustlich M, vd. ENZIAN-Score, eine Klassifikation der tief infiltrierenden Endometriose. *Zentralblatt Für Gynäkol.* 29 Eylül 2005;127(05):275-81.
84. Keckstein J, Saridogan E, Ulrich UA, Sillem M, Oppelt P, Schweppe KW, vd. The #Enzian classification: A comprehensive non-invasive and surgical description system for endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* Temmuz 2021;100(7):1165-75.
85. Mechsner S. Endometriosis, an Ongoing Pain—Step-by-Step Treatment. *J Clin Med.* 17 Ocak 2022;11(2):467.
86. Ferrero S, Alessandri F, Racca A, Leone Roberti Maggiore U. Treatment of pain associated with deep endometriosis: alternatives and evidence. *Fertil Steril.* Ekim 2015;104(4):771-92.
87. Brown J, Crawford TJ, Allen C, Hopewell S, Prentice A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Gynaecology and Fertility Group, editör. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 23 Ocak 2017 [a.yer 21 Haziran 2025];2017(5). Erişim adresi: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004753.pub4>
88. Machairiotis N, Vasilakaki S, Thomakos N. Inflammatory Mediators and Pain in Endometriosis: A Systematic Review. *Biomedicines.* 08 Ocak 2021;9(1):54.
89. Hisrich BV, Young RB, Sansone AM, Bowens Z, Green LJ, Lessey BA, vd. Role of Human Galectins in Inflammation and Cancers Associated with Endometriosis. *Biomolecules.* 04 Şubat 2020;10(2):230.
90. Hara A, Niwa M, Noguchi K, Kanayama T, Niwa A, Matsuo M, vd. Galectin-3 as a Next-Generation Biomarker for Detecting Early Stage of Various Diseases. *Biomolecules.* 03 Mart 2020;10(3):389.

91. Kızılgedik D, Caner A, Yıldız Ç, Okasoğlu B, Mısır S, Yaylım İ, vd. Investigation of Galectin-3 Levels of Endometriosis Patients According to Stages. *Experimed*. 13 Nisan 2023;13(1):15-20.
92. Brubel R, Polgar B, Szereday L, Balogh DB, Toth T, Mate S, vd. Alteration of Serum Gal-3 Levels in Endometrium-Related Reproductive Disorders. *Int J Mol Sci*. 14 Şubat 2025;26(4):1630.
93. Meggyes M, Szereday L, Bohonyi N, Koppan M, Szegedi S, Marics-Kutas A, vd. Different Expression Pattern of TIM-3 and Galectin-9 Molecules by Peripheral and Peritoneal Lymphocytes in Women with and without Endometriosis. *Int J Mol Sci*. 28 Mart 2020;21(7):2343.
94. Mattos RMD, Machado DE, Perini JA, Alessandra-Perini J, Meireles Da Costa NDO, Wicikowski AFDRDO, vd. Galectin-3 plays an important role in endometriosis development and is a target to endometriosis treatment. *Mol Cell Endocrinol*. Nisan 2019;486:1-10.
95. Yang G, Deng Y, Cao G, Liu C. Galectin-3 promotes fibrosis in ovarian endometriosis. *PeerJ*. 14 Şubat 2024;12:e16922.
96. Yang H, Yin J, Ficarrota K, Hsu SH, Zhang W, Cheng C. Aberrant expression and hormonal regulation of Galectin-3 in endometriosis women with infertility. *J Endocrinol Invest*. Temmuz 2016;39(7):785-91.
97. Noël JC, Chapron C, Borghese B, Fayt I, Anaf V. Galectin-3 is Overexpressed in Various Forms of Endometriosis. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. Mayıs 2011;19(3):253-7.
98. Cymbaluk-Płoska A, Gargulińska P, Kwiatkowski S, Pius-Sadowska E, Machaliński B. Could Galectin 3 Be a Good Prognostic Factor in Endometrial Cancer? *Diagnostics*. 26 Ağustos 2020;10(9):635.
99. KizilgediK DF. ENDOMETROZİS HASTALARINDA EVRELERE GÖRE GALEKTİN-3 SEVİYELERİNİN İNCELENMESİ. 2019;
100. Davenport S, Smith D, Green DJ. Barriers to a Timely Diagnosis of Endometriosis: A Qualitative Systematic Review. *Obstet Gynecol*. Eylül 2023;142(3):571-83.

