



T.C.S.B.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ETLİK ZÜBEYDE HANIM KADIN HASTALIKLARI EğİTİM VE

ARAşTIRMA HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ

**ENDOMETRİOMA VE NON-ENDOMETRİOTİK BENİGN OVARYAN
KİST TANISI ALAN OLGULARDA HEMATOLOJİK İNFLAMATUVAR
MARKERLARIN KARşILAşTIRILMASI**

Dr. Arife AKAY

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Berna DİLBAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2022



T.C.S.B.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ETLİK ZÜBEYDE HANIM KADIN HASTALIKLARI EğİTİM VE

ARAşTIRMA HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ

**ENDOMETRİOMA VE NON-ENDOMETRİOTİK BENİGN OVARYAN
KİST TANISI ALAN OLGULARDA HEMATOLOJİK İNFLAMATUVAR
MARKERLARIN KARşILAşTIRILMASI**

Dr. Arife AKAY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Berna DİLBAZ

ANKARA

2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgileri ve tecrübelerinden faydalandığım, bir hekim ve bir insan olarak her konuda bizlere örnek olarak kendimi geliştirmem için sağladıkları destek ve sundukları imkanlar için başta Başhekimimiz Prof. Dr. Yaprak Engin Üstün ve çok değerli ve örnek bir bilim kadını olan tez danışmanım Prof. Dr. Berna Dilbaz'a, ve Prof. Dr. Serdar Dilbaz, Prof. Dr. Nurettin Boran, Prof. Dr. Ali Turhan Çağlar, Prof. Dr. Şevki Çelen, Prof. Dr. Salim Erkaya, Doç. Dr. Vakkas Korkmaz, Doç. Dr. Fulya Kayıkçıoğlu, Doç. Dr. Sinan Karadeniz, Doç. Dr. Cantekin İskender, Doç. Dr. Sevgi Koç ve tüm öğretim üyesi/eğitim görevlisi hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca, birlikte çalışmaktan keyif aldığım başta eşkıdemlilerim olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, saygıdeğer uzman hekim abla ve abilerime, poliklinik, doğumhane, servis, ameliyathane hemşire, sekreter ve personeline,

Hayatımın her döneminde en büyük destekçim ve dayanağım olan annem Nial AKAY, babam Musa AKAY, kardeşlerim Belkıs, Şaban ve Cansel'e ve çok değerli arkadaşlarıma varlıkları ve destekleri için çok teşekkür ederim.

Dr. Arife AKAY

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
TABLolar DİZİNİ	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. ENDOMETRİOZİS	3
2.1.1. LEZYONLARIN YERLEŞİMİ	3
2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ	4
2.1.3. RİSK FAKTÖRLERİ	4
2.1.4. PATOFİZYOLOJİ VE İMMÜNOLOJİSİ	7
2.1.5. ANAMNEZ VE SEMPTOMLAR	9
2.1.6 KLİNİK MUAYENE VE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	9
2.1.7 LABORATUVAR	11
2.1.8 TANI	12
2.1.9. ENDOMETRİOZİSİN SINIFLANDIRILMASI	12
2.1.10 ENDOMETRİOZİS VE İNFERTİLİTE	14
2.1.11. TEDAVİ	15
2.1.12. REKÜRRENS	19
2.2. NON- ENDOMETRİOTİK BENİGN OVARYAN KİSTLER	20
2.2.1. ADNEKSİYEL KİTLELERDE AYIRICI TANI	21
2.3. HEMATOLOJİK İNFLAMATUAR MARKERLAR	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. İstatistiksel Analiz	30
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ	47
7. KAYNAKLAR	48

8. EKLER	60
EK -1: ÖZGEÇMİŞ	60
EK-2: Etik Kurul Onayı	633
EK-4: Tez Araştırma Formu	65



ÖZET

Başlık: Endometrioma Ve Non-Endometriotik Benign Ovaryan Kist Tanısı Alan Olgularda Hematolojik İnflamatuvar Markerların Karşılaştırılması

Giriş-Amaç: Günümüzde endometriozis kronik inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmada endometriomalar ile non-endometriotik benign ovaryan kistleri (NonE-K'ler) karşılaştırılarak preoperatif ve postoperatif dönemdeki inflamatuvar cevaptaki farklılığı ve hematolojik inflamatuvar markerların endometriomanın evresi ve over rezervine etkilerini öngörmedeki yerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Hastanemizde 2010 ve 2021 yılları arasında, laparoskopik kistektomi olan tüm hastalar retrospektif olarak değerlendirilerek olgular endometrioma (n=116) ve NonE-K (n=125) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her iki grubun demografik ve jinekolojik özellikleri, lezyonun lokalizasyonu ve büyüklüğü, preoperatif serum FSH (Folikül Stimüle Edici Hormon), AMH (Antimullarian Hormon), CA(Karsinogenik antijeni)-125 değerleri, preoperatif ve postoperatif 6.saatteki lökosit sayısı (WBC), eritrosit dağılım genişliği (RDW), nötrofil lenfosit oranı (NLR), platelet lenfosit oranı (PLR) başta olmak üzere diğer hemogram değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Ayrıca hematolojik inflamatuvar markerlar için kesme değerleri hesaplandı.

Bulgular: Endometriomalarda ortalama yaş $27,76 \pm 5,38$ olarak NonE-K'lerden ($24,54 \pm 6,08$) anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p=,000$). Buna rağmen preoperatif AMH ve FSH değerleri ve infertilite şikayeti olanların infertilite süresi açısından gruplar arasında anlamlı olarak farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Preoperatif dönemde endometriomalarda NonE-K'lere göre RDW (sırasıyla $14,50 \pm 1,56$ ve $14,04 \pm 1,40$ %), PLR (sırasıyla $160,82 \pm 44,52$ ve $136,83 \pm 48,72$ %) ve NLR (sırasıyla $2,60 \pm 1,10$ ve $2,17 \pm 1,13$ %) oranları anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). Her iki grupta da postoperatif dönemde preoperatif döneme göre PLR($148 \rightarrow 162$) ve NLR($2,37 \rightarrow 4,72$) oranları anlamlı bir şekilde yükselmiştir ($p<0,05$). Ancak her iki grupta preoperatif değerler ile postoperatif değerler arasındaki fark karşılaştırıldığında sadece NLR değerinde endometrioma grubunda diğer gruba göre postoperatif dönemde anlamlı olarak daha fazla artışın olduğu saptanmıştır ($p=0,49$). Endometrioma grubunda; hematolojik inflamatuvar markerların endometriomanın evresi, preoperatif AMH ve FSH değerleri ile anlamlı bir ilişkisi saptanmamıştır ($p>0,05$). Ancak toplam kist boyutu ile preoperatif NLR ve preoperatif ve postoperatif WBC arasında pozitif yönlü bir ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$).

Sonuç: Preoperatif ve postoperatif her hastadan kolaylıkla elde ettiğimiz tam kan sayımı sonuçlarına bakarak endometriozis hastalarındaki inflamatuvar sürecin varlığı ve bunun diğer değişkenlerle ilişkisi saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Endometrioma, Ovaryan kist, NLR, PLR, İnflamasyon

ABSTRACT

Title: Comparison of hematological inflammatory markers in patients with endometrioma and non-endometriotic benign ovarian cysts

Introduction and Aim: Endometriosis is considered as a chronic inflammatory disease. By comparing endometriomas with non-endometriotic benign ovarian cysts (NonE-Cs), it is aimed to investigate the difference in inflammatory response in the preoperative and postoperative period and the role of hematological inflammatory markers in predicting the stage of endometrioma and its effects on ovarian reserve.

Materials and Methods: All patients who underwent laparoscopic cystectomy between 2010 and 2021 were evaluated retrospectively and divided into two groups as endometrioma (n=116) and NonE-C (n=125) study groups. Demographic characteristics of the patients, gynecological history, localization and size of the lesion, serum Follicle Stimulating Hormone (FSH), Antimullarian Hormone (AMH), Carcinogenic antigen-125 (CA-125) values, total blood count covering erythrocyte distribution width (RDW), neutrophil lymphocyte ratio (NLR), platelet lymphocyte ratio (PLR), leukocyte count (WBC) and leukocyte distribution in the preoperative and early postoperative period, (postoperative 6th hour) were compared statistically. Cut-off values were calculated for hematological inflammatory markers

Results: The mean age of cases with endometrioma was, significantly higher than NonE-Cs (27.76 ± 5.38 years vs 24.54 ± 6.08) ($p=.000$). However, there was no significant difference between the groups in terms of preoperative AMH and FSH values and duration of infertility ($p>0.05$). In the preoperative period, compared to NonE-Cs RDW (14.50 ± 1.56 and $14.04 \pm 1.40\%$, respectively), PLR (160.82 ± 44.52 and $136.83 \pm 48.72\%$, respectively) and NLR (2.60 ± 1.10 and 2.17 ± 1.13 % respectively) were found to be significantly higher in the endometrioma group ($p<0.05$). In all cases in the early postoperative period; PLR($148 \rightarrow 162$) and NLR($2.37 \rightarrow 4.72$) rates increased significantly when compared to the preoperative period ($p<0.05$). However, when the difference between the pre and postoperative period within the groups was examined, it was found that there was a significantly higher increase in the NLR value only in the endometrioma group ($p=0.49$). In the endometrioma group; no significant correlation was found between the stage and preoperative AMH and FSH values of hematological inflammatory markers ($p>0.05$), but there was a positive correlation between the total cyst size and preoperative NLR, preoperative and postoperative WBC ($p<0.05$).

Conclusion: When the complete blood count results are examined, which we can easily obtain from each patient preoperatively and postoperatively, the presence of the inflammatory process in patients with endometriosis and its relationship with other variables can be demonstrated

Keywords: Endometrioma, Ovarian cyst, NLR, PLR, Inflammation

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACOG	Amerikan Kadın Doğum ve Jinekologlar Koleji
AMH	Antimullarian Hormon
ASRM	Amerikan Üreme Tıbbı Derneği
CA-125	Serum karsinojenik antijeni 125
DIE	Derin infiltrate endometriozis
EDTA	Etilendiamin tetraasetik asit
ESHRE	Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği
FSH	Folikül Stimüle Edici Hormon
HB	Hemoglobin
İÜİ	İntrauterin İnseminasyon
İVF	İn Vitro Fertilizasyon
MLR	Monosit / Lenfosit oranı
MPV	Ortalama trombosit hacmi
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
NHS II	Hemşire Sağlık Çalışması II
NLR	Nötrofil / Lenfosit oranı
NonE-K	Non- endometriotik benign ovaryan kistler
NSAID	Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç
PLR	Trombosit / Lenfosit oranı
PLT	Plateletler
rASRM	Revize Amerikan Üreme Tıbbı Derneği skoru
RDW	Eritrosit dağılım genişliği
TVUSG	Transvajinal Ultrasonografi
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
YPL	Yüzeyel peritoneal lezyonlar
WBC	Lökositler

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Grupların demografik ve tanımlayıcı özellikleri.....	47
Tablo 2: Gruplara göre diğer karakteristik özellikler.....	48
Tablo 3: Gruplara göre intraoperatif gözlemsel bulgular.....	49
Tablo 4: Gruplara göre intraoperatif diğer bulgular.....	49
Tablo 5: Hematolojik inflamatuvar markerların preoperatif ve postoperatif dönemdeki değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması.....	52
Tablo 6: Hematolojik inflamatuvar markerların preoperatif ve postoperatif dönemdeki değişimlerinin değerlendirilmesi.....	53
Tablo 7: Grupların postoperatif dönemde fertilité durumu.....	54
Tablo 8: Endometriomalarda hematolojik inflamatuvar markerların bazı değişkenlerle korelasyonu	55
Tablo 9: Preoperatif hematolojik inflamatuvar markerların eğri altında kalan alan sonuçları.....	56
Tablo 10: Preoperatif hematolojik inflamatuvar markerların kesme değerleri.....	57
Tablo 11: Postoperatif hematolojik inflamatuvar markerların eğri altında kalan alan sonuçları.....	57
Tablo 12: Postoperatif hematolojik inflamatuvar markerların kesme değerleri.....	58

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil-1: Revize edilmiş Amerikan Üreme Tıbbı Derneği Endometriozis sınıflandırması.....	31
Şekil-2: Örnek Tam Kan Sayımı	46
Şekil-3: Preoperatif hematolojik inflamatuvar markerların ROC eğrileri	56
Şekil-4: Postoperatif hematolojik inflamatuvar markerların ROC eğrileri.....	58



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ovaryan kistler üreme çağındaki genç kadınlarda sık görülmektedir ve kadınların %7'si yaşamları boyunca semptomatik bir kist nedeniyle hastaneye başvurmuştur (1). Basit ve fonksiyonel kistler konservatif olarak takip edilmektedir, ancak hastadaki semptomlar, ultrasonografik bulgular, kist boyutunda artışın olması veya kistin spontan remisyonunun olmadığı durumlarda cerrahi müdahale gerekmektedir ve altın standart yöntem laparoskopik kistektomidir (1).

Endometriozis fonksiyonel endometriyal dokunun uterin kavite dışında varlığı olarak tanımlanır. Günümüzde kronik inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Endometriozisin overde yerleşimi ile oluşan endometriomaların ve bunlara uygulanan cerrahinin over rezervi üzerine olumsuz etkileri bildirilmektedir.

Endometriyozis patogenezi ile ilgili ispatlanmış bir mekanizma tanımlanamamakla birlikte immun hücrelerden salınan sitokinlerin endometriozis patogeneziinde rol oynadığı bildirilmiştir (2). Endometriozis, pro-inflamatuvar sitokin ve kemokinlerin artışıyla ilişkili kronik inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Endometriomanın inflamatuvar süreci, endometriozis lezyonlarında ve periton sıvısında salgılanan aktive makrofajların artan seviyeleri ile ilişkilidir, bu da endometriozisin büyümesi ve devamı için uygun bir yerel mikro-ortam sağlar (3). Ayrıca postoperatif dönemde, endometrioma oluşumuna yol açan patogenetik mekanizma ne olursa olsun, hemostazı sağlamak için koter koagülasyonunun kullanılmasıyla ilgili endişe koagülasyona bağlı inflamatuvar cevap oluşumudur (4).

Endometrioma ile non-endometriotik benign ovaryan kist grubunda preoperatif dönemde periferik kandaki platelet/lenfosit (PLR) oranının karşılaştırıldığı, PLR oranını endometrioma grubunda anlamlı yüksek saptayan, bilateral endometriomalarda unilaterale göre nötrofil / lenfosit oranının (NLR) istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (5). Ayrıca, NLR'nin yaşla pozitif korelasyonu ve anti-mülleryan hormon (AMH) ile negatif korelasyonun olduğunu bu nedenle NLR, yaşlanma sürecinin bir göstergesi olabileceğini ifade eden çalışmalar da mevcuttur (6).

NLR'nin infertilite ile seyreden endometriozis için basit ve kolay elde edilen bir prediktif belirteç olarak kullanılabiliceği gösteren çalışmalar da vardır (7). PLR, NLR gibi kan sayımı indeksleri, over torsiyonunda iskeminin neden olduğu inflamatuvar süreçlerin tanımlanmasında yardımcı olabildiğini gösterilmiştir (8). Yüksek postoperatif NLR, ileri evre epitelyal over kanseriyle önemli ölçüde ilişkiliyken, benign kistlerde postoperatif incelenmesi ile ilgili çalışmalara rastlanılmamıştır (9).

Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları ve Doğum Eğitim Araştırma Hastanesi İnfertilite kliniğinde 2010 ve 2021 yılları arasında, Endometrioma ve Non- endometriotik benign ovaryan kist (NonE-K) nedeniyle laparoskopik kistektomi olan hastalar retrospektif olarak değerlendirilecektir. Kronik inflamatuvar bir hastalık olduğu savunulan endometriozisin ovaryan formu endometriomalar ile non-endometriotik benign ovaryan kistler karşılaştırılarak preoperatif ve postoperatif dönemdeki inflamatuvar cevaptaki farklılığı ve hematolojik inflamatuvar markerların endometriomanın evresi ve over rezervine etkilerini öngörmedeki yerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Ovaryan kistler en sık rastlanan adneksiyal kitle nedenlerinden biridir ve premenopozal hastaların yaklaşık %8-35'inde saptanır (10,11). Amerika Birleşik Devletleri'nde kadınların şüpheli over neoplazmi nedeniyle ömür boyunca opere edilme riskinin %5-10 olduğu tahmin edilmektedir (12). Bu nedenle hastalarda cerrahi veya medikal tedavi kararları kişiselleştirilmelidir ve hastanın kliniği (örneğin kronik pelvik ağrı, infertilite, kitle nedeniyle bası semptomu), semptomun şiddeti, hastalığın yaygınlığı ve yeri, hastanın fertilite istemi ve yaşı, takip esnasındaki olası durumlar (over torsiyonu, kist rüptürü), medikal tedavilerin yan etkileri, cerrahinin komplikasyonu ve ovaryan doku üzerine etkisi, malignite potansiyeli ve maliyet göz önünde bulundurulmalıdır. Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (ASRM) uygulama komitesinin görüşüne göre ise endometriozis, tıbbi tedavi kullanımını en üst düzeye çıkarmak ve tekrarlayan cerrahi prosedürlerden kaçınmak amacıyla yaşam boyu bir yönetim planı gerektiren kronik bir hastalık olarak görülmelidir (13).

2.1. ENDOMETRİOZİS

Endometriozis, uterin kavite dışında endometriyal bez ve stromanın bulunması olarak tanımlanır ve östrojene bağımlı kronik bir hastalıktır (2,3). Lezyonlar tipik olarak pelviste bulunur, ancak diğer abdominal organlarda, diyafragmada hatta plevral boşluk dahil olmak üzere birçok alanda bulunabilmektedir (3). Ektopik endometriyal dokunun oluşturduğu inflamasyon; dismenore, dispareni, kronik pelvik ağrı ve infertiliteye neden olabilmektedir ve semptomların şiddeti minimalden ciddi derecede hayat kalitesini bozacak kadar geniş bir spektrumda seyredebilir (3, 13,14).

2.1.1. LEZYONLARIN YERLEŞİMİ

Endometriozis odakları overler (% 67) başta olmak üzere, uterosakral ligamanlar (%46), ovaryan fossa (%32), douglas boşluğu (% 30), mesane (% 21) ve geçirilmiş cerrahiye bağlı oluşan skarlarda tespit edilmiştir (14). Ancak nadir olarak meme, pankreas, karaciğer, safra kesesi, böbrek, üretra, lacrimal bezlerde, hatta; ekstremiteler, periferik sinirler ve merkezi sinir sisteminde de endometriozis odakları bildirilmiştir (3,14,15).

2.1.1.2. Pelvik endometriozis

Pelvisteki endometriyotik lezyonlar; yüzeysel peritoneal lezyonlar, endometriomalar ve derin infiltratif endometriozis olarak üç grupta kategorize edilir (3). Bu lezyonlar, ötopik endometrial dokuya benzer şekilde bez ve stroma içermesine rağmen ötopik endometriumun aksine fibröz doku ve kan hücreleri içermekte ve kistik özellikler göstermektedir (16). Lezyonlarda, eritrositlerin inflamatuvar hücreler tarafından parçalanmasıyla ortaya çıkan, pigmentli histiyositler ve hemosiderin yüklü makrofajlar da sıklıkla gözlenir (17).

2.1.1.2.1. Yüzeysel peritoneal lezyonlar

Yüzeysel peritoneal lezyonlar (YPL); overde, douglas peritonunda, sakrouterin ligamanlarda ve ovaryan fossada sıklıkla saptanır (17). İleri evrelerde daha çok saptanan, fibrozis ile çevrelenmiş, hemosiderin depozitleri nedeniyle mavi siyah renkli “barut yanığı” olarak adlandırılan klasik lezyonlardır (3,17). Ancak lezyonlar atipik olarak

hastalığın erken evresinde kan damarlarından zengin ve proliferatif olması nedeniyle kırmızı (alev benzeri) ya da daha az damarlı ve inaktif olması nedeniyle beyaz (opak) görünümde olabilir, yine de, hastalığın doğal seyrinde farklı tipte lezyonlar eş zamanlı izlenebilir ve tüm lezyonlar metabolik olarak aktif olduğu gibi belirtilerle de ilişkilidir (3,17).

2.1.1.2.2. Endometriomalar

Endometriozisin ovaryan lezyonu olarak adlandırılan endometriomalar ise over içindeki ektopik endometriyal dokunun oluşan pseudokistik alan içerisine her menstrüel siklusta kanamasıyla oluşur (3,18). “Çikolata kisti” olarak da bilinen bu kistler kalın-kahverengi, çikolata benzeri bir sıvı içermektedir (3). Hemorajik kistlerin aksine fibrotik psödokistik duvarlara sahiptir ve ovaryan parankimle çift kez çevrilidir (18) ve kist duvarı ektopik endometriyal epitel, stroma ve bezlerle döşelidir (19).

2.1.1.2.3. Derin infiltratif endometriozis

Peritonun 5 mm'den fazla altında yer alan endometriotik lezyonlar derin infiltratif endometriozis (DIE) olarak tanımlanır (3). Rektovajinal septum ve bağırsak endometriozisi de derin infiltratif endometriotik lezyonlar olarak kabul edilir ve maalesef ki bu lezyonlar en azından barsağın muskularis tabakasına kadar invaze olmuşlardır (20).

2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ

Endometriozisin gerçek prevalansı bilinmemekle birlikte reproduktif çağıdaki kadınlarda %3-10 oranında görülmekteyken, asemptomatik endometriyozis sıklığı elektif sterilizasyon yapılan kadınlarda %17, infertil kadınlarda %9-50, kronik pelvik ağrı ve dismenoresi olan adolesanlarda %50 oranında olduğu gösterilmiştir (3,20).

2.1.3. RİSK FAKTÖRLERİ

Endometriyozis hormona duyarlı bir patolojidir ve hormonal ve nonhormonal farklı risk faktörleri tanımlanmıştır:

2.1.3.1. İntrauterin ve prepubertal dönemi

- Endometriozis etiyolojisinde maternal hormonal ortam önemlidir. Gebe olan ratlarda, fetusün oral kontraseptifelerin temel bileşenlerinden biri olan etinil östrodiol intrauterin maruziyeti sonucu oluşan nesillerde endometriozis riskinin artığı gösterilmiştir (21).
- Sentetik bir östrojen olan dietilstilbestrol'e (DES) intrauterin maruziyet, endometriozis riski ile ilişkilendirilmiştir (22).
- Sigara içen annelerdeki östrojen düzeylerinin daha düşük olmasına rağmen endometriozis riskinde intrauterin sigara maruziyeti ile ilgili sonuçlar çelişkilidir (23,24).
- Aslında ENDO çalışmasında (Endometriozis, Doğal öykü, Hastalık, Sonuç Çalışması, 2013) intrauterin maruziyetler ile endometriozis arasında bir ilişki olduğuna dair bir kanıt bulamamıştır (23). Ancak bahsedilen çalışmada, intrauterin maruziyetlerin çoğu (ebeveynlerin sigara içmesi, annenin hamilelik sırasında alkol veya kafein tüketimi) endometriozisin düzeltilmiş olasılık oranlarını düşürürken, annenin vitamin kullanımı, annenin sigara içimi ve doğum ağırlığı ise endometriozis düzeltilmiş olasılık oranlarını yükseltmiştir (23).
- Normal doğum ağırlığına sahip olmakla karşılaştırıldığında, düşük doğum ağırlıklı doğan kadınlar, yaşamın ilerleyen dönemlerinde endometriozis geliştirme açısından önemli bir riske sahiptir (22).
- Menarş yaşından ve yetişkin vücut kitle indeksinden (VKİ) bağımsız olarak çocukluktaki vücut ağırlığı ile endometriozis riski arasında ters ilişki saptanmıştır (25).

2.1.3.2. Adölesan dönem

- Erken menarş, değişen hormonal ortamla daha erken karşılaşmanın ve retrograd menstrüasyona artan maruziyetin bir sonucu olarak endometriozis riskinde artışa neden olmaktadır (25).
- Kısa menstrüel döngüler (<26 gün) geç ergenlik döneminde (18-22 yaş) daha yüksek endometriozis oranı ile ilişkilendirilmiştir (21,25).

2.1.3.3. Yetişkinlik dönemi

- Erişkinlik döneminde de kısa menstrüel döngüler artmış endometriozis riski ile ilişkilendirilmiştir (26).
- Hamilelik ve laktasyon, artan progesteron ve prolaktin seviyeleri ile hormonal değişikliklere neden olur ve bu değişiklikler endometriyal lezyonların gelişimini engelleyebilmektedir (27). Parite ve endometriozis arasında ters bir ilişki bildirilmiştir (27). Ayrıca daha uzun toplam emzirme süresi ile daha düşük endometriozis riski olduğu saptanmıştır (28).
- Nurses Health Study (NHS II, Hemşire Sağlık Çalışması-II) kohortunda endometriozisli kadınların infertilite riskinin iki kat daha yüksek olduğu bulunmuştur (21).
- VKİ ile endometriozis riski arasında ters ilişki vardır, bu durum endometriozis ve vücut yağ dağılımı ile ilişkili aynı intergenik 7p15.2'deki lokusta olan genetik bağlantı ile açıklanmıştır (29).
- Nurses Health Study II (NHS II)'de yüksek trans yağ alımına sahip kadınların, en düşük alım dilimindeki kadınlara göre daha fazla endometriozis riskine sahip olduğu gözlenmiştir (30). Transyağ alımı, interlökin-6 gibi inflamatuvar belirteçlerin ve tümör nekroz faktör sisteminin upregülasyonu sonucunda endometriozis patogenezi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (31).
- Endometriozis riski ile cilt hassasiyeti, nevüs sayısı arasında pozitif bir ilişki bildirilmiştir (32).
- Sigara içme ve endometriozis riskine ilişkin sonuçlar çelişkilidir; bazı çalışmalar ters bir ilişki bildirirken (33), diğerleri hiçbir ilişki bildirmemiştir (34). NHSII çalışmasında fertil kadınlar arasında pozitif bir ilişki gözlenirken, infertil kadınlar arasında ters bir ilişki gözlemlenmiştir (35).
- NHS II çalışmasında alkol ile endometriozis arasında ters bir ilişki gözlenirken kafein alımıyla hiçbir ilişki saptanmamıştır (35).
- Endometriozisin malignitelerle olan bağlantısında en tutarlı saptanan ilişki, berrak hücreli ve endometrioid tip ovaryan kanserler arasındaki pozitif ilişkidir ancak diğer kanserlerle ilişkisi hala çelişkilidir (36).

- NHSII'den elde edilen ileriye dönük verilerde endometriozis ile kardiyovasküler hastalık riski arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (37).
- Bazı çalışmalar, endometriozis teşhisi konan kadınlarda sistemik lupus eritematosus, multipl skleroz, romatoid artrit ve sjögren sendromu riskinin daha yüksek olduğunu öne sürmüştür ki bu da patogenezdaki immunité ile ilişkilendirilmiştir (38,39).

2.1.3.4. Postmenopozal dönem

- Postmenapozal dönemde sistemik östrojen seviyeleri önemli ölçüde azaldığı için, vakaların çoğunda endometriozis lezyonları gerileyerek semptomların azalmasına neden olur (3). Bununla birlikte, postmenopozal kadınların %2-4'ünün endometriozisten etkilenmeye devam edebileceği tahmin edilmektedir (40).

2.1.4. PATOFİZYOLOJİ VE İMMÜNOLOJİSİ

Sampson'ın retrograt menstrüasyon ve implantasyon teorisinde; menstrüasyon sırasında dökülen endometrial dokunun tubalar aracılığıyla peritoneal kaviteye ulaşarak implantasyonu savunulmaktadır, ancak kadınların %75-90'ında görülen retrograt menstrüasyona rağmen bunların çok az bir kısmında endometriozis görülmektedir (3,40). Ama mülleryen anomalilerde, erken ve sık menarşta insidansının artması, yerleşim yerlerinin en sık over ve peritoneal kavite olması ve implantasyonla endometriotik odakların oluşturulabilmesi bu teoriyi desteklemektedir (26,41).

Çöломik metaplazi ve indüksiyon teorisinde; endometriozisin çöломik epitelden köken alan mezotelyal hücrelerin spontan ya da indüksiyonu ile metaplastik değişimleri sonucu ortaya çıktığı öne sürülmektedir ve bu ekstra-peritoneal endometriozisi ve ötopik ve heterotopik endometrial gland ve stromadaki farklılıkları açıklamaktadır (14,15,41).

İnflamasyon mekanizmasında; primer immün yanıtta yer alan inflamatuvar hücreler olan nötrofiller ve makrofajların, endometriozisli kadınlarda normal endometriuma kıyasla daha yüksek kemotaktik aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir (41). Evre III ve IV hastalığı olan endometriozis hastalarında nötrofil aktivasyonunun sadece aktivasyon sinyallerine yanıt verdiği bulunmuştur ki bu da endometriotik dokunun proinflamatuvar

etkisi ile ilişkilidir (42). Ayrıca endometriozisli kadınların peritoneal sıvılarında artmış immunolojik hücrelere rağmen bu hücreler implantları temizlemek yerine süreci körüklemektedir (3,43,44). Makrofaj ve doğal katil hücrelerdeki bozuklukla hücrel immun sistem implantlara uygun immun cevabı oluşturamamakta ve endometrial implantlar temizlenmediği için doğası gereği implantasyonuna ve invazyonuna devam etmektedir (42). İmmün sistemin hücreleri gerekli savunmayı yapmadığı gibi ektopik endometriyumun tutunmasını, çoğalmasını ve lokal anjiogenezi artıracak çeşitli humoral faktörler (sitokinlerin, büyüme faktörleri, interleokin-6 gibi inflamatuvar belirteçlerin ve tümör nekroz faktör sisteminin upregülasyonu) salgılamaktadır (3). Ayrıca endometriozisli kadınlarda T-süpresör hücrelerin aktivitesi azalırken, T-helper hücre aktivitesi azalmıştır (43). Endometriozisin, jinekolojik olmayan kronik inflamatuvar hastalıklarda tanımlanan periferik lökositlerdeki genlerin ekspresyonunu indüklediği de bulunmuştur (44).

Endometriozisin patogenezi, ektopik endometriyal doku, bozulmuş immun cevap, dengesiz hücre proliferasyonu ve apoptozu, anormal endokrin sinyalleşme ve genetik faktörler dahil olmak üzere çok faktörlü gibi görünmektedir (41,44). Endometriozis implante olduktan sonra inflamatuvar değişiklikler yoluyla semptomlara neden olur ve endometriozis ile ilişkili pelvik ağrı, artan inflamatuvar ve ağrı aracılı sitokinlerin üretiminin artmasının yanı sıra implantlarla ilgili nörolojik disfonksiyonla da ilişkilidir (45).

İmmünolojik cevaptaki değişimlerin hastalığın sebebi veya sonucu olduğu henüz kesinlik kazanmamış olmasına rağmen inflamatuvar süreç endometriozisin seyrinde önemli bir etkidir (3). Bu tez çalışmasında endometrioma olgularındaki inflamatuvar cevabı NonE-OK'ler ile karşılaştırarak patogenezi hakkında fikir oluşturmayı amaçlanmıştır.

2.1.5. ANAMNEZ VE SEMPTOMLAR

Endometriozisli kadınlar reproduktif çağda, en sık pelvik ağrı (dismenore ve dispareni dahil) (%80), infertilite (%25) ve endometrioma (%20) nedeniyle başvurumaktadırlar (46). Peritoneal veya derin infiltrate endometriozisi olan kadınlar sıklıkla dispareni ile başvurabilmektedirler (3). Derin infiltrate endometriozis lezyonları uterosakral ve kardinal ligamanlarda, douglas poşunda, posterior forniks ve anterior rektal duvarda oluşabilir ve bağırsak endometriozisi olan kadınlarda ishal, kabızlık, diskezi ve bağırsak krampları görülebilir (47). Mesane endometriozisi olan kadınlar tipik olarak nonspesifik üriner semptomlar, sıklıkta artış, aciliyet hissi ve işeme sırasında ağrı ile başvurabilirler (48).

Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği (ESHRE) (49), dismenore, derin dispareni, dizüri, diskezya, ağrılı hematokezya veya hematüri, omuz ucu ağrısı, katameniyal pnömotoraks, döngüsel öksürük /hemoptizi/göğüs ağrısı, döngüsel yara yeri şişmesi veya ağrısı, yorgunluk ve infertilite gibi döngüsel ve/veya döngüsel olmayan belirti ve semptomlarla başvuran bireylerde endometriozis tanısını düşünmelerini klinisyenlere kuvvetle önermektedir.

2.1.6 KLİNİK MUAYENE VE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Günümüzde görüntüleme yöntemlerinin ilerlemesine rağmen uzman ellerdeki pelvik muayene endometriozis şüphesi için etkili bir klinik araçtır (3,49). ESHRE'nin klavuzuna göre endometriozis şüphesi olan hastalarda derin nodülleri veya endometriomaları belirlemek için uygun olduğunda vajinal muayene de dahil olmak üzere klinik muayene düşünülmelidir, ancak vajinal muayene adölesanlar ve/veya daha önce cinsel ilişkiye girmemiş kadınlar için uygun olmayabilir (49). Bu gibi durumlarda rektal muayene endometriozis tanısında yardımcı olabilir (50).

Muayeneye abdominal palpasyonla başlayarak dikkatli bir şekilde, yavaşça yapılmalıdır ve ardında da pelvik muayeneye geçilmelidir. Uterusun, mesanenin, douglas poşunun ve adneksin bimanuel palpasyonu, endometriozis için tipik olan aşırı derecede ağrılı bölgeleri ortaya çıkarabilir (50). Gerekirse rektal tuşe ile rektovajinal septumdaki nodüller, derin infiltratif endometriozis ve douglas obliterasyonu hakkında da fikir

verebilmektedir (50). Ağrılı uterus mobilizasyonu, endometriozisin başka bir tipik belirtisidir (3,50). Disparoni sıklıkla uterus-sakral ligamanların aşırı ağrılı palpasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır (50). Muayene sırasında daima hastanın yüzüne bakarak ağrıyı gözlemlemek gerekmektedir ve dikkatli bir pelvik muayene klinisyene çok düşük bir maliyetle çok fazla bilgi sağlamaktadır (49,50).

Transvajinal ultrasonografide (TVUSG) endometriozisi tanımlamak için Uluslararası Derin Endometriozis Analizi (IDEA) (51) grubu inceleme sırasında izlenmesi gereken bazı temel adımlar önermektedir:

1. Adenomyozis ve endometriomaların varlığı için uterus ve adneksler rutin değerlendirilmez.
2. Spesifik hassasiyet ve over hareketliliği gibi transvajinal sonografik yumuşak belirteçler değerlendirilmelidir ve pelvik organların gerçek zamanlı hareketliliğini değerlendiren dinamik bir inceleme zorunludur.
3. Douglas boşluğunun değerlendirilmesinde “sliding sign” (kayan işaret) klinisyenlere derin pelvik hastalığın ciddiyetini tahmin etmelerine izin verdiği için çok önemlidir.
4. Ön ve arka kompartmanlarda DIE nodüllerinin değerlendirilmelidir.

ESHRE, TVUSG gibi manyetik rezonans görüntülemenin de endometriyomaların saptanması ve diğer kistik yapılardan ayırt edilmesinde yardımcı olabileceğini ancak küçük peritoneal lezyonları güvenilir bir şekilde görüntüleyemediğini ifade etmektedir (49). Endometriozis öyküsüne veya fizik muayenesine dayalı bir şüphe varsa, ileri tedavi için hazırlık olarak üreter, mesane ve barsak tutulumunu ek görüntüleme ile değerlendirilmelidir (3,49). Bağırsak endometriozisinde kolonoskopi, mesane endometriozisinde sistoskopi, semptomlara ve klinik şüpheyeye göre de diğer organlar için de ek görüntülemeler gerekebilir (3,49,51).

2.1.7 LABORATUVAR

- Serum kanser antijeni-125 (CA-125 IU/mL): Endometriozis için patognomonik laboratuvar bulgusu yoktur ancak serum CA-125 düzeyi endometriozisli kadınlarda >35 IU/mL'den fazla yükselebilir, ancak serum CA-125'in tanıdaki rolü tanımlanmamıştır. Serum CA-125, menstrüasyon, ovülasyon, pelvik inflamatuvar hastalık ve myoma uteri gibi jinekolojik ve siroz, kalp yetmezliği gibi non-jinekolojik benign nedenlerde yükseldiği gibi jinekolojik/non-jinekolojik malignitelerde de yüksek olması nedeniyle ACOG (Amerikan Kadın Doğum ve Jinekologlar Koleji) serum CA-125 düzeyi 200 IU/ml'nin üstünde olan adneksiyel kitlelerde malignite riskinin yüksek olması nedeni ile jineko-onkolog tarafından opere edilmesini 2002 yılında önermiştir (52). Ancak bu görüş kanıta dayalı olmadığından, 2011'deki klavuzunda bu eşik değeri kaldırılmış ve “çok yüksek” CA 125 değerlerinde sevk önerilmiştir (52). Bu nedenle CA-125 seviyesiyle birlikte diğer klinik faktörler de göz önüne alınarak onkoloji konsültasyonuna karar verilmelidir (49). ESHRE'ye göre ise klinisyenlerin endometriozis teşhisi için plazma, idrar veya serumda CA-125 dahil immünolojik biyobelirteçleri kullanmamaları kuvvetle önerilir (49).
- Anti-Mülleryan Hormon (AMH) (ng/ml): Dönüştürücü büyüme faktörü (TGF-beta) ailesindeki bir glikoprotein olan AMH, granüloza hücreleri tarafından primordial folikül havuzunun tükenmesini önlemek için üretilir ve gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonistleri, oral kontraseptifler, menstrüel siklus ve obeziteden bağımsız olarak over rezervini öngörmektedir (53).
- Folikül uyarıcı hormon (FSH) (mIU/ml): Adet döngüsünün 3. gününde bazal FSH ölçümü, over rezervini belirlemek için en çok kullanılan testlerden biridir ve 10 mIU/ml'den yüksek FSH değerleri, düşük over rezervi, ovülasyon indüksiyonunda zayıf yanıt, aynı zamanda daha düşük gebe kalma oranı ve düşük kaliteli oositlerle de ilişkilidir (54).

2.1.8 TANI

Ayrıntılı bir anamnez ve muayene ile endometriyozisi olması olası kadınlar belirlenebilmektedir, ancak serum CA-125 düzeyleri hastalığın varlığını destekleyen kanıtları sağlayabilmesine rağmen, etkin bir tarama aracı olabilmesi için testin duyarlılığı oldukça düşüktür (49,52). Ayrıca TVUSG ve MRG ovaryan endometriomaların saptanmasında oldukça yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir, ancak peritoneal implantları güvenilir bir şekilde bu yöntemlerle görüntülenemeyebilir (49,52). Laparoskopik cerrahi ile eksize edilen lezyonların histopatolojik incelemesi, endometriyozisin tanısı için altın standarttır ve aynı zamanda cerrahi olarak evrelendirilmesi de yapılabilmektedir (3). Ayrıca 2016 yılında yayınlanan bir çalışmada cerrahi tanının yerini alacak kadar doğruluk gösteren nöral lif (PGP 9.5) ve CYP19 gibi hormonal belirteçler tespit edilmiştir (55).

2.1.9. ENDOMETRİOZİSİN SINIFLANDIRILMASI

Endometrioziste en çok kullanılan sınıflandırma sistemi, DIE'yi göz ardı eden, ağrı şiddeti ve infertilite ile korelasyonu olmayan ancak dünyada yaygın kullanılan ve uygulanması kolay olan revize edilmiş Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (rASRM) (1997) skorlamasıdır (3,56). r-ASRM skorlamasına göre Şekil-1' de izlendiği gibi endometriozisli kadınlar skorlanarak Evre I (1-5 puan), II (6-15 puan), III (16-40 puan), ve IV (>40 puan) şeklinde 4 evreye ayrılmıştır (56). Skorlamadaki en yüksek puanlar 3 cm'den daha büyük olan ovaryan endometriomalara (her bir taraf için 20 puan), komplet douglas obliterasyonuna (40 puan), dens olan ovaryan adezyonların varlığına (16 puan) ve dens olan tubal adezyonların varlığına (16 puan) verilmektedir (56).

- ✓ **Evre I – Minimal hastalık**, izole implantlar ile karakterizedir ve belirgin yapışıklıklar yoktur.
- ✓ **Evre II – Hafif endometriozis**, toplamda 5 cm'den küçük olan ve periton ve overlere dağılmış yüzeysel implantlardan oluşur. Önemli yapışıklıklar yoktur.
- ✓ **Evre III – Orta dereceli hastalık**, hem yüzeysel hem de derin, invaziv, birden fazla implant sergiler. Peritubal ve periovaryan yapışıklıklar belirgin olabilir.
- ✓ **Evre IV – Şiddetli hastalık**, büyük endometriomalar dahil olmak üzere çoklu yüzeysel ve derin implantlarla karakterizedir. Filmsi ve yoğun yapışıklıklar genellikle mevcuttur.

Bunun yanında, DIE olgularını göz önünde bulunduran Enzian sınıflandırması (2003-2013) (57) ve fertilite öngörüsü sunan endometriosis fertilite indeksi (EFI) (2010) (58) gibi sınıflandırmalar da mevcuttur. Endometriosis rekürrensi, hormonal uyarılara cevabı ve gelecekteki fertilitenin belirlenmesi için 14 adet inflamatuvar, immünolojik, hormonal, stem cell gibi belirteçlerin eklenmesi ile EndoGram® programı geliştirilerek bunun geçerliliği araştırılmış ve endometriosis sınıflandırılmasında inflamatuvar markerların yeri tartışılmıştır (59).

Şekil-1: Revize edilmiş Amerikan Üreme Tıbbı Derneği sınıflandırması



**AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE
REVISED CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS**

Patient's Name _____ Date _____

Stage I (Minimal) - 1-5 Laparoscopy _____ Laparotomy _____ Photography _____

Stage II (Mild) - 6-15 Recommended Treatment _____

Stage III (Moderate) - 16-40 Prognosis _____

Stage IV (Severe) - > 40

Total _____

ENDOMETRIOSIS	ENDOMETRIOSIS			
	< 1cm	1-3cm	> 3cm	
PERITONEUM				
Superficial	1	2	4	
Deep	2	4	6	
OVARY				
R Superficial	1	2	4	
Deep	4	16	20	
L Superficial	1	2	4	
Deep	4	16	20	
POSTERIOR CULDESAC OBLITERATION	Partial		Complete	
	4		40	
OVARY				
ADHESIONS	< 1/3 Enclosure	1/3-2/3 Enclosure	> 2/3 Enclosure	
R Filmy	1	2	4	
Dense	4	8	16	
L Filmy	1	2	4	
Dense	4	8	16	
TUBE				
R Filmy	1	2	4	
Dense	4*	8*	16	
L Filmy	1	2	4	
Dense	4*	8*	16	

*If the fimbriated end of the fallopian tube is completely enclosed, change the point assignment to 16.
Denote appearance of superficial implant types as red [(R), red, red-pink, flamelike, vesicular blobs, clear vesicles], white [(w), opacifications, peritoneal defects, yellow-brown], or black [(B) black, hemosiderin deposits, blue]. Denote percent of total described as R __%, W __% and B __%. Total should equal 100%.

Additional Endometriosis: _____

Associated Pathology: _____

To Be Used with Normal Tubes and Ovaries



To Be Used with Abnormal Tubes and/or Ovaries



2.1.10 ENDOMETRİOZİS VE İNFERTİLİTE

İnfertil kadınların %20 ila %40'ında endometriozis görülmektedir (3,59). Endometriyoziste in vitro fertilizasyon (IVF) ile elde edilen canlı gebelik oranları tubal faktör olan kadınlar ile karşılaştırıldığında yaklaşık yarısı kadardır (3,59). Tedavi edilmemiş kadınlar ile karşılaştırıldığında, minimal ve hafif endometriyozisi olan kadınların cerrahi tedavi sonrası gebe kalma olasılıkları anlamlı olarak daha yüksektir (3,49,59). Ayrıca, endometriyozisin fertilitayı hastalığın şiddeti ile ilişkili olarak azalttığı sonucu desteklenmektedir (3,59).

Erken evre endometrioziste *kronik inflamasyonun* gamet ve embriyo üzerinde toksik etkisinin olduğu, overler, tubalar ve endometrium fonksiyonlarını bozduğu, folikülogenez, fertilizasyon, implantasyon gibi süreçleri olumsuz etkilediği gösterilmiştir (3,49,60). İleri evrede ise tubaovaryan ilişkinin ve/veya tubal açıklığın bozulması gibi *anatomik bozukluklar* fertilitayı olumsuz etkilemektedir (3,49,60). Endometriozis ve inferilite arasında sıkı bir ilişki olduğu için inflamatuvar süreçlerin over rezerv testlerine etkisi de bu tez çalışmasında araştırılacaktır.

ESHRE rehberine (49) göre endometriozisli infertil kadınlarda, ovaryan baskılama tedavilerinin kullanımı önerilmemektedir. Buna karşın postoperatif dönemde, fertilitayı arzusu olmayan kadınlarda hem nüksü önlemek üzere hem de fertilitayı olumsuz etkilemediği ve ağrı gibi şikayetleri iyileştirdiği için hormonal tedavi önermektedir (49). Ayrıca endometriozisli infertil kadınlarda, doğal gebelik oranlarını iyileştirmek için ovülasyon indüksiyonu dışında pentoksifilin, diğer anti-inflamatuvar ilaçlar veya letrozol gibi ilaçların kullanılmamasını da kuvvetle önermektedir (49).

Canlı gebelik oranını artırdığı için rASRM evre I/II endometrioziste endometriozis ile ilişkili infertilite için bir tedavi seçeneği olarak operatif laparoskopiyi ESHRE zayıf bir kanıt düzeyinde önermektedir (49). Ayrıca yeterince veri olmamasına rağmen, doğal gebelik şanslarını artırabileceği için, endometrioma ile ilişkili infertilite tedavisi için, özellikle ağrı vb semptomları olan olgularda operatif laparoskopiyi zayıf bir öneri ile klinisyenler düşünebilir (49). DİE için operatif laparoskopinin fertilitayı iyileştirdiğine dair ikna edici bir kanıt olmamasına rağmen, operatif laparoskopi, gebe kalmak isteyen semptomatik hastalarda zayıf bir öneriyle tedavi seçeneği olabilir (49).

2.1.11. TEDAVİ

Endometriozis olgularında tedavi kararları kişiselleştirilmelidir ve hastanın kliniği (örneğin kronik pelvik ağrı, infertilite, kitle nedeniyle bası semptomu), semptomun şiddeti, hastalığın yaygınlığı ve yeri, hastanın fertilitate istemi ve yaşı, takip esnasındaki olası durumlar (over torsiyonu, kist rüptürü), medikal tedavilerin yan etkileri, cerrahinin komplikasyonu ve ovaryan doku üzerine etkisi ve maliyet göz önünde bulundurulmalıdır.

2.1.11.1. Medikal Tedavi

1. Birinci Basamak Tedavi Seçenekleri

- Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler): NSAID'ler, endometriozis ile ilişkili ağrı da dahil olmak üzere pelvik ağrı için birinci basamak tedavi olarak kabul edilir, bununla birlikte endometriozise bağlı ağrının tedavisinde NSAID etkinliğini bildiren yüksek kaliteli veri yoktur ve NSAID'lerin diğer ajanlara veya plaseboya üstün olduğu gösterilmemiştir (61). ESHRE'ye göre endometriozis ile ilişkili ağrıyı azaltmak için NSAID'ler veya diğer analjezikler (tek başına veya diğer tedavilerle kombinasyon halinde) önerilebilir ancak kombine hormonal kontraseptifler, progestinler, GnRH agonistleri veya GnRH antagonistleri gibi hormonal tedaviler kuvvetle önerilmektedir (49).
- Kombine Oral kontraseptifler (KOK'lar): Östrojen-progestin içeren kombine oral kontraseptiflerinin ovaryan fonksiyonunu baskıladığı, endometriyal dokunun desidualizasyonun ardından atrofisini sağladığı böylece endometriozisin aktivitesini ve ağrıyı azalttığı düşünülmektedir (62). Monofazik, düşük doz KOK'lar, içeriklerinin türünden bağımsız olarak, kanıtlanmış güvenlik, iyi etkinlik, tolere edilebilirlik ve düşük maliyeti ile kronik tedavi için mümkün olan en iyi terapötik ajan olarak düşünülmektedir (16). ESHRE, endometriozis ile ilişkili dispareni, dismenore ve menstrüel olmayan ağrıyı azaltmak için kadınlara kombine bir hormonal kontraseptif (oral, vajinal halka veya transdermal) reçete edilmesi kuvvetle önermektedir (49).
- Progestinler ve Anti-progestagenler (gestrinon): Progestinler desidualizasyonu artırarak atrofiye neden olarak endometriyal doku büyümesini inhibe eder ve ektopik endometriumun büyümesi ve implantasyonunda önemli olan bir enzim

sınıfı olan matris metalloproteinazların baskılanmasıyla endometriozis olgularında etkin bir ilaçtır ve hastanın kontraseptif gereksinimlerine, yan etki profiline ve hasta tercihinine bağlı olarak tercih edilmelidir (3,63). Endometriozis ile ilişkili ağrıyı azaltmak için progestagenler (medroksiprogesteron asetat (oral veya depo), dienogest, siproteron asetat, noretisteron asetat veya danazol) veya anti-progestagenler (gestrinon) önerilmektedir (3,49, 63).

- Levonorgestrollü rahim içi araçlar (LNG-RİA): LNG-RİA'ların kullanımının dismenore nüksünü azalttığına dair çalışmalar vardır (64). ESHRE, endometriozis ile ilişkili ağrıyı azaltmak için kadınlara levonorgestrel salan bir rahim içi sistem veya etonogestrel salan bir subdermal implant tercih edilmesi kuvvetle klinisyenlere önermiştir (49).

2. İkinci Basamak Tedavi Seçenekleri

- ❖ GnRH agonistleri: ESHRE rehberi GnRH agonistlerini (nafarelin, leuprolide, buserelin, goserelin veya triptorelin), dozaj veya tedavi süresi ile ilgili kanıtlar sınırlı olsa da endometriozis ile ilişkili ağrıyı azaltmak için seçeneklerden biri olarak yer almakla birlikte tedavi sırasında kemik kaybını ve hipoöstrojenik semptomları önlemek için tedavinin başlangıcından itibaren hormonal ilave tedavi (add-back) eklemeleri kuvvetle önerilmiştir (49). Genç kadınlarda ve adolesanlarda GnRH agonistlerinin kullanımını dikkatli bir şekilde değerlendirmeleri tavsiye edilmektedir, çünkü bu kadınlar daha maksimum kemik yoğunluğuna ulaşamamış olabilirler (3).
- ❖ Danazol: Lüteinize edici hormon salınımını ve steroidogenezi engelleyip serbest testosteron seviyelerini arttırırken hipofiz gonadotropin salgısının inhibisyonu ve östrojen üretiminden sorumlu over enzimlerinin doğrudan inhibisyonuyla östrojen seviyelerini ciddi şekilde düşüren danazol aynı zamanda kemik kaybına da yol açmaktadır (3, 49). Danazol, endometriotik implant büyümesinin inhibisyonuna neden olur ve endometriozise bağlı ağrının tedavisinde etkili olsa da ses kalınlaşması, kılınma, akne gibi androjenik yan etkileri nedeniyle yaygın olarak kullanılmamaktadır, vajinal kullanımını öneren yayınlar vardır (3,49).

- ❖ Aromataz inhibitörleri: Endometriyozis tedavisi için onaylanmamış olsalar da, periferik östrojen üretimini baskıladıkları gibi, endometriyotik dokulardaki ve overlerdeki üretimi de baskılayarak endometriozis yönetiminde yeni ve umut vaadeden bir yaklaşım getirmektedir (3). ESHRE, diğer tıbbi veya cerrahi tedaviye yanıt vermeyen rektovajinal endometriozis ağrısı olan kadınlarda, klinisyenler endometriozis ile ilişkili ağrıyı azalttığı için oral kontraseptif haplar, progestagenler veya GnRH analogları ile kombinasyon halinde aromataz inhibitörleri reçete etmeyi kuvvetle düşünebileceğini belirtmektedir (49).

3. Üçüncü Basamak Yeni Tedavi Seçenekleri

- ✓ Elagolix (Oral anti-gonadotropik ajan): Faz III klinik deneyi yapılan ilaç endometriozis için yeni ve umut verici bir tedaviyi seçeneği olduğu gibi hastalığın ilerlemesini durdurmakta ve ağrıyı önemli ölçüde azaltmaktadır (65). ESHRE'ye göre endometriozis ile ilişkili ağrıyı azaltmak için kadınlara GnRH antagonistlerinin reçete edilmesi kuvvetle önerilir, ancak doz veya tedavi süresi ile ilgili kanıtlar sınırlıdır (49).
- ✓ Selektif östrojen reseptör modölatörleri (SERM): Uterusta östrojen reseptör antagonisti ve diğer dokularda ise agonistik etki gösteren bu ilaçlardan sadece raloksifen ile 6 aylık cerrahi sonrası tedaviden sonra kronik pelvik ağrının geri dönüş süresinin kısaldığını bildiren sınırlı sayıda çalışma vardır (66).
- ✓ Anti-inflamatuvar ajanlar: Kronik periton iltihabı üzerindeki aktiviteye etki ederek minimal veya hafif endometrioziste plaseboya kıyasla COX-2 inhibitörü rofekoksib ile daha etkili olduğu bulunsa da bu konuda sınırlı çalışmalar vardır ve kardiyolojik yan etki profili göz önünde bulundurulmalıdır (67).
- ✓ İmmünomodölatörler: Patogeneizde peritoneal immün yanıtın bozulması yer aldığından bunu düzenleyen immün modölatör ilaçlar da umut vaad etmektedir (69). Postoperatif intraperitoneal interferon- α 2b tedavisinden sonra daha düşük nüks oranı (68); intrakistik IL-12 enjeksiyonundan sonra daha uzun nüks süresi (69); anti-TNF ajanı olan infliksimab tedavisi ile ağrı skoru, nodül hacmi ve pelvik hassasiyette azalma olduğu (70) gösterilmiştir ki bunlar da bu hipotezi desteklemektedir.

- ✓ Antianjiyogenik ajanlar: Kabergolin, rapamisin, endostatin, β pep-25, ve anjiyostatin gibi hayvan modellerinde test edilmiş ve lezyonların oluşumu ve sürdürülmesi konusunda umut verici sonuçlar vermiştir, ancak, antianjiyogenik ajanlar fizyolojik anjiyogenez ile etkileşime bağlı ciddi yan etkileri nedeniyle, yayınlanmış insan araştırmaları sınırlıdır (71).

2.1.11.2. Alternatif Tedaviler

Yaşam tarzı, egzersiz ve diyet (Akdeniz diyeti) gibi müdahalelerin endometrioziste yaşam kalitesini iyileştirdiğine dair kanıtlar yeterli değildir (49). Yüksek frekanslı transkutanöz elektriksel sinir uyarımı, Çin bitkisel tıbbı, B 1 ve B 6 vitaminleri, magnezyum, spinal manipülasyon ve davranışsal müdahalelerin tedavi başarısını gösteren yeterli çalışma yoktur ama herhangi bir hasara neden olmayan yaklaşımlar destekleyici tedavi olarak kabul edilebilirler (50, 72).

2.1.11.3. Cerrahi Tedaviler

Medikal tedaviler; 1 cm'den büyük endometriomalarda etkin değildir ve hiçbir medikal tedavinin fertilitiyi artırdığına dair kanıt yoktur ve tedavi boyunca etki mekanizmaları ovülasyonu baskılamak olduğu için fertilitiyi de önlemektedir (3). Semptomların şiddeti, hastalığın yaygınlığı, fertilitite istemi, yaş, yan etkiler ve maliyet göz önünde bulundurularak uygun tedavi seçilmelidir (3,73). Cerrahi rezeksiyon ile kesin tanı, semptomlarda rahatlama ve malignite dışlanması sağlanır ancak potansiyel olarak over rezervi üzerine olan olumsuz etkileri ve standart anestezi ve cerrahi riskleri göz önünde bulundurulmalıdır (73).

Endometriozis ile ilişkili ağrıyı azaltmak için seçeneklerden biri olarak cerrahi tedavi önerilmektedir ancak endometriozis ablasyonu yerine eksizyon tercih edilmelidir (49,73). Önceki yıllarda gündemde olan laparoskopik uterosakral sinir ablasyonu (LUNA) ağrıya yönelik başarısı ispatlanamadığından endometriyozis için yapılan konvansiyonel laparoskopik cerrahiye ek olarak uygulanması önerilmemektedir (49). Endometriozis ile ilişkili orta hat ağrısının tedavisinde konvansiyonel laparoskopik cerrahiye ek olarak yapılabilecek presakral nörektomi (PSN) yararlıdır, ancak PSN'nin yüksek derecede

beceri gerektirdiği ve intraoperatif kanama, postoperatif kabızlık ve üriner ürjans gibi ciddi yan etki riskleri olduğu vurgulanmalıdır (49).

Ovaryan endometriomada drenaj ve koagülasyon yerine kistektomi yapması kuvvetle önerilmektedir, çünkü kistektomi endometrioma ve endometrioze bağlı ağrının tekrarını azaltır (49,73). Ancak endometrioma ameliyatı yaparken over hasarını en aza indirmek önemlidir. Over rezervine zarar veren faktörlerden biri de kist eksizyonu sonrası hemostaz için kullanılan yöntemlerdir. Bunun için de uygun enerji modalitesi veya hemostatik cerrahi yaklaşım seçilmelidir (3,74). Hemostaz için genellikle sütürler, hemostatik jel veya bipolar koterizasyon kullanılır (3,74). Sütür kullanmanın dezavantajları, uzmanlık ihtiyacı ve sütürden sonra intraovaryan basınçta artışa bağlı potansiyel iskemidir (74). Hemostatik jeller pahalıdır ve bağırsak tıkanıklığı veya tromboembolizm gibi ciddi yan etkilere neden olabilir (74). Bipolar koterizasyon ucuz, kolay ve etkilidir ancak termal yaralanmayı sınırlamak için dikkatli kullanılmalıdır (74). Bipolar koterizasyon, hemostatik jel ve sütürlerin endometrioma eksizyonundan sonra over rezervi üzerindeki etkilerini karşılaştıran altı çalışmayı bir araya getiren bir meta-analizde hemostatik yöntemlerin serum AMH düzeylerini bipolar koterizasyondan daha iyi koruduğunu ancak hemostatik yöntemlerin yan etkileri ve ek maliyeti göz önüne alınması gerektiği gösterilmiştir (75). Sonuç olarak, bipolar diaterminin yüksek watta kullanımı over rezervine zarar verebilir, bu yüzden kullanımı dikkatle ve düşük watta yapılmalıdır.

ESHRE hasta popülasyonlarının, cerrahi yaklaşımların, tercihlerin ve tekniklerin heterojenliği nedeniyle, derin endometrioze ile ilişkili ağrı tedavisi için uygulanacak teknikler hakkında herhangi bir sonuç veya öneride bulunmamaya karar vermiştir (49). Ancak DİE cerrahisinde ileri düzey laparoskopi ile ilgili yeterli cerrahi deneyim mevcut değilse multidisipliner bir cerrahi yaklaşım uygulayabilecek bir üst merkeze sevk edilmesi önerilmektedir (49).

2.1.12. REKÜRRENS

Medikal tedavide olduğu gibi endometriyozis cerrahisinden sonra da ağrının ve hastalığın nüks oranı yüksektir; tedavi edilen kadınlarda belirtiler yılda en az %10-20 oranında nüks etmektedir (3,76). Endometriomaların postoperatif nüks oranı yaklaşık %25 olarak bildirilmiştir (76), bu nedenle en az sayıda cerrahi uygulamak gerekir (49,76).

Yayınlarda genç hasta yaşı (<25 yaş), 8 cm'den büyük bir kistin çıkarılması ve ameliyat öncesi kist rüptürü nüks için risk faktörleri olarak bulunmuştur (76). Endometriozis nedeniyle ilk olarak 30 yaşından daha küçük yaşlarda opere olan hastaların reoperasyon geçirme riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (77). Endometrioma nüksü olan kadınlar için tekrar kistektomi uygulanması overdeki follikül sayısına ilk kistektomiden daha fazla zarar verebilir ve tekrarlayan endometrioma rezeksiyonu uygulanana hastalarda antral follikül sayısı ve over hacmi azalmaktadır (78).

Rekürrensi azalmak için endometriyomasi olan kadınlarda cerrahi endike olduğunda, klinisyenler endometriozis ile ilişkili dismenore, dispareni ve menstrüel olmayan pelvik ağrının sekonder önlenmesi için drenaj ve elektrokoagülasyon yerine kistektominin tercih etmelidir (49). Hemen gebe kalmak istemeyen kadınlarda kistektomi sonrası endometrioma nüksetmesini önlemek için kombine hormonal kontraseptifler reçete edilebilir (3,49). Endometriozis ile ilişkili dismenorenin sekonder önlenmesi için levonorgestrel salan bir intrauterin sistemin (52 mg LNG-IUS) veya en az 18-24 ay süreyle kombine bir hormonal kontraseptifin postoperatif kullanımını tercih edilebilir (3,49,64).

2.2. NON- ENDOMETRIOTİK BENİGN OVARYAN KİSTLER

Uluslararası Over Tümör Analizi (IOTA) grubu, benign adneksiyel kitle nedeniyle opere olan 3183 hastanın histopatoloji raporunu incelendiğinde en sık, %17 oranı ile endometriomaları tespit ederken; %11,2 seröz kistadenomlar, %10,4 matür kistik teratomlar, %7,4 müsinöz kistadenomlar, %5 basit veya paratubal kistler, %2,6 fonksiyonel ovaryan kistler ve daha az oranda da abse, fibromlar, hidrosalfenks ve diğer benign kistik oluşumları raporlamışlardır (79). Ovaryan kistler en sık görülen adneksiyel kitle nedenlerinden biridir ve premenopozal hastaların yaklaşık % 8-35'inde saptanır (80). Amerika Birleşik Devletleri'nde kadınların şüpheli over neoplazmı nedeniyle ömür boyunca opere edilme riskinin %5-10 olduğu tahmin edilmektedir (12). Bu nedenle hastalarda tedavi kararları kişiselleştirilmelidir ve hastanın kliniği (örneğin kronik pelvik ağrı, infertilite, kitle nedeniyle bası semptomu), semptomun şiddeti, hastalığın yaygınlığı ve yeri, hastanın fertilite istemi ve yaşı, takip esnasındaki olası durumlar (over torsiyonu,

kist rüptürü), medikal tedavilerin yan etkileri, cerrahinin komplikasyonu ve ovaryan rezerv üzerine etkisi, malignite potansiyeli ve maliyet göz önünde bulundurulmalıdır.

Ameliyat için adneksiyal kitlesi planlanan IOTA grubundaki malign ve benign tüm hastalarda kullanılarak Adnexa (ADNEX) modeli geliştirilmiştir (81). Bu modelin, özelliği sonuçların yalnızca kitlenin malign olup olmadığını değil, aynı zamanda benign, borderline, evre I invaziv, evre II-IV invaziv ve sekonder metastatik adneksiyal tümörler de dahil olmak üzere birden fazla sonucu öngörmeye olanak sağlamasıdır (81). Üç klinik ve altı ultrasonografik bulguyu birleştiren ve sonuçları malignite riski yüzdesi olarak rapor eden bilgisayarlı bir modeldir (82).

1. Klinik bulgular

- Yaş
- Serum CA 125 seviyesi
- Merkez türü (diğer hastanelere karşı belirli bir jinekolojik onkoloji birimine sahip üçüncü basamak sevk merkezleri olarak tanımlanan onkoloji merkezleri)

2. Ultrasonografik bulgular

- Maksimum lezyon çapı
- Solid doku oranı (en büyük solid bileşenin maksimum çapı, lezyonun maksimum çapına bölünür)
- 10'dan fazla kist lokülünün varlığı
- Papiller projeksiyon sayısı (0, 1, 2, 3, >3)
- Akustik gölgeler
- Asit varlığı

2.2.1. ADNEKSİYEL KİTLELERDE AYIRICI TANI

2.2.1.1. JİNEKOLOJİK NEDENLER

Genel olarak maligniteyi düşündüren ultrasonografik kriterler; kitlenin büyük ve irregüler sınırlı olması, solid komponent varlığı, kalın kist duvarı yapısı, 3 mm'den kalın internal septa, papiller projeksiyon, bilateralite, asit ve peritoneal hastalık varlığıdır (83). Ancak adneksiyel kitlelerde kesin tanı histopatolojik konulmaktadır (83). Jinekolojik

nedenlerdeki patolojilerde olası ultrasonografik bulgular ve bazı özellikleri aşağıda sunulmuştur (1,81-83).

❖ **BENİGN NEDENLER**

✚ **Non- Endometriotik Benign Ovaryan Kistler (NonE-OK'ler)**

- *Fonksiyonel basit kistler:* Ovaryan folikülün ovülasyonda rüptüre olmaması ve büyümeye devam etmesi nedeniyle ortaya çıkan, uniloküle, ince duvarlı, anekoik kistik oluşumlardır ve spontan regrese olabilen fizyolojik bir durumdur.
- *Hemorajik kistler:* Endometriomlardan farklı olarak follikül kistinin içine kanamasıyla oluşan, gerçek bir kapsülü bulunan, uniloküle, ince duvarlı ve içerisinde kenara doğru çekilmiş hemoraji alanları ve pıhtılar saptanan ve kist etrafında renkli kan akımı izlenen benign bir durumdur.
- *Matür Kistik Teratomlar (Dermoidler):* Yaşamın ikinci ve üçüncü dekatlarında en sık görülen over neoplazmidir. Ultrasonografik görüntüleme ile kolaylıkla tanınabilen, yağ sıvı seviyesi, “beyaz top” görünümü, gölgelenme, ekojenik çizgiler ve hatlar içeren iyi huylu germ hücreli tümörlerdir.
- *Seröz kistadenom:* Uniloküle veya biloküle ince duvarlı anekoik kistlerdir. Seröz ve müsinöz kistadenomlar en sık görülen benign over neoplazmaları arasındadır. Seröz hücreler, fallop tüpü hücrelerine benzerken müsinöz hücreler ise sitoplazmalarında müsin toplar ve endoservikal veya gastrointestinal epiteline benzemektedir.
- *Müsinöz kistadenom:* Multiloküledir ancak her lokül içindeki sıvı farklı ekojenite vermektedir.

✚ **Diğer benign nedenler**

- ✓ *Endometrioma:* İyi sınırlı, düşük düzeyde internal eko içeren diffuz homojen uniloküle/multiloküle ve çikolata kisti olarak da adlandırılan kistlerdir.
- ✓ *Paratubal kistler:* Ürogenital embriyolojik gelişim sırasında var olan parametonefrik (müllerian) veya mezonefrik (Wolffian) kanalların kalıntılarından kaynaklanan uniloküler, anekoik, basit kistlerdir.

- ✓ *Tuba-ovaryan apseler:* İnternal ekolar içeren kompleks kalın duvarlı uniloküle / multiloküle görünümünde ve tuba, over ve bazen diğer komşu pelvik organları içeren inflamatuvar apseleşmiş bir kitledir. Kronik pelvik ağrıdan sepsise kadar gidebilen klinik bir tablo sergileyebilir.
- ✓ *Ektopik gebelik:* Adnekslerde hiperekojen halka şeklinde gebelik kesesi, ateş halkası bulgusu, embriyoya ait bulgular izlenebilir. Geçikmiş menstrüel siklusla beraber laboratuvar ve ultrasonografik olarak ekstrauterin gebeliğin doğrulanmasıyla tanınır.
- ✓ *Hidrosalfenks:* Tuba lümeninde koleksiyon ile karakterize bu patoloji ultrasonografik incelemede yılanvari kıvrımlı, kistik bir kitle ve internal eko görünümü izlenir. Pelvik inflamatuvar hastalıklarda tubal fimbriada yara izi veya "çomaklaşma" ile başlayan süreç, püy ve tubal sekresyonların toplanmasıyla sırasıyla hidrosalfenks veya pyosalfenks ile sonuçlanmaktadır. Hastada pelvik inflamatuvar hastalık bulguları ve adnekslerde hassasiyet eşlik edebilir.
- ✓ *Leiomyomlar:* Homojen ekolu solid kitlelerdir ve genellikle uterustan kaynaklansa da broad ligament gibi ekzofitik bulunabilen, düz kas kaynaklı iyi huylu neoplazmlardır.
- ✓ *Torsiyon :* Over torsiyonu; tek başına veya tuba ile birlikte kendi eksenini etrafında dönmesi ve buna bağlı olarak vaskülarizasyonunun bozulması ile ortaya çıkan bir tablodur. Kan akımında azalmanın yanı sıra, torsion tarafında büyümüş over (>4 cm), periferik dizilimli folliküller, serbest sıvı ve girdap işareti (dönmüş vasküler pedikül) ile karakterize ağırlı bir klinik tablodur.

❖ **BORDERLINE VE MALIGN NEDENLER**

- *Seröz epitelyal karsinomlar:* Unilateral/bilateral, uniloküle/multiloküle, mural nodüllü papiller projeksiyon, kalın septa, asit, omental kek, peritoneal implantlar izlenebilen, malign kitlelerdir. Over kanserlerinin %75-85'ini oluştururlar.
- *Endometriod karsinom:* Solid komponent içeren unilateral/bilateral, multiloküle malign lezyonlardır. Endometriomadan gelişmiş ise kist içinde solid nodül bulunan endometrioma benzeri bir ekojenite izlenir.

- *Berrak hücreli karsinom*: Unilateral, büyük, solid / kistik lezyonlardır, eğer endometriomadan gelişmiş ise kist içinde solid nodül bulunan endometrioma benzeri bir ekojenite izlenir.
- *Granüloza hücreli tümör*: Erişkin tipinde; solid komponentler, kanama içeren unilateral multiseptalı kistik lezyon izlenir. Juvenil tipi solid kitle olarak saptanmaktadır.
- *Metastatik kanserler (Krukenberg tümörleri)*: Heterojen eko-patern içeren solid kitleler genellikle gastrointestinal sistem kanserleri gibi diğer sistemlerin metastazlarıdır ve genellikle bilateral olarak izlenmektedir.

2.2.1.2. JİNEKOLOJİK OLMAYAN NEDENLER

❖ Benign nedenler

- Divertiküler apseler
- Apendiks apsesi veya mukoseller
- Sinir kılıfı tümörleri
- Üreteral divertiküller
- Pelvik böbrek
- Mesane divertikülü

❖ Malign Nedenler

- Gastrointestinal kanserler
- Mesane Maligniteleri
- Retroperitoneal sarkomlar
- Metastatik kanserler adneksiyal kitle şeklinde değerlendirilebilir.

2.3. HEMATOLOJİK İNFLAMATUAR MARKERLAR

Tam kan sayımı kısa sürede sonuç veren, uygulanması kolay olan en sık istenilen bir tetkiktir ve hemoglobin (HB), lökosit (WBC) ve trombosit (PLT) sayımı yanısıra ayrıntılı kırmızı kan hücresi indeksleri ve farklı lökosit hücrelerinin alt gruplarının yüzdeleri ve mutlak sayıları hakkında otomatik bilgi verir (84). Venöz veya arteryal alınan kan örneği üst kısmı mor renkli bir tüpe (EDTA'lı) siyah işarete kadar yerleştirildikten sonra tüp aşağı yukarı 3–4 kez döndürülerek EDTA (Etilendiamin tetraasetik asit) ile karışması sağlanır ki böylelikle pıhtılaşma engelenmektedir (84).

Tüm hastalardan kolaylıkla elde edilebilen bu hematolojik hücre sayım yöntemi ile birçok veri elde edilebilir. Sistemik inflamatuvar yanıt sonucunda dolaşımdaki lökosit sayısı ve oranlarındaki değişimler kendini nötrofili (nötrofil sayısındaki artış) ve lenfositopeni (lenfosit sayısındaki düşüş) şeklinde kendini gösterebilir (85). Periferik kandaki nötrofil / lenfosit oranı (NLR) (86) ve trombosit / lenfosit oranı (PLR) (87); kronik sistemik inflamatuvar hastalıkların prognozuyla korelasyon gösteren, ucuz ve kolay hesaplanabilir inflamatuvar belirteçlerdir. Eritrosit dağılım genişliği (RDW) (88), düzeylerinin inflamatuvar süreçlerle özellikle C-reaktif protein ve sedimentasyonla pozitif ilişkisi geniş kohort çalışmalarında gösterilmiştir. Plateletler (PLT) (89) ayrıca inflamatuvar yanıtın bir parçasıdır ve trombositoz, solid tümör olan hastalarda yaygındır. Ortalama trombosit hacmi (MPV) (90) ise sistemik inflamatuvar durumlarda daha düşük bulunmuştur.

Bu çalışmada endometriozisin ovaryan formu olan endometriomalarda preoperatif ve postoperatif PLT, RDW, MPV, NLR ve PLR gibi hematolojik inflamatuvar değerler NonE-OK'ler ile karşılaştırılarak, endometriozis kronik inflamatuvar bir hastalık mıdır sorusuna cevap aranmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları ve Doğum Eğitim Araştırma Hastanesi İnfertilite kliniğinde, 2010 ve 2021 yılları arasında, endometrioma ve non- endometriomal benign ovaryan kist nedeniyle laparoskopik kistektomi olan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi ve nihai histopatolojik sonuçlarına göre gruplara ayrıldı. Hematolojik inflamatuvar markerların endometriomanın evresi ve over rezervine etkilerini öngörmedeki yeri ve cerrahi sonrası koter kullanımına bağlı inflamatuvar cevabı, non endometriomal benign ovaryan kistler ile karşılaştırılması amaçlandı.

Bu çalışmada dışlama kriterleri

- On sekiz yaşından küçük ve 40 yaşından büyük olmak,
- Prematür menopoz öyküsü,
- Daha önce geçirilmiş ovaryan cerrahisi
- Sigara-alkol-madde bağımlılığı
- Akut enfeksiyöz durumu olan, pelvik inflamatuvar hastalık varlığı ve öyküsü,
- Kronik inflamatuvar hastalıklar
- Komorbid hastalığı (kronik hipertansiyon, koroner arter hastalığı...),
- Preoperatif ve postoperatif kan transfüzyonu olan olgular
- İntraoperatif komplikasyon gelişen (komşu organ yaralanması vb...),
- Preoperatif ve intraoperatif olarak rüptüre kist tanısı alan hastalar,
- Postoperatif enfeksiyöz bir durumu olan, postoperatif dönemde cerrahi enfeksiyonlara bağlı komplikasyon gerçekleşen (idrar yolu enfeksiyonu, yara yeri enfeksiyonu vb...) olgular
- Operasyon esnasında tanımlanan laparoskopik kistektomi dışında ek cerrahi prosedür uygulanan hastalar (sütür kullanımı, myomektomi....),
- Preoperatif hormon kullanım öyküsü olan, pelvik radyoterapi-kemoterapi alan, ovaryan patolojisi preoperatif dönemde ultrasonografik olarak malign özellikte izlenen ve
- İntraoperatif frozen sectionda veya postoperatif dönemde kesin patoloji sonucu malignite şeklinde raporlanan hastalar hariç tutuldu.

Hastanemizde operasyon kararında rutin olarak hastanın kliniği (örneğin kronik pelvik ağrı, infertilite, kitle nedeniyle bası semptomu), semptomun şiddeti, hastalığın yaygınlığı ve yeri, hastanın fertilite istemi ve yaşı, takip esnasındaki olası durumlar (over torsiyonu, olası malignite varlığı, kist rüptürü), medikal tedavilerin yan etkileri, cerrahinin komplikasyonu ve ovaryan doku üzerine etkisi, malignite potansiyeli ve maliyet göz önünde bulundurulmaktadır. İnfertilite kliniğimizde 2010-2021 yılları arasında over kisti nedeniyle operasyon planlanıp yatışı olan hastaların rutin olarak demografik, obstetrik ve jinekoloji öyküleri (yaş, vücut kitle indeksi(VKİ), gravida, parite, infertilite varlığı ve süresi...), semptomları (kronik pelvik ağrı, dismenore, dizüri, disparoni...), lezyonun özellikleri (kistin toplam boyutu ve lateralitesi), endometrioma evresi ve rASRM skoru, operasyon süresi, preoperatif serum FSH, AMH, CA-125, preoperatif ve postoperatif hemogram değerleri kaydedilmektedir.

Laparoskopik cerrahi konusunda deneyime sahip cerrahlar tarafından yapılan, cerrahi teknik olarak over yüzeyinde keskin diseksiyonun ardından künt diseksiyon yapıp kapsülü overden sıyırmak için traksiyon-karşı traksiyonu içeren, psödokapsül ve over arasındaki fibrotik yapışıklıkları ayırmak için laparoskopik makas kullanılıp gerektiğinde dikkatli bipolar koterizasyon ile hemostaz sağlanan, over korteksi açık bırakıldığı ve sütürlerle yaklaştırılmayan operasyonlar çalışmaya uygun cerrahi teknik olarak kabul edildi. Ayrıca dikkatli bipolar koterizasyon yapılırken overdeki hasarı en aza indirmek için elektrokoterin enerjisi, rutin olarak kliniğimizde 40 wattın üstüne çıkarılmamaktadır.

İntraoperatif gözlem sonuçlarına göre rASRM skoru endometrioma olgularında tespit edildi. Ayrıca adezyon (yok, ince-yüzeyel, dens-derin) ve douglas obliterasyonu (yok, parsiyel, komplet) gibi laparoskopik gözlem bulguları ve operasyon süresi(dakika) ayrıca kaydedildi. Tüm hastalara rutin olarak preoperatif dönemde ve postoperatif 1. gün saat 06.00'da hemogram kontrolü yapılmaktadır. Cerrahi olarak çıkarılan materyalin kesin histopatoloji raporu kaydedilerek çalışma grupları endometrioma ve non-endometriomal benign ovaryan kistler olarak oluşturuldu. Ayrıca postoperatif dönemdeki gebelik oranları için dahil edilen hastalar hastane sistemindeki kayıtlı telefon numaralarından ulaşılmaya çalışıldı ve bu bilgileri kaydedildi.

Enzime bağılı immünosorbent tahlili(ELISA), çeşitli numunelerden proteinleri ve antijenleri saptamak ve ölçmek için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir ve preoperatif CA-125 (0-35 IU/mL), AMH (0-13,4 ng/ml) ve FSH (0-40 mIU/ml) değerleri bu yöntemle (ELISA, Roche®) ölçülmektedir. Ayrıca hastanemiz kan laboratuvarında Mindray BC-6000® cihazıyla yapılan tam kan sayımı toplam 23 adet parametreyi göstermektedir (Şekil 2).

WBC, RBC, PLT, NEUT, LYMPH, MONO, EOS, BASO sırası ile lökosit, eritrosit, trombosit, nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil, bazofil hücre sayısını ifade eder. HB : Hemoglobin, dokulara oksijen taşıyan 4 hem globulin proteini ve +2 değerlikli bir demir atomundan oluşur. HCT: Hematokrit, kırmızı kan hücrelerinin toplam kan hacmine oranını ifade eder. MCV: Ortalama eritrosit hacmi olarak ifade edilir. MCH: Bir tane alyuvarda bulunan hemoglobinin ortalama değeridir. MCHC: Ortalama korpüsküler hemoglobin konsantrasyonudur. MPV: Bir trombositin ortalama büyüklüğünü ifade eder. % NEUT, LYMPH, MONO, EOS ve BASO: Akyuvarları oluşturan hücrelerin oranlarıdır. Sırasıyla nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil ve bazofil yüzdelerini ifade etmektedir. RDW Eritrositlerin hacmini ve ne kadar değişkenlik gösterdiğini, PDW Plateletlerin hacmini ve ne kadar değişkenlik gösterdiğini ifade eder. Bakılan tüm parametrelerin referans değerleri Şekil-2'deki örnekte izlenmektedir.

Her iki grup arasında hastaların demografik özellikleri, jinekolojik öyküleri, semptomları, lezyonun lokalizasyonu ve büyüklüğü, endometrioma evresi, serum FSH, AMH, CA-125 değerleri, preoperatif ve postoperatif dönemdeki PLT, RDW, MPV, NLR, PLR gibi hemogram değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Endometrioma ile non-endometriomal benign ovaryan kistlerin tanısında preoperatif dönemdeki PLT, RDW, MPV, NLR, PLR gibi hematolojik inflamatuvar markerların receiver operating characteristic (ROC) curve analizi yapılarak bu markerların cut off değerinin tespit edilmesi planlandı. Ayrıca hastanın yaşı, lezyonun tipi, lezyonun büyüklüğü, lezyonun bilateralitesi, endometrioma evresi ve rASRM skoru, FSH, AMH, CA-125 gibi değişkenler ile preoperatif dönemdeki PLT, RDW, MPV, NLR, PLR gibi hematolojik inflamatuvar markerlar arasındaki pozitif veya negatif korelasyonunun varlığı araştırılarak inflamatuvar cevabı etkileyen faktörlerin tespit edildi. İnflamatuvar cevabın over rezervi üzerine etkisinin aydınlatılması için endometriomalarda serum AMH ve FSH

değerleri ile hematolojik inflamatuvar markerlar (PLT, RDW, MPV, NLR, PLR) arasındaki korelasyon araştırıldı.

Postoperatif dönemde ise PLT, RDW, MPV, NLR, PLR gibi markerların preoperatif dönemlere göre değişimi karşılaştırılarak cerrahi sonrasındaki koter kullanımına bağlı oluşan hematolojik inflamatuvar cevaptaki farklılıklar her iki grupta karşılaştırıldı.

Şekil-2: Örnek Tam Kan Sayımı

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ETLİK ZÜBEYDE HANIM KADIN HST.EĞT.ARŞ.HASTANESİ
TIBBİ LABORATUVAR TETKİK SONUÇ RAPORU
(Laboratuvar Ruhsat No : 180/01)**

Hastanın Adı,Soyadı : [REDACTED]
TC Kimlik : [REDACTED]
Doğum Tarihi,Yas/Cinsiyet : [REDACTED]
Protokol/Dosya/İşlem No : [REDACTED]

Rapor Numarası : 177041.YY000022.7060534.2022

CBC SONUÇLARI Numune Türü : Tam Kan
Tetkiki İsteyen : [REDACTED] Tetkik İstem Zamanı : [REDACTED] N
Birimi : [REDACTED] Numune Alma Zamanı : [REDACTED] U

Tetkik Adı	Durum	Sonuç	Birim	Referans Aralığı/Karar Sınırı
WBC	Y	19.93	$\times 10^3/\mu\text{L}$	4.00 - 10.00
RBC	D	3.06	$\times 10^6/\mu\text{L}$	3.50 - 5.00
HGB	D	8.9	gr/dL	11.0 - 15.0
HCT	D	26.8	%	37.0 - 47.0
PLT		222	$10^3/\text{mm}^3$	100 - 420
MCV		87.5	fL	80.0 - 100.0
MCH		29.1	pg	27.0 - 34.0
MCHC		33.3	gr/dL	32.0 - 36.0
MPV		9.1	fL	6.5 - 12.0
%NEUT	Y	87.3	%	40 - 70
%LYMPH	D	7.8	%	20 - 50
%MONO		4.8	%	3.0 - 12.0
%EOS	D	0	%	0.5 - 5.0
%BASO		0.1	%	0 - 1.0
#NEUT	Y	17.38	$\times 10^3/\mu\text{L}$	2.0 - 7.0
#LYMPH		1.55	$\times 10^3/\mu\text{L}$	0.8 - 4.0
#MONO		0.97	$\times 10^3/\mu\text{L}$	0.12 - 1.2
#EOS	D	0.01	$\times 10^3/\mu\text{L}$	0.02 - 0.5
#BASO		0.02	$\times 10^3/\mu\text{L}$	0 - 0.1
RDW		13.3	%	11.0 - 16.0
PDW		16	%	15.0 - 17.0
PCT		0.2	%	0.108 - 0.282
NRBC%		0	NRBC/100	0 - 2

Mik. Uzm. : [REDACTED]
Dip. Tes. No : [REDACTED]

3.1. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın gücü G Power 3.1.9.2 paket programı ile hesaplanmıştır. Hata payı 0,05 (alfa), etki büyüklüğü 0,30 (effect size, orta düzey), serbestlik derecesi 1 ve araştırmanın gücü (power) 0,80 olarak alındığında örneklem sayısı her iki grupta da 80 kişi olmak üzere toplam 160 olarak hesaplanmıştır (6,89).

Veriler SPSS (Statistic Package for Social Sciences, Chicago, IL, USA) 21.0 paket programında analiz edildi. Veriler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart ve ortanca (en küçük-en büyük) şeklinde, kategorik değişkenler için ise sayı ve yüzde olarak gösterildi. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testiyle değerlendirildi. Normal dağılımın sağlandığı durumlarda ortalamalar bağımsız değişkenlerde t testi ile normal dağılımın sağlanmadığı durumlarda Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi uygulandı. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çarpıklık ve basıklık değerleri +3 ile -3 arasında olan değişkenler normalliği sağlamış olup bu değişkenler için parametrik test teknikleri, bu aralık dışında kalan değişkenler normalliği sağlamamış olup bu değişkenler için parametrik olmayan test teknikleri kullanılmıştır.

İstatistiksel analiz için hematolijik inflamatuvar markerlar ortalama ve standart sapma olarak ifade edilip ROC eğrisi, her bir markerın duyarlılığını ve özgüllüğünü göstermek için kullanıldı. Her bir biyobelirtecın saptama değeri, ROC eğrisi altındaki alan (EAA) değeri 0,5'ten fazla olduğunda tanı değeri 1'e yakın artar. Gruba göre kesme değeri hesaplaması ise ROC analizi ile incelenmiştir. Ölçüm değerleri arasındaki ilişki normallik varsa Pearson korelasyon; normallik yoksa Spearman korelasyon testi ile incelenmiştir. Üç gruplu değişkenlerin ölçümler açısından incelenmesi ANOVA testi ile analiz edilmiştir. Tüm hastalarda ve gruplar arası ölçümlerin değişimi ise Tekrarlı ANOVA testi ile analiz edilmiş ve delta değerleri verilmiştir.

4. BULGULAR

Postoperatif kesin histopatoloji raporlarına göre tüm olgular iki gruba ayrılmış ve endometrioma grubunda 116 ve NonE-K grubunda ise 125 tane olgu saptanmıştır. NonE-K grubunun %46,4'ü matür kistik teratom, %23,2'si seröz kistadenom, %16,8 müsinöz kistadenom ve %13,6'sında ise diğer benign ovaryan kistler (hemorajik kist, serömüsinöz kistadenom...) olarak histopatolojik tanı almıştır. Endometriomalar rASRM'ye göre intraoperatif sınıflandırıldığında; %49,1'i evre 4 ve %50,9'u evre 3 olarak saptanmıştır. Endometriomaların ortalama rASRM skoru $44,13 \pm 23,48$ olarak bulunmuştur.

Her iki grubun demografik ve tanımlayıcı özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur. Gruplar arasında gravida ve abortus sayılarında anlamlı bir fark yok iken parite sayısına bakıldığında endometriomaların %80'i ve NonE-K'lerin %85,6'sı nullipar olduğu tespit edilmiş ve bu istatistiksel olarak da anlamlı olarak bulunmuştur ($p=,038$). Endometrioma grubunun %33,6'sı primer infertil ve %20,7'si sekonder infertil olarak saptanmıştır ($p=,027$). Ayrıca endometriomaların %49,1'inde ve NonE-K'lerin %80,0'inde kronik pelvik ağrı şikayeti mevcut idi. Endometriomalarda dismenore (%37), dizüri (%6), disparoni (%6) ve diskezi (%0,9) gibi şikayetler istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla oranda saptandı ($p=,000$).

Tablo-1: Endometrioma ve Nonendometritoik over kisti (NonE-K) gruplarının demografik ve tanımlayıcı özellikleri

		Gruplar				Ki-kare	p
		Endometrioma		NonE-K'ler			
		N=116		N=125			
		n	%	n	%		
Gravida sayısı	0	89	76,7	100	80,0	3,080	,214
	1	19	16,4	12	9,6		
	2-4	8	6,9	13	10,4		
Parite sayısı	0	94	81,0	107	85,6	6,540	,038*
	1	21	18,1	12	9,6		
	2-3	1	,9	6	4,8		
Abortus sayısı	0	109	94,0	110	88,0	3,340	,188
	1	6	5,2	10	8,0		
	2-3	1	,9	5	4,0		
İnfertilite şikayeti	Yok/virgo	53	45,7	78	62,4	7,245	,027*
	Primer infertil	39	33,6	26	20,8		
	Sekonder infertil	24	20,7	21	16,8		
Başvuru Şikayeti	Kronik pelvik ağrı	57	49,1	100	80,0	26,171	,000*
	Dismenore	44	37,9	21	16,8		
	Dizüri	7	6,0	2	1,6		
	Disparoni	7	6,0	2	1,6		
	Diskezi	1	,9	0	0,0		

* $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı, Ki-kare testi

Gruplara göre diğer tanımlayıcı diğer özellikler Tablo-2’de sunulmuştur. Gruplar arasında VKİ açısından anlamlı bir farklılık yoktur. Endometriomalarda ortalama yaş $27,76 \pm 5,38$ olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak NonE-K’lerden ($24,54 \pm 6,08$) anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p=,000$). Buna rağmen preoperatif AMH ve FSH değerleri ve infertilite şikayeti olanların infertilite süresi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Endometriomalarda, anlamlı olmasa da preoperatif AMH ($3,70 \pm 3,30$ ng/ml) daha düşük ve FSH ($6,91 \pm 2,61$ mIU/ml) daha yüksek izlenmiştir. Diğer grupta ise bu değerler sırasıyla $4,68 \pm 4,20$ ng/ml ve $6,08 \pm 2,53$ mIU/ml olarak bulunmuştur. Preoperatif CA125 seviyesi endometriomalarda ($132,88 \pm 292,43$ IU/mL) NonE-K’lere ($19,52 \pm 19,71$ IU/mL) göre anlamlı olarak daha yüksektir ($p=,000$). Yüksek sensivite (%83,2) ve düşük spesifite (%16,9) ile preoperatif CA-125 cut-off değeri 26,5 IU/mL olarak saptanmıştır (%95 CI 0,843-0,931) .

Tablo-2: Endometrioma ve Nonendometritoid over kisti (NonE-K) gruplarının diğer tanımlayıcı özellikler

	Gruplar				Test istatistiği	p
	Endometriomalar		NonE-K'ler			
	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma		
VKI (kg/m ²)	21,71	4,02	21,75	4,00	-,092	,927
Yaş	27,76	5,38	24,54	6,08	4,334	,000*
İnferilite süresi (yıl)	2,27	1,02	2,90	1,53	1362,000 ^a	,357
Preop.AMH (ng/ml)	3,70	3,30	4,68	4,20	1091,500 ^a	,177
Preop.FSH (mIU/ml)	6,91	2,61	6,08	2,53	1,774	,079
Preop.CA125 (IU/mL)	132,88	292,43	19,52	19,71	1507,000 ^a	,000*

İstatistiksel olarak anlamlı * $p<0,05$ ^a=Mann Whitney, diğerleri t testi VKİ: Vücut kitle indeksi
AMH: Antimülleryan hormon FSH: Follikül stimüle edici hormon CA125: Karsinojenik antijen 125

Grupların intraoperatif bulguları Tablo-3’de sunulmuştur. Douglas obliterasyonu endometriomaların % 37,9’unda NonE-K’lerin %1,6’sında mevcuttu ($p=,000$). Endometriomaların %28,4’ünde douglas boşluğu komplet olarak oblitere izlenmiştir. Laparoskopik gözlemlerde adezyon varlığı incelendiğinde endometriomaların %37,1’i ince-yüzeyel ve %32,8’inde dens-derin adezyonlar saptanırken NonE-K’lerin %96,0’sında

adezyon varlığı saptanmamıştır (p=,000). Endometrioma olanların %40,5'inde bilateral lezyon saptanırken NonE-K'lerin %86,4'ü ünilateral olarak tespit edilmiştir (p=,000).

Tablo-3: Endometrioma ve Nonendometritoik over kisti (NonE-K) gruplarının intraoperatif bulguları

		Gruplar				Ki-kare	p
		Endometrioma		NonE-K'ler			
		N=116		N=125			
		n	%	n	%		
Douglas obliterasyonu	Yok	72	62,1	123	98,4	52,306	,000*
	Parsiyel	11	9,5	2	1,6		
	Komplet	33	28,4	0	0,0		
Adezyon varlığı	Yok	35	30,2	120	96,0	113,900	,000*
	İnce-yüzeyel	43	37,1	4	3,2		
	Dens-derin	38	32,8	1	,8		
Lezyon lateralitesi	Unilateral	69	59,5	108	86,4	22,351	,000*
	Bilateral	47	40,5	17	13,6		

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı, Ki-kare testi

İntraoperatif diğer özellikler Tablo-4'de sunulmuştur. Toplam kist boyutu, endometriomalarda (9,56±3,83 cm) NonE-K'lere (7,86±3,25 cm) göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=,000). Ancak unilateral kist boyutları karşılaştırıldığında ovaryan patolojilerin boyutları açısından her iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Yine toplam operasyon süresi endometriomalarda (98,4±36 dakika) NonE-K'lere (76,2±25,2 dakika) göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=,000).

Tablo-4: Endometrioma ve Nonendometritoik over kisti (NonE-K) gruplarında kistlerin diğer özellikleri

		Gruplar				Test istatistiği	p
		Endometriomalar		NonE-K'ler			
		Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma		
Kistin Toplam Boyutu (cm)		9,56	3,83	7,86	3,25	3,735	,000*
Sağ boyut (cm)		7,34	2,61	7,32	2,94	,056	,955
Sol boyut (cm)		6,13	2,83	6,43	2,85	-,610	,543
Operasyon Süresi (dakika)		98,4	36	76,2	25,2	5,445	,000*

İstatistiksel olarak anlamlı *p<0,05 ^a=Mann Whitney, diğerleri t testi cm:santimetre

Hematolojik inflamatuvar markerların preoperatif ve postoperatif değerleri, gruplara göre Tablo-5'de karşılaştırılmıştır. Preoperatif dönemde WBC, PLT, MPV ve MLR değerlerinde endometrioma ve nonendometritoik over kisti grupları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ancak endometriomalarda NonE-K'lere göre HB

(sırasıyla $12,29 \pm 1,19$ ve $12,84 \pm 1,01$ gr/dl) değeri anlamlı olarak daha düşük, RDW (sırasıyla $14,50 \pm 1,56$ ve $14,04 \pm 1,40$ %), PLR (sırasıyla $160,82 \pm 44,52$ ve $136,83 \pm 48,72$ %) ve NLR (sırasıyla $2,60 \pm 1,10$ ve $2,17 \pm 1,13$ %) oranları anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (**$p < 0,05$**). Posoperatif dönemde WBC, PLT ve MPV değerlerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ancak postoperatif dönemde endometriomalarda NonE-K'lere göre HB (sırasıyla $10,75 \pm 1,14$ ve $11,31 \pm 1,02$) gr/dl değeri anlamlı olarak daha düşük, RDW (sırasıyla $14,59 \pm 1,74$ ve $13,97 \pm 1,32$ %), PLR (sırasıyla $179,18 \pm 69,89$ ve $146,48 \pm 56,36$ %), NLR (sırasıyla $5,31 \pm 2,91$ ve $4,18 \pm 2,21$ %) ve MLR (sırasıyla $0,38 \pm 0,17$ ve $0,33 \pm 0,15$ %) oranları anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (**$p < 0,05$**).

Hematolojik inflamatuvar markerların, her iki grup arasındaki ve tüm olgulardaki preoperatif ve postoperatif dönemdeki değişimlerinin değerlendirilmesi Tablo-6'de sunulmuştur. Tüm olgularda her iki dönemde anlamlı olarak değişim göstermeyen MPV ve RDW değerleridir. Postoperatif dönemde tüm olgularda; HB ($12,57 \rightarrow 11,04$) ve PLT ($282.443 \rightarrow 247.502$) değerlerinde anlamlı olarak düşüş izlenmiştir (**$p < 0,05$**). Tüm olgularda WBC ($7.241 \rightarrow 9.655$), PLR ($148 \rightarrow 162$), NLR ($2,37 \rightarrow 4,72$) ve MLR ($0,20 \rightarrow 0,36$) değerleri postoperatif dönemde preoperatif döneme göre anlamlı bir şekilde yükselmiştir (**$p < 0,05$**). Ancak gruplar arasındaki dönemler arası değişimin farklılığı incelendiğinde, sadece NLR değerinde her iki grup arasında anlamlı olarak değişimin olduğu saptanmıştır (**$p = 0,49$**). Endometriomalarda peroperatif 2,60 olan NLR postoperatif 5,31'e yükselmiştir. NonE-K'lerde preoperatif 2,17 olan NLR postoperatif 4,18 yükselmiştir. Sonuç olarak NLR'nin endometriomalarda postoperatif artışı anlamlı olarak daha fazladır.

Tablo-5: Endometrioma ve Nonendometriotik over kisti gruplarında hematolojik inflamatuvar markerların preoperatif ve postoperatif değerlerinin karşılaştırılması

	Gruplar				Test istatistiği	p
	Endometriomalar N=116		NonE-K'ler N=125			
	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma		
Preop.WBC (1/μl)	7.079,40	2.189,65	7.392,31	2.321,92	-1,074	,284
Preop.HB (gr/dl)	12,29	1,19	12,84	1,01	-3,872	,000*
Preop.PLT (1/μl)	288.629,31	70.516,55	276.703,12	72.291,21	1,295	,197
Preop.MPV (fL)	8,32	1,25	8,39	1,18	-0,467	,641
Preop. RDW %	14,50	1,56	14,04	1,40	2,363	,019*
Preop. PLR %	160,82	44,52	136,83	48,72	3,979	,000*
Preop. NLR %	2,60	1,10	2,17	1,13	2,992	,003*
Preop. MLR %	0,21	0,07	0,19	0,07	1,919	,056
Postop.WBC (1/μl)	9.914,48	3.011,18	9.415,52	2.826,15	1,327	,186
Postop.HB (gr/dl)	10,75	1,14	11,31	1,02	-4,073	,000*
Postop.PLT (1/μl)	251.232,76	64.253,22	244.040,00	59.673,63	0,901	,368
Postop.MPV (fL)	8,33	1,22	8,36	1,17	-0,166	,868
Postop.RDW %	14,59	1,74	13,97	1,32	3,106	,002*
Postop. PLR %	179,18	69,89	146,48	56,36	4,011	,000*
Postop. NLR %	5,31	2,91	4,18	2,21	3,435	,001*
Postop.MLR %	0,38	0,17	0,33	0,15	2,504	,013*

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı , t testi Preop.: Preoperatif dönem Postop.: Postoperatif dönem WBC: Lökosit sayısı HB: hemoglobin PLT: Platelet sayısı MPV: Ortalama platelet volümü RDW: Eritrosit dağılım genişliği PLR: Platelet lenfosit oranı NLR: Nötrofil lenfosit oranı MLR: Monosit lenfosit oranı

Tablo-6: Endometrioma ve Nonendometriotik over kisti gruplarında hematolojik inflamatuvar markerların preoperatif ve postoperatif dönemdeki değişimlerinin değerlendirilmesi

	Endometriomalar N=116		Non-E-K'ler N=125		Tüm olgular N=241	
	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma
Preop. WBC	7.079,40	2.189,65	7.392,31	2.321,92	7.241,70	2.259,97
Postop.WBC	9.914,48	3.011,18	9.415,52	2.826,15	9.655,68	2.921,27
Δ WBC	2.835,09		2.023,21		2.413,99	
Test istatistiği	F=3,734 p=,055				F=133,698 p=,000*	
Preop. HB	12,29	1,19	12,84	1,01	12,57	1,13
Postop. HB	10,75	1,14	11,31	1,02	11,04	1,11
Δ HB	-1,54		-1,52		-1,53	
Test istatistiği	F=0,023 p=,879				F=737,739 p=,000*	
Preop. PLT	288.629,3	70.516,55	276.703,1	72.291,21	282.443,53	71.543,43
Postop. PLT	251.232,7	64.253,22	244.040,0	59.673,63	247.502,07	61.895,22
Δ PLT	-37.396		-32.663		-34.941	
Test istatistiği	F=0,737 p=,391				F=161,474 p=,000*	
Preop. MPV	8,32	1,25	8,39	1,18	8,36	1,21
Postop.MPV	8,33	1,22	8,36	1,17	8,35	1,19
Δ MPV	0,01		-0,03		-0,01	
Test istatistiği	F=0,223 p=,637				F=0,033 p=,857	
Preop. RDW	14,50	1,56	14,04	1,40	14,26	1,49
Postop.RDW	14,59	1,74	13,97	1,32	14,27	1,56
Δ RDW	0,09		-0,08		0,01	
Test istatistiği	F=1,895 p=,170				F=0,014 p=,906	
Preop. PLR	160,82	44,52	136,83	48,72	148,38	48,17
Postop.PLR	179,18	69,89	146,48	56,36	162,22	65,19
Δ PLR	18,36		9,65		13,84	
Test istatistiği	F=1,128 p=,289				F=11,655 p=,011*	
Preop. NLR	2,60	1,10	2,17	1,13	2,37	1,13
Postop. NLR	5,31	2,91	4,18	2,21	4,72	2,63
Δ NLR	2,72		2,01		2,35	
Test istatistiği	F=3,887 p=,049*				F=173,107 p=,000*	
Preop. MLR	,21	,07	,19	,07	,20	,07
Postop.MLR	,38	,17	,33	,15	,36	,16
Δ MLR	0,17		0,14		0,16	
Test istatistiği	F=2,552 p=,111				F=223,637 p=,000*	

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı, Δ : preoperatif&postoperatif değişim/fark, Tekrarlı ANOVA testi

Preop.:

Preoperatif dönem Postop.: Postoperatif dönem WBC: Lökosit sayısı HB: hemoglobin PLT: Platelet sayısı MPV: Ortalama platelet volümü RDW: Eritrosit dağılım genişliği PLR: Platelet lenfosit oranı NLR: Nötrofil lenfosit oranı MLR: Monosit lenfosit oranı

Grupların postoperatif dönemde fertilite durumu Tablo-7’de sunulmuştur. Postoperatif dönemde hastalara tekrar ulaşılarak en az 1 yıllık kontraseptif bir yöntem kullanmayan, cinsel aktif ve fertilite arzusu olan olgulardaki gebelik oranları değerlendirilmeye alınmıştır. Sonuç olarak, retrospektif olan bu çalışmaya ancak endometriomalardan 103, NonE-K’lerden 110 hasta bu analize dahil edilebilinmiştir. Her iki grup arasında gebelik oranları, gebelik için geçen süre ve gebeliğin nasıl oluştuğu açısından anlamlı bir farklılık izlenmemiştir ($p>0,05$). Endometriomaların %42,2’sinde postoperatif canlı bir gebelik elde edilmiş ve gebelik elde edenlerin %75’i spontan bir gebelik elde ederken %20,5’i IVF ile canlı gebelik elde etmiştir.

Tablo-7: Endometrioma ve Nonendometriotik over kisti gruplarında postoperatif dönemde fertilite durumu

		Gruplar				Test istatistiği	p
		Endometrioma N=103		NonE-K'ler N=110			
		Ort	ss	Ort	ss		
Gebelik elde etme süresi (yıl)		2,23	1,98	1,84	1,26	1181,500 ^a	,702
Postoperatif canlı gebelik	Yok	n	%	n	%	1,629 ^b	,202
		59	57,8	54	49,1		
	Var	44	42,2	56	50,9		
Gebelik şekli	Spontan	33	75,0	46	82,1	1,995 ^b	,369
	IUI	2	4,5	4	7,1		
	IVF	9	20,5	6	10,7		

* $p<0,05$ ^a=Mann Whitney ^b=Ki-kare testi IUI: İntrauterin inseminasyon IVF: in vitro fertilizasyon

Endometriomalarda hematolojik inflamatuvar markerların bazı değişkenlerle korelasyonu Tablo-8’de sunulmuştur. Preoperatif CA-125 ile postoperatif PLR arasında pozitif yönlü ve yaş ile postoperatif MLR arasında pozitif yönlü bir ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). Toplam kist boyutu ile preoperatif NLR ve preoperatif ve postoperatif WBC arasında pozitif yönlü bir ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). Operasyon süresi ile preoperatif NLR arasında pozitif yönlü bir ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$).

Endometrioma grubunda hematolojik inflamatuvar markerların endometriozis evresi ve douglas obliterasyonu varlığı ile anlamlı bir ilişkisi saptanmamıştır ($p>0,05$). Sadece preoperatif MPV değeri, adezyon tipine göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0.036$). İnce-yüzeyel adezyonu olanlarda preoperatif MPV (8,73 fL) anlamlı olarak

daha yüksek saptanmış, dens-derin adezyonu olanlarda ise daha düşük (8,23 fL) bulunmuştur. Hematolojik inflamatuvar markerların endometrioması olan olgularda, infertilite süresi, preoperatif AMH ve FSH değerleri, postoperatif gebelik elde etme süreleri ve lezyon lateralitesi ile herhangi bir korelasyonu izlenmemiştir.

Tablo-8: Endometriomalarda hematolojik inflamatuvar markerların bazı değişkenlerle korelasyonu

	İnferilité süresi ^a	Preop AMH ^a	Preop. CA125 ^a	Gebelik süresi ^a	Yaş ^b	rASRM ^b	Preop. FSH ^b	Kist boyutu ^b	Latera-lite ^b	Op. Süresi ^b
Preop. WBC	,108	,069	,010	-,105	-,058	,015	-,025	,191*	,064	,135
Preop. HB	,208	,160	-,031	,026	-,052	,084	,002	,106	,025	,123
Preop. PLT	-,031	,087	,000	,128	,136	,015	,044	,124	,056	,097
Preop. MPV	,243	-,118	-,048	,068	-,033	-,006	-,234	-,025	-,112	,001
Preop. RDW	-,020	-,167	,047	,000	,034	,116	-,189	,050	-,004	,037
Preop. PLR	-,025	-,063	,097	,104	,099	,048	,027	,138	,090	,086
Preop. NLR	,194	-,025	,028	-,016	-,104	,067	-,089	,225*	,094	,186*
Preop. MLR	,137	-,037	,114	-,074	-,016	,041	-,091	,160	,059	,090
Postop.WBC	,023	,220	-,009	,021	,110	,043	-,082	,204*	,000	,073
Postop. HB	,037	-,069	,012	,158	,057	,098	,054	,182	,039	-,031
Postop. PLT	-,047	,257	-,039	,093	,001	,009	-,057	,032	,024	,026
Postop.MPV	,080	-,168	,029	,198	,025	-,007	-,022	-,047	-,137	,005
Postop.RDW	-,133	-,075	-,081	-,090	,115	,036	-,205	-,055	-,108	-,095
Postop. PLR	,043	,004	,254**	-,092	,062	,040	,013	,103	,119	-,032
Postop. NLR	-,097	,123	,202*	-,028	,062	,059	-,075	,137	,134	-,058
Postop.MLR	,112	,036	,118	-,131	,204*	,058	-,052	,072	,083	,101

*p<0,05 ^a=Spearman korelasyon testi ^b=Pearson korelasyon testi Preop.: Preoperatif dönem Postop.: Postoperatif dönem WBC: Lökosit sayısı HB: hemoglobin PLT: Platelet sayısı MPV: Ortalama platelet volümü RDW: Eritrosit dağılım genişliği PLR: Platelet lenfosit oranı NLR: Nötrofil lenfosit oranı MLR: Monosit lenfosit oranı AMH: Antimülleryan hormon FSH: Follikül stimüle edici hormon CA125: Karsinojenik antijen 125

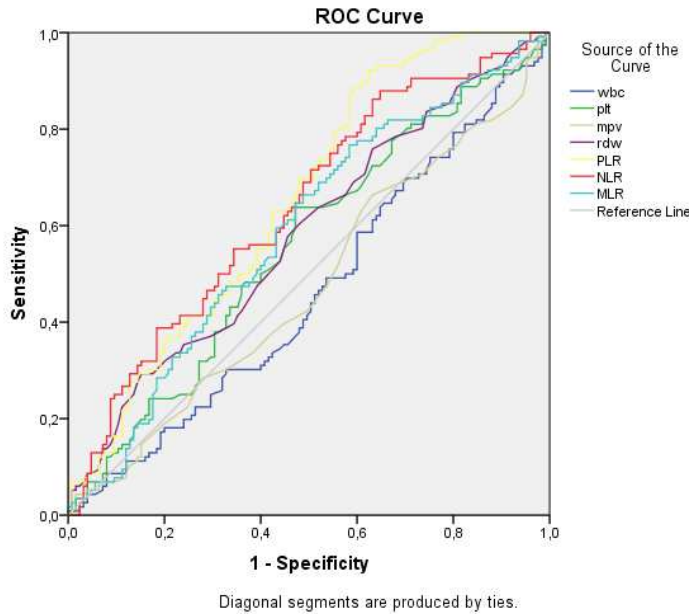
Preoperatif hematolojik inflamatuvar markerların eğri altında kalan alan sonuçları Tablo-9’da sunulmuştur. Bunların ROC curve eğrisi ise Grafik-1’de sunulmuştur. Preoperatif RDW için eğri altında kalan alanın değeri 0,580, PLR için eğri altında kalan alanın değeri 0,654, NLR için eğri altında kalan alanın değeri 0,638, MLR için eğri altında kalan alanın değeri 0,588 ve HB için eğri altında kalan alanın değeri 0,634’tür. Bu alanlar anlamlı derecede yüksek alandır (**p<0,05**).

Tablo-9: Preoperatif hematolojik inflamatuvar markerların eğri altında kalan alan sonuçları

	area under the curve	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
Preop. WBC	,460	,037	,287	,387	,533
Preop. PLT	,557	,037	,129	,484	,629
Preop. MPV	,474	,037	,490	,401	,547
Preop. RDW	,580	,037	,031*	,508	,652
Preop. PLR	,654	,035	,000*	,585	,722
Preop. NLR	,638	,036	,000*	,568	,707
Preop. MLR	,588	,037	,019*	,516	,660
Preop. HB	,634	,036	,000*	,564	,703

*p<0,05 Preop.: Preoperatif dönem WBC: Lökosit sayısı HB: hemoglobin PLT: Platelet sayısı MPV: Ortalama platelet volümü RDW: Eritrosit dağılım genişliği PLR: Platelet lenfosit oranı NLR: Nötrofil lenfosit oranı MLR: Monosit lenfosit oranı

Şekil-3: Preoperatif hematolojik inflamatuvar markerların ROC eğrileri



Preoperatif hematolojik inflamatuvar markerların endometrioma tanısı için kesme (cut-off) değerleri Tablo-10'da verilmektedir. RDW (sensivite %57,8 ve spesifite %45,6 ile) için %13,95, PLR (sensivite %58,6 ve spesifite %41,6) için % 141,44 , NLR(sensivite %56,9 ve spesifite %43,2 ile) için % 2,13, MLR (sensivite %56,9 ve spesifite %43,2 ile) için %0,18 ve HB (sensivite %56 ve spesifite %39,3 ile) için 12,5 gr/dl değeri en uygun ayrımı vermektedir.

Tablo-10: Preoperatif hematolojik inflamatuvar markerların kesme (cut-off) değerleri

	Positive if Less Than or Equal To ^a	Sensitivity	1 - Specificity
Preop. RDW	13,9500	,578	,456
Preop. PLR	141,4414	,586	,416
Preop. NLR	2,1365	,569	,432
Preop. MLR	,1891	,569	,432
Preop. HB	12,5500	,560	,392

Preop.: Preoperatif dönem HB: hemoglobin RDW: Eritrosit dağılım genişliği PLR: Platelet lenfosit oranı NLR: Nötrofil lenfosit oranı

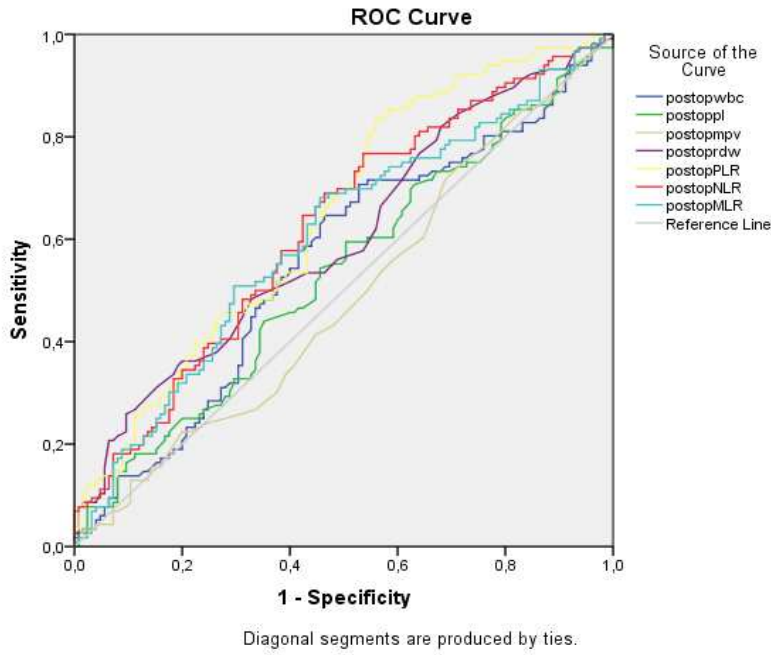
Postoperatif hematolojik inflamatuvar markerların ROC curve analizi sonucunda eğri altında kalan alan sonuçları Tablo-11’de sunulmuştur. Postoperatif dönemde RDW için eğri altında kalan alanın değeri 0,599, PLR için eğri altında kalan alanın değeri 0,646, NLR için eğri altında kalan alanın değeri 0,621, MLR için eğri altında kalan alanın değeri 0,602 ve HB için eğri altında kalan alanın değeri 0,647’dir. Bu alanların hepsi önemli derecede yüksek alandır ($p<0,05$).

Tablo-11: Postoperatif hematolojik inflamatuvar markerların eğri altında kalan alan sonuçları

	Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
Postop.WBC	,556	,037	,132	,483	,629
Postop. PLT	,533	,037	,369	,460	,607
Postop.MPV	,486	,037	,703	,413	,559
Postop.RDW	,599	,036	,008*	,528	,671
Postop. PLR	,646	,035	,000*	,577	,715
Postop. NLR	,621	,036	,001*	,551	,692
Postop.MLR	,602	,037	,006*	,530	,674
Postop. HB	,647	,035	,000*	,577	,716

* $p<0,05$ Postop.: Postoperatif dönem WBC: Lökosit sayısı HB: hemoglobin PLT: Platelet sayısı MPV: Ortalama platelet volümü RDW: Eritrosit dağılım genişliği PLR: Platelet lenfosit oranı NLR: Nötrofil lenfosit oranı MLR: Monosit lenfosit oranı

Şekil-4: Postoperatif hematolojik inflamatuvar markerların ROC eğrileri



Postoperatif hematolojik inflamatuvar markerların endometrioma tanısında kesme (cut-off) değerleri Tablo-12’de sunulmuştur. Postoperatif RDW (sensivite %53,4 ve spesifite %46,4 ile) için %13,95, PLR (sensivite %56,9 ve spesifite %43,2 ile) için %151,46, NLR (sensivite %58,6 ve spesifite %41,6 ile) için %4,13, MLR (sensivite %57,8 ve spesifite %42,4 ile) için %0,34 ve HB (sensivite %64,7 ve spesifite %39,2 ile) için 11,05 gr/dl değeri en uygun ayrımı vermektedir.

Tablo-12: Postoperatif hematolojik inflamatuvar markerların kesme (cut-off) değerleri

	Positive if Less Than or Equal To ^a	Sensitivity	1 - Specificity
Postop.RDW	13,9500	,534	,464
Postop. PLR	151,4628	,569	,432
Postop. NLR	4,1370	,586	,416
Postop.MLR	,3454	,578	,424
Postop. HB	11,0500	,647	,392

Postop.: Postoperatif dönem HB: hemoglobin RDW: Eritrosit dağılım genişliği PLR: Platelet lenfosit oranı NLR: Nötrofil lenfosit oranı MLR: Monosit lenfosit oranı

5. TARTIŞMA

Kronik inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilen endometriomada preoperatif ve postoperatif dönemdeki hematolojik inflamatuvar markerları endometrioma dışı benign over kistleri olan hastalardaki değerler ile karşılaştırılarak inflamatuvar cevap farklılıklarının tespiti amaçlanmıştır.

Endometriozeğin patogenezi, uzun zamandır araştırılması ve tartışılmasına rağmen hala tam olarak anlaşılamamıştır (91). İnflamasyon ile endometriozeğin arasındaki ilişki ilk olarak intraperitoneal inflamasyon görülen infertil kadınlarda tespit edilmiştir (92). Bu bulgulardan yola çıkılarak inflamasyonun endometriozeğin patogeneğinde rol oynayabileceğini düşünülmüş ve endometriozeğli hastaların dokularında TNF-alfa ekspresyonu arttığı bulunmuştur (93). Makrofajlar, östrojen tarafından fonksiyonel reseptörleri düzenlenmekte olduğu, bunun da östrojenler ile endometriozeğde immün yanıt arasında bir ilişki olduğunu saptanmıştır (94). Ayrıca, endometriozeğli kadınlarda inflamasyon ile inhibe edilmiş endotelial disfonksiyon tespit edilmiştir (95).

İnflamasyon, onarım anormalliklerini indükleyerek over endometriozeğinin malign dönüşümünü bile teşvik etmektedir (96). Bu nedenle inflamasyon, endometriozeğin patogeneğinde ve hatta karsinogeneğde çok önemlidir. Tokmak ve arkadaşları, 467 tane endometrioma ve 340 tane benign kist olgusunda hematolojik inflamatuvar markerların ilişkisini incelemiştir (85). Kontrol grubundaki hastalarının histopatolojik inceleme raporlarında %38 seröz kist, %33,5 dermoid kist, %19,1 fonksiyonel kist ve %8,5 müsinöz kist tespit etmişlerdir (85). Çalışmamızda NonE-K grubunun %46,4'ü matür kistik teratom, %23,2'si seröz kistadenom, %16,8 müsinöz kistadenom ve %13,6'sında ise diğer benign ovaryan kistler (hemorajik kist, serömüsinöz kistadenom...) saptanmıştır.

Çalışmamızda endometriomaları rASRM'ye göre intraoperatif sınıflandırıldığında %49,1'i evre 4 ve %50,9'u evre 3 olarak saptanmıştır ve ortalama rASRM skoru $44,13 \pm 23,48$ olarak bulunmuştur ve bu skor diğer çalışmalarla da uyumludur (85, 97). Buna karşılık endometriozeğinin evresi ile hematolojik inflamatuvar markerların özellikle de NLR'nin pozitif korelasyonu olduğunu gösteren çalışmalar (86, 90) olduğu gibi gösteremeyen çalışmalar da mevcuttur (6, 85, 98). Bu çalışmamızda da rASRM skoru ile bu biobelirteğlerin bir ilişkisi saptanmamıştır. Ancak bu çalışmada toplam kist boyutu ile

preoperatif WBC ve NLR arasında pozitif yönlü bir ilişki bulunmaktadır. Ancak, Kim ve arkadaşları lezyon boyutu ile NLR arasında bir korelasyon saptamamıştır (86).

Tokmak ve arkadaşları, endometrioma grubunda infertilite, nüks ve tekrar ameliyat oranlarında ve preoperatif dispareni ve dismenore varlığını anlamlı olarak daha yüksek saptamışlardır (85). Aynı şekilde bu çalışmamızda da endometrioma grubunun %33,6'sı primer infertil ve %20,7'si sekonder infertil olarak saptanmıştır. Ayrıca, endometriomaların %49,1'inde ve NonE-K'lerin %80,0'inde kronik pelvik ağrı şikayeti saptanırken endometriomalarda dismenore (%37), dizüri (%6), dispareni (%6) ve diskezi (%0,9) gibi şikayetler istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla oranda saptandı.

Çalışmamızda endometriomalarda NonE-K'lere göre preoperatif dönemde HB değeri anlamlı olarak daha düşük saptanırken CA-125 değeri, RDW, PLR ve NLR oranları ise anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Endometriozisin, nötrofillerde artış ve lenfositlerde azalma ile lökositlerin sayılarındaki kaymalar ve sistemik inflamasyon ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (99). Lenfopeni nedeniyle platelet ve nötrofillerin lenfositlere oranı bu vakalarda artmaktadır ve peritoneal nötrofiller ve makrofajlar, VEGF, IL8, IL12 ve CXCL10 gibi endometriotik hücre büyümesini, invazyonunu ve anjiyogenezi destekleyebilen proinflamatuvar sitokinler salgılayarak lenfositlerin periton boşluğundaki endometriyal hücreleri yok etme kapasitesi sınırlanmış, ayrıca, endotel hücreleri ve trombositler arasındaki etkileşim, lökositlerin yapışmasını ve göçünü indükleyen inflamatuvar maddelerin salınmasına neden olmaktadır (90,99).

Çalışmamızda preoperatif hematolojik inflamatuvar markerların endometrioma tanısı için kesme (cut-off) değerleri RDW için %13,95 (duyarlılık %57,8 ve özgüllük %45,6), PLR için % 141,44 (duyarlılık %58,6 ve özgüllük %41,6), NLR için % 2,13, CA-125 için 26,5 IU/mL (duyarlılık %83,2 ve özgüllük %16,9) ve HB için 12,5 gr/dl (duyarlılık %56 ve özgüllük % 39,2) olarak tespit edilmiştir. Ding ve arkadaşları, endometriozisli hastalarda serum CA-125 (duyarlılığı %80,6 ve %85,4 özgüllüğü, kesme seviyesi 27.03 IU/mL), NLR (kesme seviyesi %0,56, %32.9 duyarlılık ve %80,2 özgüllük) ve kombinasyonlarının bir biyobelirteç olarak önemli ölçüde yükseldiğini saptamış, NLR'nin endometriozis tanısında serum CA125 için neoadjuvan bir biyobelirteç olabileceğini göstermişlerdir (89). Yang ve ark. %65, duyarlılık, %51,8 özgüllük ve % 117,16 kesim değeri ile PLR'nin orta ila şiddetli endometriozisli hastalarda önemli ölçüde

yükseldiği sonucuna varmışlardır (7). Keskin Kurt ve arkadaşları 50 endometriozisli ve 48 sağlıklı olguyu alarak yaptığı çalışmada RDW düzeyi, orta-şiddetli endometriozis alt grubunda, hafif-orta endometriozis alt grubuna ve kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde daha yüksek saptamıştır (100).

Moini ve arkadaşlarının 2021 yılında 217 adet endometriozisli ve 104 adet bilateral tüb ligasyonu ya da endometrioma dışı benign ovaryan kistektomi yapılan hastaları değerlendirdikleri çalışmada, çalışmamızla benzer şekilde, %54,8 evre 3 ve %48,3 evre 4 endometriozis saptamış ve kontrol grubuyla kıyaslandığında AMH değerlerinde anlamlı bir farklılık saptamamışlardır (101). Yine çalışmamıza benzer şekilde kontrol grubuna göre endometrioma grubunda daha düşük HB ve daha yüksek WBC, MPV, PLR ve NLR tespit etmişlerdir (101).

Bazı çalışmalar, NLR gibi biyobelirteçlerin yararlı bir tanısal belirteç olduğunu bildirmiştir (6,7). Bununla birlikte, bazı çalışmalar bu iddiayı reddeder çünkü bu belirteçler henüz tam olarak araştırılmamıştır ve özellikle ileri endometriozis için bir tanı aracı olarak uygun değildir (86,90). Hematolojik inflamatuvar markerları ve diferansiyel WBC sayımlarındaki değişiklikleri kullanmanın en güçlü avantajı, ek maliyet veya test olmaksızın rutin tam kan sayımlarıyla neredeyse tüm hastalardan kolayca elde edilebilmesidir, ama duyarlılıktaki artış ve buna eşlik eden özgüllükteki azalma, bu belirteçlerin endometriozis için yeni bir tarama aracı olarak kullanılmasını güçleştirse de, endometriozisin daha doğru teşhisi, özellikle hastalığın erken evrelerine sahip olma riski taşıyan kadınların saptanması bu yaklaşımı klinik olarak faydalı kıldığı düşünülmektedir (6).

Postoperatif dönemde ise çalışmamızdaki tüm olgularda HB ve PLT değerlerinde anlamlı olarak düşmüştür ve WBC, PLR, NLR ve MLR oranları preoperatif döneme göre anlamlı bir şekilde yükselmiştir. Yüksek postoperatif NLR, ileri evre epitelyal over kanseriyle önemli ölçüde ilişkiliyken, benign kistlerde postoperatif hematolojik inflamatuvar markerların incelenmesi ile ilgili çalışmalar mevcut değildir (9). NLR çoğu malignitede, özellikle epitelyal over kanserinde artar ve güçlü sistemik inflamatuvar cevabla ile karakterizedir, artmış NLR ve PLR; ileri evre ve yaygın over malignitesini göstermektedir (102). Ayrıca çalışmamızda gruplar arasındaki dönemler arası değişimin farklılığı incelendiğinde sadece NLR değerinde her iki grup arasında anlamlı olarak

değişimin olduğu saptanmıştır. Endometriomalarda preoperatif 2,60 olan NLR postoperatif 5,31'e yükselmiştir. NonE-K'lerde preoperatif 2,17 olan NLR postoperatif 4,18 yükselmiştir. Sonuç olarak NLR'nin endometriomalarda postoperatif artışı anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur.

PLR'yi endometrioma grubunda anlamlı yüksek saptayan ve bilateral endometriomalarda unilaterale göre NLR'nin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (5). Ayrıca, NLR'nin yaşla pozitif korelasyonlu ve önceki çalışmalara göre anti-mülleryan hormon (AMH) ile negatif korelasyonun olduğunu bu nedenle NLR, yaşlanma sürecinin bir göstergesi olabileceğini ifade eden çalışmalar da mevcuttur (6). Çalışmamızda yaş ile sadece postoperatif PLR ve MLR ile pozitif yönlü bir ilişki bulunmuştur, ancak, hematolojik inflamatuvar markerların endometrioması olan olgularda, infertilite süresi, preoperatif AMH ve FSH değerleri, postoperatif gebelik elde etme süreleri ve lezyon lateralitesi ile herhangi bir korelasyonu saptanmamıştır. 22 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde yüksek PLR'nin, solid tümörlerde bağımsız prognostik değeri olan, kolayca bulunabilen ve ucuz bir biyobelirteç olduğu ifade edilmiştir (87). Kim ve ark. endometriozisin skoru ile preoperatif HB ve hematokrit değerlerinde anlamlı bir negatif ilişki, ancak RDW ile pozitif bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (86). Çalışmamızda preoperatif MPV adezyona göre anlamlı farklılık göstermektedir. Ayrıca adezyonu ince-yüzeyel olanlarda preoperatif MPV ortalaması en yüksek iken olmayanların ortalaması en düşük bulunmuştur.

Leyendecker ve ark. tarafından açıklanan Doku Yaralanması ve Onarımı (TIAR) mekanizması (103) bu çalışmaların temel dayanaklarından biridir ve endometriozis patogenezinde immün sistem ve kronik inflamatuvar yanıtın rol oynadığını düşündürmektedir. Bu teoriye göre, kronik uterin peristaltik aktivitelere bağlı olarak endometrial ve myometrial ara yüzde lokal mikrotravmanın meydana geldiği varsayılmaktadır (103). Mekanizmasında trombositler kronik inflamatuvar süreçlerde yer alır ve inflamasyon varlığında hem plateletlerin sayısı hem de MPV değeri artar (104). Ancak Yavuzcan ve ark. ise evre 3-4 endometriozisi olan hastalar ile kontrol grubu arasında trombosit sayısı ve MPV açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir (90). Ama Bodur ve ark. ise endometriozis ile benzer patofizyolojik mekanizmalara dayanan adenomyoziste MPV'nin arttığını göstermişlerdir (105). Kaba ve arkadaşlarının (106) yaptığı çalışmada 291 kadın hastayı endometrioma, benign ovaryan kist ve infertil grup

olarak üçe ayırarak yaptığı çalışmada; MPV infertil gruba göre endometriomalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ve MPV'nin 9.05 fL kesme noktasında endometrioma için %74 duyarlılık ve %63 özgüllüğe sahip olduğunu tespit edilmiştir.

Jing ve arkadaşları endometriozis saptanan 662 kadın ile benign ovaryan kistli tespit edilen 83 hastayı incelemiş; %67,4'ünde evre 3-4 endometriozis saptanırken, NLR ileri evrede evre 1-2'ye göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (107). Bahsedilen çalışmada endometriozis ilişkili infertilitede kist çapı, bilateralite, pelvik adezyon, klinik ileri evre ve düşük NLR seviyelerinin infertilite ile ilişkili bağımsız risk faktörleri olduğunu öne sürülmüştür. Çalışmamızda endometrioma grubunda hematolojik inflamatuvar markerlar; evreye ve douglas obliterasyonuna göre anlamlı bir farklılık göstermemektedir. Ding ve ark. evre, pelvik adezyon ve leyon boyutunun NLR ile pozitif korelasyona sahip olduğunu göstermişlerdir (89).

Ayrıca 2020 yılında yapılan bir sistematik incelemede (108); 14 çalışma ve 572 kadın hasta değerlendirilmiş ve endometriozisli olgularda diğer benign kistlere göre daha yüksek serum nötrofil sayısı ve ileri evre endometriozislerde daha düşük lenfosit sayısı tespit edilmiştir. Bahsedilen sistematik incelemeye göre; endometriomalarda ve ileri evre endometriozis olgularında, potansiyel olarak lezyonların inflamatuvar doğasına atfedilebilen, koagülasyon parametrelerinde artma ve nötrofil sayısındaki artış gibi bazı inflamatuvar parametrelerdeki sistemik değişiklikler, hastalığın patogenetik sürecine veya etkilenen hastalarda gözlenen artmış kardiyovasküler ve trombotik morbiditeye katkıda bulunabileceğini ve bu riskin göz ardı edilmemesi gerektiğini gözler önüne sermiştir. Yani, hematolojik inflamatuvar markerların endometriozis patogenezindeki ve hastalığın prognozunu öngörmedeki yeri hala araştırılmaktadır. Ancak mevcut literatürde endometriozisli olgularda gebelik oranlarını öngörmede bu markerların yerinin araştırıldığı çalışmalara rastlanılamamıştır.

Bu çalışma ile kronik bir hastalık olduğu düşünülen endometriozisin ovaryan formu olan endometriomalar ile non endometriomal benign ovaryan kistler arasında hematolojik inflamatuvar markerlar karşılaştırılarak inflamatuvar cevaptaki farklılıklar tespit edilmeye çalışılmıştır. Hematolojik inflamatuvar markerların endometriomanın evresi ve over rezervine etkilerini öngörmedeki yeri ve postoperatif inflamatuvar cevabının araştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışmanın güçlü yanları öncelikle dışlama

kriterlerinin çok katı bir şekilde uygulanmış ve inflamatuvar süreci etkileyen her türlü faktör ekarte edilerek endometriozisteki inflamatuvar süreci daha iyi gözlemleme şansı yaratılmıştır. Sadece endometriozis tanısında bir biomarker için kesme değer vermek değil aynı zamanda inflamasyonla ilişkili olabileceği endometriomanın evresi, kist boyutu gibi faktörlerin bu markerlarla olan ilişkisi sorgulanmıştır. Postoperatif inflamatuvar süreçleri ve postoperatif gebelik oranlarını da sunarak mevcut literatüre katkı sağlanmıştır. Ayrıca preoperatif ve postoperatif süreçler karşılaştırılarak operasyon kaynaklı endometriomalarda farklı bir inflamatuvar cevap varlığı sorgulanmıştır. Çalışmanın kısıtlılıkları olarak endometriozis olgularının çoğunun evre 3-4 olması nedeniyle erken evre endometriozislerin değerlendirilmesi sağlanamamıştır. Retrospektif bir çalışma olduğu için postoperatif gebelik verilerinde tüm kohort değerlendirilememiştir.

6. SONUÇ

Endometriozis patofizyolojisinde önemli bir yer tutan inflamatuvar süreçleri ve diferansiyel kan sayımlarındaki değişiklikleri kullanmanın en güçlü avantajı, ek maliyet veya test olmaksızın rutin tam kan sayımlarıyla neredeyse tüm hastalardan kolayca elde edilebilmesidir. Preoperatif dönemde, diğer çalışmalarda da gösterildiği gibi, endometrioma grubunda diğer gruba göre HB değerlerinde anlamlı bir düşüş, RDW, NLR ve PLR oranlarında anlamlı bir yükselme saptanmıştır. Postoperatif dönemde preoperatif döneme göre tüm olgularda HB ve PLT değerlerinde düşme ve PLR, NLR ve MLR oranlarında yükselme saptanırken, iki grup karşılaştırıldığında bu iki dönem arasında sadece NLR oranındaki değişim anlamlıydı. Endometrioma grubunda daha yüksek oranda NLR'de artış izlendi. Ayrıca endometriomalarda inflamatuvar süreci pozitif etkileyen (toplam kist boyutu gibi) ilişkiler saptanmıştır. Ancak tanı koyma aracı olarak daha duyarlı ve özgül yöntemlerin tercih edilmesini savunmaktayız. Bu çalışmanın amacı rutin olarak preoperatif ve postoperatif her hastadan kolaylıkla elde ettiğimiz tam kan sayımı sonuçlarına bakarak endometriozis hastalarındaki inflamatuvar süreci göz önüne sermektir ve bu sürecin gebelik oranlarına etkilerini araştırarak yeni bir perspektif sunulmaya çalışılmıştır.

7. KAYNAKLAR

- [1] Griffin N, Grant LA, Sala E. Adnexal masses: characterization and imaging strategies. *Semin Ultrasound CT MR*. 2010;31(5):330-46.
- [2] Bulun SE, Yang S, Fang Z, Gurates B, Tamura M, Sebastian S. Estrogen production and metabolism in endometriosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2002 ;955:75-85; discussion 86-8, 396-406.
- [3] Fritz MA, Speroff L. *Clinical gynecologic Endocrinology and Infertility*. 8th ed. Wolters Kluwer: Lippincott Williams and Wilkins; 2011:1221-1248.
- [4] Somigliana E, Berlanda N, Benaglia L, Viganò P, Vercellini P, Fedele L. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimüllerian hormone level modifications. *Fertil Steril*. 2012;98(6):1531-8.
- [5] Sivri Aydın D. Diagnostic Performance of Neutrophil/Lymphocyte Ratio and Platelet/ Lymphocyte Ratio in Endometrioma. *İstanbul Med J* 2019; 20(1): 13-6.
- [6] Cho S, Cho H, Nam A, Kim HY, Choi YS, Park KH, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an adjunct to CA-125 for the diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril*. 2008;90(6):2073-9.
- [7] Yang H, Zhu L, Wang S, Lang J, Xu T. Noninvasive diagnosis of moderate to severe endometriosis: the platelet-lymphocyte ratio cannot be a neoadjuvant biomarker for serum cancer antigen 125. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015;22(3):373-7.
- [8] Nissen M, Sander V, Rogge P, Alrefai M, Tröbs RB. Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio Might Predict Pediatric Ovarian Torsion: A Single-Institution Experience and Review of the Literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2021;34(3):334-340.
- [9] Thavaramara T, Phaloprakarn C, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S. Role of neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic indicator for epithelial ovarian cancer. *J Med Assoc Thai*. 2011;94(7):871-7.
- [10] Borgfeldt C, Andolf E. Transvaginal sonographic ovarian findings in a random sample of women 25-40 years old. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13:345.

- [11] Pavlik EJ, Ueland FR, Miller RW, Ubellacker JM, DeSimone CP, Elder J, et al. Frequency and disposition of ovarian abnormalities followed with serial transvaginal ultrasonography. *Obstet Gynecol.* 2013;122(2 Pt 1):210-217.
- [12] National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Ovarian cancer: screening, treatment, and follow-up. *Gynecol Oncol.* 1994;55(3 Pt 2):S4-14.
- [13] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2014;101(4):927-35.
- [14] Audebert A, Petousis S, Margioulas-Siarkou C, Ravanos K, Prapas N, Prapas Y. Anatomic distribution of endometriosis: A reappraisal based on series of 1101 patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;230:36-40.
- [15] Adamson GD, Kennedy S, Hummelshoj L. Creating solutions in endometriosis: global collaboration through the World Endometriosis Research Foundation. *J Endometriosis* 2010; :3.
- [16] Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(5):261-75.
- [17] Jansen RP, Russell P. Nonpigmented endometriosis: clinical, laparoscopic, and pathologic definition. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;155(6):1154-9.
- [18] Brosens IA, Puttemans PJ, Deprest J. The endoscopic localization of endometrial implants in the ovarian chocolate cyst. *Fertil Steril.* 1994;61(6):1034-8.
- [19] Muzii L, Bianchi A, Bellati F, Cristi E, Pernice M, Zullo MA, Angioli R, Panici PB. Histologic analysis of endometriomas: what the surgeon needs to know. *Fertil Steril.* 2007;87(2):362-6.
- [20] Chapron C, Bourret A, Chopin N, Dousset B, Leconte M, Amsellem-Ouazana D, de Ziegler D, Borghese B. Surgery for bladder endometriosis: long-term results and concomitant management of associated posterior deep lesions. *Hum Reprod.* 2010;25(4):884-9.
- [21] Koike E, Yasuda Y, Shiota M, Shimaoka M, Tsuritani M, Konishi H, et al. Exposure to ethinyl estradiol prenatally and/or after sexual maturity induces

endometriotic and precancerous lesions in uteri and ovaries of mice. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2013;53(1):9-17.

[22] Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Michels KB, Hunter DJ. In utero exposures and the incidence of endometriosis. *Fertil Steril*. 2004;82(6):1501-8.

[23] Wolff EF, Sun L, Hediger ML, Sundaram R, Peterson CM, Chen Z, et al. In utero exposures and endometriosis: the Endometriosis, Natural History, Disease, Outcome (ENDO) Study. *Fertil Steril*. 2013;1;99(3):790-5.

[24] Cummings AM, Hedge JM, Birnbaum LS. Effect of prenatal exposure to TCDD on the promotion of endometriotic lesion growth by TCDD in adult female rats and mice. *Toxicol Sci*. 1999;52(1):45-9.

[25] Vitonis AF, Baer HJ, Hankinson SE, Laufer MR, Missmer SA. A prospective study of body size during childhood and early adulthood and the incidence of endometriosis. *Hum Reprod*. 2010;25(5):1325-34.

[26] Nnoaham KE, Webster P, Kumbang J, Kennedy SH, Zondervan KT. Is early age at menarche a risk factor for endometriosis? A systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Fertil Steril*. 2012;98(3):702-712.e6.

[27] Matalliotakis IM, Cakmak H, Fragouli YG, Goumenou AG, Mahutte NG, Arici A. Epidemiological characteristics in women with and without endometriosis in the Yale series. *Arch Gynecol Obstet*. 2008;277(5):389-93.

[28] Farland LV, Eliassen AH, Tamimi RM, Spiegelman D, Michels KB, Missmer SA. History of breast feeding and risk of incident endometriosis: prospective cohort study. *BMJ*. 2017; 29;358:j3778.

[29] Rahmioglu N, Nyholt DR, Morris AP, Missmer SA, Montgomery GW, Zondervan KT. Genetic variants underlying risk of endometriosis: insights from meta-analysis of eight genome-wide association and replication datasets. *Hum Reprod Update*. 2014;20(5):702-16.

[30] Missmer SA, Chavarro JE, Malspeis S, Bertone-Johnson ER, Hornstein MD, Spiegelman D, et al. A prospective study of dietary fat consumption and endometriosis risk. *Hum Reprod*. 2010;25(6):1528-35.

- [31] Mozaffarian D, Pischon T, Hankinson SE, Rifai N, Joshipura K, Willett WC, et al. Dietary intake of trans fatty acids and systemic inflammation in women. *Am J Clin Nutr* 2004;79:606e12.
- [32] Kvaskoff M, Mesrine S, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC. Endometriosis risk in relation to naevi, freckles and skin sensitivity to sun exposure: the French E3N cohort. *Int J Epidemiol* 2009;38:1143e53.
- [33] Darrow SL, Vena JE, Batt RE, Zielezny MA, Michalek AM, Selman S. Menstrual cycle characteristics and the risk of endometriosis. *Epidemiology* 1993;4:135e42.
- [34] Matorras R, Rodriquez F, Pijoan JI, Ramon O, Gutierrez de Teran G, Rodriguez-Escudero F. Epidemiology of endometriosis in infertile women. *Fertil Steril* 1995;63:34e8.
- [35] Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Marshall LM, Hunter DJ. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *Am J Epidemiol* 2004;160:784e96.
- [36] Wang C, Liang Z, Liu X, Zhang Q, Li S. The association between endometriosis, tubal ligation, hysterectomy and epithelial ovarian cancer: meta-analyses. *Int J Environ Res Publ Health* 2016;13.
- [37] Mu F, Rich-Edwards J, Rimm EB, Spiegelman D, Missmer SA. Endometriosis and risk of coronary Heart disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2016;9:257e64.
- [38] Nielsen NM, Jorgensen KT, Pedersen BV, Rostgaard K, Frisch M. The co-occurrence of endometriosis with multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus and Sjogren syndrome. *Hum Reprod* 2011;26:1555e9.
- [39] Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML, Nieman LK, Stratton P. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod* 2002;17:2715e24.
- [40] Streuli I, Gaitzsch H, Wenger JM, Petignat P. Endometriosis after menopause: physiopathology and management of an uncommon condition. *Climacteric*. 2017;20(2):138-143.

- [41] Leiva MC, Hasty LA, Lyttle CR. Inflammatory changes of the endometrium in patients with minimal-to-moderate endometriosis. *Fertil Steril*. 1994;62(5):967-72.
- [42] Riley CF, Moen MH, Videm V. Inflammatory markers in endometriosis: reduced peritoneal neutrophil response in minimal endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(7):877-81.
- [43] Cunningham DS, Hansen KA, Coddington CC. Changes in T-cell regulation of responses to self antigens in women with pelvic endometriosis. *Fertil Steril*. 1992;58(1):114-9.
- [44] Gentilini D, Perino A, Viganò P, Chiodo I, Cucinella G, Vignali M, et al. Gene expression profiling of peripheral blood mononuclear cells in endometriosis identifies genes altered in non-gynaecologic chronic inflammatory diseases. *Hum Reprod*. 2011;26(11):3109-17 .
- [45] McKinnon BD, Bertschi D, Bersinger NA, Mueller MD. Inflammation and nerve fiber interaction in endometriotic pain. *Trends Endocrinol Metab* 2015; 26:1
- [46] Sinaii N, Plumb K, Cotton L, Lambert A, Kennedy S, Zondervan K, Stratton P. Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease. *Fertil Steril*. 2008;89(3):538-45.
- [47] Vercellini P, Fedele L, Aimi G, Pietropaolo G, Consonni D, Crosignani PG. Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients. *Hum Reprod*. 2007;22(1):266-71.
- [48] Berlanda N, Vercellini P, Carmignani L, Aimi G, Amicarelli F, Fedele L. Ureteral and vesical endometriosis. Two different clinical entities sharing the same pathogenesis. *Obstet Gynecol Surv*. 2009;64(12):830-42.
- [49] Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al. ; European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2014;29(3):400-12.
- [50] Riazi H, Tehranian N, Ziaei S, Mohammadi E, Hajizadeh E, Montazeri A. Clinical diagnosis of pelvic endometriosis: a scoping review. *BMC Womens Health*. 2015;8;15:39.

- [51] Guerriero S, Condous G, van den Bosch T, Valentin L, Leone FP, Van Schoubroeck D, et al. Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(3):318-32.
- [52] American College of O. and Gynecologists Committee on Practice Bulletins--Gynecology, Practice Bulletin No.174: Evaluation and Management of Adnexal Masses, *Obstetrics and Gynecology* 2016; 128(5): e210-e226.
- [53] Sowers MR, McConnell D, Yosef M, Jannausch ML, Harlow SD, Randolph JF Jr. Relating smoking, obesity, insulin resistance, and ovarian biomarker changes to the final menstrual period. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1204:95-103.
- [54] El-Toukhy T, Khalaf Y, Hart R, Taylor A, Braude P. Young age does not protect against the adverse effects of reduced ovarian reserve--an eight year study. *Hum Reprod.* 2002;17(6):1519-24.
- [55] Nisenblatt V, Prentice L, Bossuyt PMM, Farquhar C, Hull ML, Johnson N: Combination of different types of tests for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 7. Art. No.: CD012281.
- [56] Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril.* 1997;67:817–21.
- [57] Tuttlies F, Keckstein J, Ulrich U, Possover M, Schweppe KW, Wustlich M, et al. ENZIAN-Score, eine Klassifikation der tief infiltrierenden Endometriose. (ENZIAN-score, a classification of deep infiltrating endometriosis). (In German, abstract available.) *Zentralbl Gynakol.* 2005;127:275–81.
- [58] Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril.* 2010;94(5):1609-15 .
- [59] Bouquet de Joliniere J, Major A, Ayoubi JM, Cabry R, Khomsi F, Lesec G, Frydman R, et al. It Is Necessary to Purpose an Add-on to the American Classification of Endometriosis? This Disease Can Be Compared to a Malignant Proliferation While Remaining Benign in Most Cases. *EndoGram® Is a New Profile Witness of Its Evolutionary Potential. Front Surg.* 2019;7;6:27.

- [60] Fadhlaoui A, Bouquet de la Jolinière J, Feki A. Endometriosis and infertility: how and when to treat? *Front Surg*. 2014;2;1:24.
- [61] Brown J, Crawford TJ, Allen C, Hopewell S, Prentice A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 23;1(1):CD004753.
- [62] Hickey M, Ballard K, Farquhar C. Endometriosis. *BMJ* 2014; 348:g1752.
- [63] Ferreira LR, Cavalcanti T, Zomer M, Kondo W, Araujo Júnior E, Kulak Junior J. Estrogen and progesterone receptors in endometriosis. *Minerva Obstet Gynecol*. 2021;10.23736/S2724-606X.21.04888-0 .
- [64] Bayoglu Tekin Y, Dilbaz B, Altinbas SK, Dilbaz S. Postoperative medical treatment of chronic pelvic pain related to severe endometriosis: levonorgestrel-releasing intrauterine system versus gonadotropin-releasing hormone analogue. *Fertil Steril*. 2011;95(2):492-496.
- [65] Surrey E, Giudice LC, Lessey BA, Taylor H.S., Williams L.A., Rowan J.P, et al. Use of elagolix for the management of endometriosis-associated pain: Secondary efficacy results from two randomized, placebo-controlled studies. *Fertil Steril*. 2016;106(3):e268–e269.
- [66] Stratton P, Sinaii N, Segars J, Koziol D, Wesley R, Zimmer C, et al. Return of chronic pelvic pain from endometriosis after raloxifene treatment: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2008;111(1):88-96.
- [67] Cobellis L, Razzi S, De Simone S, Sartini A, Fava A, Danero S, et al. The treatment with a COX-2 specific inhibitor is effective in the management of pain related to endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;10;116(1):100-2.
- [68] Acién P, Quereda F, Campos A, Gomez-Torres MJ, Velasco I, Gutierrez M. Use of intraperitoneal interferon alpha-2b therapy after conservative surgery for endometriosis and postoperative medical treatment with depot gonadotropin-releasing hormone analog: a randomized clinical trial. *Fertil Steril*. 2002;78(4):705-11.
- [69] Acién P, Quereda FJ, Gómez-Torres MJ, Bermejo R, Gutierrez M. GnRH analogues, transvaginal ultrasound-guided drainage and intracystic injection of

recombinant interleukin-2 in the treatment of endometriosis. *Gynecol Obstet Invest.* 2003;55(2):96-104.

[70] Koninckx PR, Craessaerts M, Timmerman D, Cornillie F, Kennedy S. Anti-TNF-alpha treatment for deep endometriosis-associated pain: a randomized placebo-controlled trial. *Hum Reprod.* 2008;23(9):2017-23.

[71] Soares SR, Martínez-Varea A, Hidalgo-Mora JJ, Pellicer A. Pharmacologic therapies in endometriosis: a systematic review. *Fertil Steril.* 2012;98(3):529-55.

[72] Guo Y, Liu FY, Shen Y, Xu JY, Xie LZ, Li SY, et al. Complementary and Alternative Medicine for Dysmenorrhea Caused by Endometriosis: A Review of Utilization and Mechanism, Evid Based Complement Alternat Med. 2021;2;2021:6663602.

[73] Uncu G, Kasapoglu I, Ozerkan K, Seyhan A, Oral Yilmaztepe A, Ata B. Prospective assessment of the impact of endometriomas and their removal on ovarian reserve and determinants of the rate of decline in ovarian reserve. *Hum Reprod.* 2013;28(8):2140-5.

[74] Choi C, Kim WY, Lee DH, Usefulness of hemostatic sealants for minimizing ovarian damage during laparoscopic cystectomy for endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018;44:532–539.

[75] Ata B, Turkgeldi E, Seyhan A, Urman B. Effect of hemostatic method on ovarian reserve following laparoscopic endometrioma excision; comparison of suture, hemostatic sealant, and bipolar dessication. A systematic review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015;22(3):363-72.

[76] Maul LV, Morrision JE, Schollmeyer T, et al. Surgical therapy of ovarian endometrioma: recurrence and pregnancy rates. *JSLS* 2014; 18.

[77] Shakiba K, Bena JF, McGill KM, Minger J, Falcone T. Surgical treatment of endometriosis: a 7-year follow-up on the requirement for further surgery. *Obstet Gynecol* 2008;111:1285 – 1292.

[78] Muzii L, Achilli C, Lecce F, Bianchi A, Franceschetti S, Marchetti C, Perniola G, Panici PB. Second surgery for recurrent endometriomas is more harmful to healthy ovarian tissue and ovarian reserve than first surgery. *Fertil Steril.* 2015;103(3):738-43.

- [79] Timmerman D, Van Calster B, Testa A, Savelli L, Fischerova D, Froyman W, et al. Predicting the risk of malignancy in adnexal masses based on the Simple Rules from the International Ovarian Tumor Analysis group. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214:424.
- [80] Borgfeldt C, Andolf E. Transvaginal sonographic ovarian findings in a random sample of women 25-40 years old. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1999;13(5):345-350.
- [81] Van Calster B, Van Hoorde K, Valentin L, et al. Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: prospective multicentre diagnostic study. *BMJ*. 2014;349:g5920.
- [82] Hiatt AK, Sonek J, Guy M, Reid TJ. Performance of IOTA Simple Rules, Simple Rules Risk assessment, ADNEX model and O-RADS in discriminating between benign and malignant adnexal lesions in North American population *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;10.1002/uog.24777.
- [83] Coccia ME, Rizzello F, Romanelli C, Capezzuoli T. Adnexal masses: what is the role of ultrasonographic imaging? *Arch Gynecol Obstet* 2014; 290: 843-54
- [84] Celkan TT. What does a hemogram say to us? *Turk Pediatri Ars*. 2020;19;55(2):103-116.
- [85] Tokmak A, Yildirim G, Öztaş E, Akar S, Erkenekli K, Gülşen P, Yilmaz N, Uğur M. Use of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Combined With CA-125 to Distinguish Endometriomas From Other Benign Ovarian Cysts. *Reprod Sci*. 2016;23(6):795-802.
- [86] Kim SK, Park JY, Jee BC, Suh CS, Kim SH. Association of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and CA 125 with the endometriosis score. *Clin Exp Reprod Med*. 2014;41(4):151-7.
- [87] Templeton AJ, Ace O, McNamara MG, Al-Mubarak M, Vera-Badillo FE, Hermanns T, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(7):1204-12.
- [88] Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers

in a large cohort of unselected outpatients. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133(4):628-32.

[89] Ding S, Lin Q, Zhu T, Li T, Zhu L, Wang J, Zhang X. Is there a correlation between inflammatory markers and coagulation parameters in women with advanced ovarian endometriosis? *BMC Womens Health.* 2019;30;19(1):169.

[90] Yavuzcan A, Çağlar M, Ustün Y, Dilbaz S, Ozdemir I, Yıldız E, et al. Evaluation of mean platelet volume, neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in advanced stage endometriosis with endometrioma. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2013;1;14(4):210-5.

[91] Sahraei SS, Davoodi Asl F, Kalhor N, Sheykhhasan M, Fazaeli H, Moud SS, Sheikholeslami A. A Comparative Study of Gene Expression in Menstrual Blood-Derived Stromal Cells between Endometriosis and Healthy Women. *Biomed Res Int.* 2022;11;2022:7053521.

[92] Haney AF, Jenkins S, Weinberg JB. The stimulus responsible for the peritoneal fluid inflammation observed in infertile women with endometriosis. *Fertil Steril.* 1991;56(3):408-13.

[93] Kuteken FS, Lancellotti CL, Ribeiro HS, Aldrighi JM, Ribeiro PA. Expressão de mediadores neurotróficos e pró-inflamatórios na endometriose de reto e sigmoide (Expression of neurotrophic and inflammatory mediators in rectosigmoid endometriosis). *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2012;34(12):568-74.

[94] Capellino S, Montagna P, Villaggio B, Sulli A, Soldano S, Ferrero S, Remorgida V, Cutolo M. Role of estrogens in inflammatory response: expression of estrogen receptors in peritoneal fluid macrophages from endometriosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1069:263-7.

[95] Kinugasa S, Shinohara K, Wakatsuki A. Increased asymmetric dimethylarginine and enhanced inflammation are associated with impaired vascular reactivity in women with endometriosis. *Atherosclerosis.* 2011;219(2):784-8.

[96] Fuseya C, Horiuchi A, Hayashi A, Suzuki A, Miyamoto T, Hayashi T, Shiozawa T. Involvement of pelvic inflammation-related mismatch repair abnormalities and microsatellite instability in the malignant transformation of ovarian endometriosis. *Hum Pathol.* 2012;43(11):1964-72.

- [97] Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, Wiegerinck MA, Bongers MY, van der Veen F, Bossuyt PM. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 1998;70(6):1101-8.
- [98] Dayangan Sayan C, Özakşit MG, Sarıkaya E, Gün Eryılmaz Ö, Mollamahmutoğlu L, Deveer R. Serum interleukin-8, CA-125 levels, neutrophil-to-lymphocyte ratios, and combined markers in the diagnosis of endometriosis. *Turkish J Med Sci*. 2013;43(3): 417-423.
- [99] Kim MA, Han GH, Kwon JY, Kim YH. Clinical significance of platelet-to-lymphocyte ratio in women with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol*. 2018;80(1):e12973.
- [100] Kurt RK, Dogan AC, Yesilyurt H, Karateke A, Okyay AG. Relation of red cell distribution width to the presence and severity of endometriosis. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2014;41(6):713-6.
- [101] Moini A, Ghanaat M, Hosseini R, Rastad H, Hosseini L. Evaluating hematological parameters in women with endometriosis. *J Obstet Gynaecol*. 2021;41(7):1151-1156.
- [102] Raungkaewmanee S, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Srijaipracharoen S, Thavaramara T. Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol*. 2012;23(4):265-73.
- [103] Leyendecker G, Wildt L, Mall G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair. *Arch Gynecol Obstet*. 2009;280(4):529-38.
- [104] Smyth SS, McEver RP, Weyrich AS, Morrell CN, Hoffman MR, Arepally GM, French PA, Dauerman HL, Becker RC; 2009 Platelet Colloquium Participants. Platelet functions beyond hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2009;7(11):1759-66.
- [105] Bodur S, Gün I, Alpaslan Babayigit M. The significance of mean platelet volume on diagnosis and management of adenomyosis. *Med Glas (Zenica)*. 2013;10(1):59-62.
- [106] Kaba M, Oksuzoglu A, Ant O, Unlu BS, Akbaba E, Timur H, et al. Mean Platelet Volume Increase in Endometriomas and Benign Ovarian Cysts: A

Prospective Case-Controlled Study: Mean platelets volume increase in benign ovarian cyst . Medical Science and Discovery, 2021;8(6): 361–365.

[107] Jing X, Li C, Sun J, Peng J, Dou Y, Xu X, et al. Systemic Inflammatory Response Markers Associated with Infertility and Endometrioma or Uterine Leiomyoma in Endometriosis. Ther Clin Risk Manag. 2020;11;16:403-412.

[108] Ottolina J, Bartiromo L, Dolci C, Salmeri N, Schimberni M, Villanacci R, et al. Assessment of Coagulation Parameters in Women Affected by Endometriosis: Validation Study and Systematic Review of the Literature. Diagnostics (Basel). 2020;7;10(8):567.



8. EKLER

EK -1: ÖZGEÇMİŞ

Kişisel bilgiler

Adı soyadı: Arife Akay

Doğum tarihi:

Görev yeri: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

E-posta adresi:

Telefon

Yabancı dil: İngilizce (iyi) ve Arapça (orta)

Eğitim bilgileri

Mezun olduğu üniversite/fakülte: İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Mezuniyet tarihi: 2017

İş tecrübesine ait bilgiler

Bitlis Devlet Hastanesi, 2017-2018

S.B.Ü Etlik Zübeyde Hanım E.A.H Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi 2018-2022

Bilimsel ilgi alanları :İnfertilite, Kontrasepsiyon, Perinatoloji, Jinekoloji

Ek deneyimler: Erasmus programı, Ospedale San Salvatore, L'Aquila Üniversitesi, İtalya, 2013, Radyoloji Bölümü, 3 ay stajyerlik

İlgi alanları: Ata binmek, estrüman olarak ney ve saz çalmak.

Bilimsel etkinlikleri

Sözlü sunumlar: İnfertil Çifte Yaklaşım, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Eğitim araştırma Hastanesi, ASİSTAN OKULU, 27 Eylül 2021

Laparoskopik Cerrahi Düzen, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Eğitim araştırma Hastanesi, ASİSTAN OKULU, 19 Mart 2022

Poster sunumları:

1. AKAY A., DİLBAZ B., TATLICI K. T. & DİLBAZ S .Endometrioma ve Edometriotik Olmayan Benign Patolojilerin Serum FSH ve AMH Değerleri Üzerine Etkisi, 4. Üreme Tıbbı ve Cerrahisi Derneği Kongresi, 3-6 Ekim 2019, Antalya
2. Aksakal, S. E. ., Pay, R. E., Akay, A., Kose, C., Korkmaz, V., & Engin-Ustun, Y. (2022). The effect of previous SARS-Cov-2 infection positivity on Gynecological Surgery: A Tertiary Hospital Experience: SARS-Cov-2 Infection Positivity on Gynecological Surgery. V. MİJİD kongresi, 23-26 Şubat 2022, İstanbul

Katıldığı Etkinlikler:

1. RCOG Kalite Geliştirme ve İkinci Aşamada Güvenlik”, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Sağlık Uygulamaları Araştırma Merkezi, 22-23 Eylül 2018
2. 4. Üreme Tıbbı ve Cerrahisi Derneği Kongresi, 3-6 Ekim 2019, Antalya
3. “Fetal Ekokardiyografi Sempozyumu-1”, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Sağlık Uygulamaları Araştırma Merkezi, 13 Ocak 2019, Ankara/Türkiye.
4. "Ege Perinatoloji Derneği Biyoistatistik Kursu" 7 Mart 2021
5. 9. TSRM Üreme Sağlığı ve İnfertilite Kongresi, 10-14 Kasım 2021, Antalya

Makaleleri:

1. Obut M, Akay A, Çelik Ö Y, Keleş A, İskender C, Çağlar A T, Bağlı İ, Tahaoğlu A E .The Value of a Prenatal MRI In Adjunct to Prenatal USG For Cases with Suspected or Diagnosed Fetal Anomalies. Eastern Journal of Medicine. 2021; 26(3): 442 - 449. Doi: 10.5505/ejm.2021.47640
2. Obut M, Kalaycı Öncü A, Yücel Çelik Ö, Akay A, Özcan G, Aynaoglu Yıldız G, İskender CT, Çağlar AT. Prenatal and neonatal outcomes of pregnancies diagnosed with fetal single umbilical artery. Perinatal Journal 2021;29(3):217–224. doi:10.2399/prn.21.0293007
3. Aksakal, S. E. ., Pay, R. E., Akay, A., Kose, C., Korkmaz, V., & Engin-Ustun, Y. (2022). The effect of previous SARS-Cov-2 infection positivity on Gynecological

Surgery: A Tertiary Hospital Experience: SARS-Cov-2 Infection Positivity on Gynecological Surgery. *Medical Science and Discovery*, 9(4), 254–259.



EK-2: Etik Kurul Onayı



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ETLİK ZÜBEYDE HANIM KADIN HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Karar Tarihi: 09.06.2021
Karar No: 2021/65

09.06.2021 tarihinde Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul'u Doç. Dr. Fulya KAYIKÇIOĞLU başkanlığında Türkiye ilaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun sağladığı link (birlikte.titck.gov.tr) vasıtasıyla isteyenlerin online katılımı ile toplantı yeter sayısı sağlanarak toplandı.

Toplantıda Sorumlu Araştırmacı Prof. Dr. Berna DİLBAZ ve Tez Öğrencisi Asistan Dr. Arife AKAY tarafından başvurusu yapılan **“Endometrioma ve Non-endometriotik Benign Ovaryan Kist Tanısı Alan Olgularda Hematolojik İnflamatuvar Markerların Karşılaştırılması”** klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, **retrospektif olarak planlandığı belirlenen çalışmanın** başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ve söz konusunu klinik araştırma başvuru dosyasının kabulüne oy birliği ile karar verilmiştir.

EK-3: Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu (TUEK) Kararı



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ETLİK ZÜBEYDE HANIM KADIN HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ



SUAM Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu

KARAR TARİHİ : 20.04.2021

KARAR NO : 06

KARAR

10. Hastanemizde görev yapmakta olan asistan Dr. Arife AKAY'ın "Endometrioma ve Non-endometriomal benign overyan kistlerin inflamatuvar süreçlerinin karşılaştırılması" konulu tez çalışmasının etik kurul onayı sonrası kabulüne,

Karar verilmiştir.

EK-4: Tez Araştırma Formu

TC : **Ad Soyad:** **Tel. :** **BMI:**
Yaş : **G: P: A: CS: NSD:** **Cinsel aktivasyon ()**

İnfertilite varlığı : **Ek hastalık:** **Kullandığı İlaç:**
Geçirilmiş Op öyküsü: **İnfertilite süresi:** **Op Endikasyonu:**

Operasyon: **Op. Tarihi:** **AFS /rASRM skoru:**
Endometrioma evresi: **Douglas obliterasyonu:** **Ek patoloji:**

Patoloji raporu: **Kist boyutu: Unilateral / bilateral: Sağ() Sol ()**
Kan transfüzyonu: **Postop komplikasyon:**

Postoperatif gebelik: **Gebe kalma süresi:** **Ek tedavi:**

Enfeksiyon sorgusu: **Sigara-madde-alkol sorgusu:**

İntraoperatif komplikasyon: **Operasyon üsresi:**

Şikayetleri: **dismenore()** **disparoni ()** **kr. Pelvik ağrı ()** **dizüri ()**
diskezi () **diğer:.....**

Preoperatif: **AMH:** **FSH:** **Ca125:**

	Preoperatif dönem	Postoperatif 1. Gün Saat 06.00
WBC:		
HB:		
PLT:		
NÖTROFİL:		
LENFOSİT:		
MONOSİT:		
MPV:		
RDW		
NLR:		
PLR:		
MLR:		

