

TC
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

DENEYSEL ENDOMETRİOZİS GELİŞİMİNE
C VİTAMİNİNİN ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR. YILDIRIM DURAK

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ARİF KÖKÇÜ

SAMSUN 2011

TEŞEKKÜR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimimde bana çokça şey öğreten, beni bir "altın bilezik" sahibi yapan tüm hocalarıma bir ömür boyunca minnet, sevgi ve saygı borçluyum.

Tezimi hazırlarken, her aşamada fikrini aldığım, bana karşı sonsuz bir ilgi, destek ve sabır gösteren; başta istatistiksel analizlerin hazırlanması olmakla birlikte, tüm yardımları için tez danışmanım Prof. Dr. Arif Kökçü'ye müteşekkirim.

Tezimin patolojik incelemelerini titiz bir biçimde yapan Doç. Dr. Mehmet Kefeli'ye ve yardımlarını esirgemeyen tüm Patoloji Anabilim Dalı çalışanlarına ve deneysel çalışmalarında bana yardımcı olan Teknisyen Mustafa İnce'ye şükran borçluyum.

Uzmanlık eğitimi gibi zorlu bir süreçte acı ve tatlı pek çok anıyı paylaştığımız tüm asistan arkadaşlarıma yürekten sevgilerimi sunarım. Bu süreçte, bir kardeşten de yakın olabilen dostluğundan ve muhabbetinden ötürü Dr. Hasan Çakıroğlu'na teşekkürü borç bilirim. Hayatının baharında, çok talihsizce ve acı biçimde kaybettiğimiz, hatırası kalbimizde hep saklı kalacak sevgili Dr. Fatih Ulusoy'a Yüce Allah'tan rahmet dilerim.

Sevgisini, ilgisini, anlayışını ve desteğini asla esirgemeyen, sevgili eşim Dr. Hatice Durak'a, birkaç hafta kalan doğumunu sabırsızlıkla beklediğimiz, sevgili oğlumuz Ozan Barış Durak'a ve aileme en gönülden sevgilerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	1
ABSTRACT.....	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
2. GENEL BİLGİLER.....	7
2.1. PREVALANS.....	7
2.2. PATOGENEZ.....	8
2.2.1. Retrograd Menstruasyon/Transplantasyon Teorisi.....	8
2.2.2. Çöломik Metaplazi- İndüksiyon Teorisi.....	8
2.2.3. Vasküler Disseminasyon Teorisi.....	9
2.2.4. İmmün Sistem Teorisi.....	9
2.2.5. Hormonal Faktörler.....	10
2.3. ENDOMETRİOSİS VE OKSİDATİF STRES.....	11
2.4. TANI.....	12
2.4.1. Endometriosis ve pelvik ağrı.....	12
2.4.2. İnfertilite.....	13
2.4.3. Ekstrapelvik endometriosis.....	14
2.4.4. CA125 ve Diğer Serum Belirteçleri.....	14
2.5.5. Radyolojik İnceleme.....	15
2.5.5.1. Sonografi.....	15
2.5.5.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG).....	15
2.5.6. Tanısal Laparaskopi.....	16
2.5. PATOLOJİK İNCELEME.....	16
2.6. SINIFLAMA SİSTEMİ.....	17
2.7. ENDOMETRİOZİS TEDAVİSİ.....	19
2.7.1. Gözlem.....	19
2.7.2. Medikal Tedavi.....	19
2.7.2.1. Analjezikler.....	20
2.7.2.2. Kombine Oral Kontraseptifler (KOK).....	20
2.7.2.3. Progestinler.....	21
2.7.2.4. Selektif Progesteron Reseptör Modölatörleri (SPRM).....	21

2.7.2.5. Danazol.....	22
2.7.2.6. Gestrinone (Etilnorgestrienon; R2323).....	22
2.7.2.7. GNRH Agonistleri.....	22
2.7.3. Deneyisel Tedaviler.....	23
2.7.3.1. Aromataz inhibitörleri.....	23
2.7.3.2. İmmünomodülatör ajanlar.....	24
2.7.3.3. Matriks metalloproteinaz (MMP) inhibitörleri.....	25
2.7.3.4. Anjiyogenez inhibitörleri.....	25
2.7.4. Cerrahi tedavi.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. CERRAHİ İŞLEMLER.....	27
3.1.1. Birinci laparotomi.....	27
3.1.2. İkinci Laparotomi.....	29
3. 2. PATOLOJİK İNCELEME.....	30
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇLAR.....	53
7. KAYNAKLAR.....	54

TABLÖLAR, ŐEKİLLER ve FOTOĞRAFLAR DİZİNİ

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. ASRM (American Society for Reproductive Medicine) endometriozis sınıflaması.....	18
Tablo 2. Histopatolojik parametreler değerdendirilirken kullanılan skorlama sistemi.....	31
Tablo 3. Histopatolojik değerdendirilmede glandüler ve stromal dokuların skorlama sistemi.....	31
Tablo 4. Çalışmadaki gruplarda gram cinsinden ortalama rat ağırlıkları.....	40
Tablo 5. Çalışma gruplarındaki ratların ortalama ağırlıklarının karşılaştırılması.....	40
Tablo 6. Çalışma gruplarındaki implantların hacim ve ağırlıkları.....	41
Tablo 7. Kontrol grubunda ve denek gruplarındaki ortalama hacmin karşılaştırılması.....	41
Tablo 8. Kontrol grubunda ve denek gruplarındaki ortalama ağırlıkların karşılaştırılması.....	41
Tablo 9. CD 56 ile boyanan natural killer hücrelerin yüzdelik oranlarının çalışma gruplarındaki ortalama değerdeleri.....	41

ŐEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Kontrol grubu ve üç denek grubundaki implant hacimleri ve ortalama değerdeler.....	42
Şekil 2. İmplant volümü ve C vitamini dozu arasındaki ilişki.....	42
Şekil 3. Kontrol grubu ve üç denek grubundaki implant ağırlıkları ve ortalama değerdeler.....	43
Şekil 4. İmplant ağırlığı ve C vitamini dozu arasındaki ilişki.....	43
Şekil 5. Kontrol grubu ve denek gruplarında endometriotik implantlarda hacim ve ağırlık arasındaki ilişki	44
Şekil 6. Kontrol grubu ve denek grubu 1'in histopatolojik parametrelerinin karşılaştırılması.....	45
Şekil 7. Kontrol grubu ve denek grubu 2'nin histopatolojik parametrelerinin karşılaştırılması.....	46
Şekil 8. Kontrol grubu ve denek grubu 3'ün histopatolojik parametrelerinin karşılaştırılması.....	46
Şekil 9. Denek grubu 1 ve denek grubu 2'nin histopatolojik parametrelerinin karşılaştırılması.....	47
Şekil 10. Denek grubu 1 ve denek grubu 3'ün histopatolojik parametrelerinin karşılaştırılması.....	47
Şekil 11. Denek grubu 2 ve denek grubu 3'ün histopatolojik parametrelerinin karşılaştırılması.....	48

FOTOĞRAFLAR DİZİNİ

Fotoğraf 1. Birinci laparotomi. Endometriotik implantların oluşturulması.....	29
Fotoğraf 2. İkinci laparotomi sonrası bir endometriotik implantın hassas terazide tartılması.....	30
Fotoğraf 3. İkinci laparotomi sonrası kontrol grubundaki bir ratta endometriotik kistin görünümü.....	33
Fotoğraf 4. İkinci laparotomi sonrası kontrol grubundaki bir ratta endometriotik implantın görünümü.....	34
Fotoğraf 5. İkinci laparotomi sonrası kontrol grubundaki bir ratta endometriotik implantın görünümü.....	34
Fotoğraf 6. İkinci laparotomi sonrası birinci denek grubundaki bir ratta endometriotik implantın görünümü.....	35
Fotoğraf 7. İkinci laparotomi sonrası ikinci denek grubundaki bir ratta endometriotik implantın görünümü.....	35
Fotoğraf 8. İkinci laparotomi sonrası üçüncü denek grubundaki bir ratta endometriotik implantın görünümü.....	36
Fotoğraf 9. Kontrol grubunda epiteli normal görünümde endometriozis kist duvarında endometriyal glandlar.....	36
Fotoğraf 10. Kontrol grubunda endometriozis kist duvarında normal görünümde endometriyal epitel.....	37
Fotoğraf 11. Denek 1 grubunda epiteli normal görünümde endometriozis kist duvarında endometriyal glandlar.....	37
Fotoğraf 12. Kontrol grubunda immünohistokimyasal olarak CD 56 ile pozitif boyanan natural killer hücreler.....	38
Fotoğraf 13. Birinci denek grubunda immünohistokimyasal olarak CD 56 ile pozitif boyanan natural killer hücreler.....	38
Fotoğraf 14. İkinci denek grubunda immünohistokimyasal olarak CD 56 ile pozitif boyanan natural killer hücreler.....	39
Fotoğraf 15. Üçüncü denek grubunda immünohistokimyasal olarak CD 56 ile pozitif boyanan natural killer hücre.....	39

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, bir antioksidan ve immünomodülatör ajan olan C vitamininin, ratlarda oluşturulan bir deneysel endometriozis modelinde, endometriotik implantların gelişimini önlemedeki etkilerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deney Hayvanları Tıbbi ve Cerrahi Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde 13 Nisan - 27 Mayıs 2011 tarihleri arasında yürütüldü. Çalışma öncesi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Araştırmaları Etik Kurulu'nun onamı alındı. Wistar Albino soyundan, ortalama 250 gram (232 - 268 gram aralığında) ağırlıktaki, 40 adet dişi erişkin rat kullanılarak, total olarak eksize edilmiş ve mikromakas ile tam kat kesilerek açılmış uterin kornudan özel silindirik kesici ile 4 mm çapta ve 1 mm kalınlıkta bir endometriyal doku parçası çıkartılıp, bu doku peritona suture edilerek deneysel endometriozis oluşturuldu. İşlem sonrası ratlar, rastgele olarak onarlı dört gruba ayrıldılar. Altı haftalık süre boyunca ratların her birine günde bir kez oral gavaj yoluyla; 1. gruba (kontrol grubu; K) 1 cc distile su, 2. gruba (denek grubu 1, D1) 1 cc distile suda çözünmüş 0,5 mg (2 mg/kg) C vitamini, 3. gruba (denek grubu 2, D2) 1 cc distile suda çözünmüş 1,25 mg (5 mg/kg) C vitamini, 4. gruba ise (denek grubu 3, D3) 1 cc distile suda çözünmüş 2,5 mg (10 mg/kg) C vitamini verildi. Altı hafta boyunca bütün gruplardaki ratlar aynı tür standart diyet ile beslendi. Altı haftalık uygulamanın ardından ratlara ikinci bir laparotomi yapıldı. Bütün çalışma gruplarındaki ratların hepsinde, implantların vaskülarize, kistik yapılara dönüştüğü gözlemlendi. Endometriotik kistlerin üç boyutu in vivo ölçüldü ve total olarak eksize edildi, ağırlıkları hassas terazide tartıldı. Endometriotik implantlar eksize edildi; endometriotik kistlerin hacimlerinin hesaplanmasında, elipsoid volüm ölçümü formülü olan " $\text{volüm} = \pi/6 \times \text{uzunluk} \times \text{genişlik} \times \text{yükseklik}$ " formülü kullanıldı. Endometriotik implantlar histopatolojik yönden incelenerek glandüler doku (GD) ve stroma doku (SD) miktarları, kist PMNL içeriği, enflamasyon, epitelyum yapısı ve hemosiderin yüklü makrofaj varlığı açısından değerlendirildi ve skorlandı. İmmünohistokimyasal inceleme yapılarak endometriotik implantların duvarlarında CD 56 pozitif natural killer hücre ekspresyonu yüzdelik olarak değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirmede Student-t, Chi-kare, Kruskal Wallis, Wilcoxon Signed Mean Rank, non-parametrik Mann-Whitney U, regresyon-korelasyon analizi testleri kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık p değeri <0.05 olduğunda kabul edildi.

Çalışmanın bulguları: Birinci laparotomi öncesinde, ratların vücut ağırlıkları 232 ve 268 gram arasında değişmekteydi. Çalışma grupları olan K, D1, D2 ve D3'te ortalama ağırlıklar sırasıyla 251.39 ± 10.51 ; 248.72 ± 11.60 ; 252.38 ± 10.59 ve 249.44 ± 11.31 gramdı. Çalışma gruplarında, ortalama rat ağırlıkları arasında anlamlı fark bulunmamaktaydı ($p > 0.05$). İkinci laparotomide bütün çalışma grubundaki ratların hepsinde implantların, vaskülarize kistik yapılara dönüştüğü gözlemlendi. K, D1 ve D2 grupları arasında implant volümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktaydı ($p > 0.05$). K ve D3 grupları arasında implant volümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p < 0.05$). K ve D1 gruplarında implant ağırlıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p > 0.05$). Kontrol grubuna kıyasla, D2 ve D3 gruplarındaki implant ağırlıkları istatistiksel olarak anlamlı biçimde düşüktü (sırasıyla, $p < 0.05$ ve $p < 0.01$). Ortalama rank değerleri açısından kıyaslandığında, çalışma gruplarının GD ve SD skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktaydı (sırasıyla, $p > 0.05$ ve $p > 0.05$). Kontrol grubuna kıyasla; D1, D2 ve D3 gruplarının NK hücre yüzdesi istatistiksel olarak anlamlı biçimde düşüktü (sırasıyla; $p < 0.01$, $p < 0.01$ ve $p < 0.01$). D2 grubundaki NK hücre yüzdesi D1 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde düşüktü; ancak, D2 ve D3 grupları arasında NK hücresi yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktaydı.

Sonuç: Çalışmamızda, plasebo ile kıyaslandığında, oral yoldan verilen C vitamini suplementasyonunun, endometriotik implantların hacim ve ağırlık yönünden gelişmesini, uygulanan doza bağlı olarak azalttığı görülmüştür. Ayrıca, immünohistokimyasal incelemede ise, denek grubu ratlarının endometriotik implantlarındaki NK hücre içeriğinin kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde azaldığı saptandı. Bu bulguların, C vitamininin antioksidan ve immünomodülatör etkisiyle açıklanabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler : Deneysel endometriozis, C vitamini, antioksidan, immünomodülasyon, rat modeli

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study is to evaluate the effect of vitamin C as an antioxidant and immunomodulatory agent at prevention of formation of the endometriotic implants those were created in an experimental endometriosis rat model.

Study design: The study was executed at the Experimental Animals Medical and Surgical Practice and Research Center of Ondokuz Mayıs University between the dates of April 14th and May 27th 2011. In beginning of the study, approval of Ondokuz Mayıs University Ethic Committee for Animal Researches was obtained. Experimental endometriosis was created by obtaining endometrial tissue materials with 4 mm diameter and 1 mm thickness via using a cylindrical cutter on the totally resected uterine horn which is cut and opened in full thickness by microscissors, and then, the endometrial tissue materials were sutured onto the peritoneum in forty, female, sexually mature Wistar Albino rats which were 250 grams (range: 232 - 268 grams) of weight in average. Following the procedure, rats were divided randomly into four groups with a number of ten for each group. All the rats were fed on a same, standardized diet. On a period of six weeks, the first group (control group, C) were received 1 cc distilled water, the 2nd group (experimental group 1, E1) were received 0,5 mg (2 mg/kg) vitamin C solution in 1 cc distilled water, the 3rd group (experimental group 2, E2) were received 1,25 mg (5 mg/kg) vitamin C solution in 1 cc distilled water and the 4th group (experimental group 3, E3) were received 2,5 mg (10 mg/kg) vitamin C solution in 1 cc distilled water via oral gavage route once a day. After the six weeks of oral gavage administration, a second laparotomy was performed. In the second laparotomy, it was seen that the endometriotic implants in all rats had changed into vascularized, cystic structures. Three dimensional sizes of implants were measured in vivo, they were totally excised and their weights were determined with a precise weighing. The implant volumes were calculated by the ellipsoid volume formula “ $\text{volume} = \pi/6 \times \text{lenght} \times \text{width} \times \text{height}$ ”. The histopathological features of the endometriotic implants as gland tissue (GT) and stromal tissue (ST) quantity, cyst PMNL content, inflammatory grade, structure of the epithelium and existence of the hemosiderin loaded macrophages were noted and scored. CD 56 positive Natural killer cell expression on the wall of endometriotic implants was defined as percentiles and evaluated by immunohistochemical study. The study data were analyzed statistically by Student-t, Chi-square, Kruskal Wallis, Wilcoxon Signed Mean Rank, non-parametrical Mann-Whitney U,

regression-correlation analysis tests. The statistical significance was approved when the p value is <0.05 .

Results: Before the first laparotomy, the body weights of the rats ranged between 232 and 268 grams. The mean weights of the study groups C, E1, E2 and E3 were 251.39 ± 10.51 ; 248.72 ± 11.60 ; 252.38 ± 10.59 ; and 249.44 ± 11.31 grams respectively. The mean weight of the rats was no difference between the study groups ($p > 0.05$). In the second laparotomy, it was seen that the endometriotic implants in all the rats had changed into vascularized, cystic structures. The implant volumes did not show a statistically significant difference among the groups C, E1 and E2 ($P > 0.05$). The implant volumes were statistically significant different between the groups C and E3 ($p < 0.05$). The endometriotic implant weights did not show a statistically significant difference between the groups C and E1 ($p > 0.05$). The implant weights of the groups E2 and E3 were found a statistically significantly lower than that of the control group ($p < 0.05$, $p < 0.01$ respectively). When compared according to mean rank values, both the ST and GT scores did not show a statistically significant difference among the study groups ($p > 0.05$, $p > 0.05$ respectively). The percentage of NK cells in the groups E1, E2 and E3 were statistically significantly lower than that of the control group (group C) ($p < 0.01$, $p < 0.01$, $p < 0.01$ respectively). The percentage of NK cells in the group E2 was statistically significantly lower than that of the group E1, but was not different between the groups E2 and E3.

Conclusion: In our study, when compared with placebo, significant reduction in the volumes and the weights of the endometriotic implants were found with oral vitamin C supplementation in proportion to the given dosage. Additionally, at the immunohistochemical study, a significant reduction at the NK cell count in the endometriotic implants of the experimental groups were established. These findings were considered as an outcome of antioxidant and immunomodulatory effects of vitamin C

Key words: Experimental endometriosis, vitamin C, antioxidant, immunomodulation, rat model

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endometriozis, endometriyal glandüler epitelin ve stromanın uterin kavite dışında bulunması olarak tanımlanır. Tanısı cerrahi yöntemlerle konulduğundan, prevalansının tam olarak belirtilmesi zor görünmektedir. Ancak, ortalama olarak genel popülasyonda görülme sıklığının % 6-10 olduğu düşünülmektedir. İnfertil kadınlarda ise bu oranın % 40-50 civarında olduğu gösterilmiştir (1). Endometriozisin etyolojisi ve patogenezi henüz bilinmemekle birlikte, bir takım kanıtlarla ilişkin birçok teori öne sürülmüştür. Retrograd menstruasyon - transplantasyon, çöломik metaplazi - indüksiyon, vasküler disseminasyon, immün sistem teorileri bunlardan başlıcalarıdır. Daha sık olarak üreme yaşlarındaki kadınlarda görülmesi, hastalığın bulgularının menopozla birlikte gerilemesi, östrojen replasman tedavisi alan bazı postmenopozal kadınlarda semptomların yeniden ortaya çıkışı ise endometriozisin östrojen bağımlı bir hastalık olduğunu göstermektedir. Son zamanlarda yapılan araştırmalarda ise endometriozis patogenezinde yer alan genetik, immünolojik ve çevresel faktörlere atıfta bulunmaktadır.

Klinik ve hasta deneyimleri temel alındığında, ağır dismenore, şiddetli disparüni, kronik pelvik ağrı, ovulasyon ağrısı, anormal kanama ile veya anormal kanama olmaksızın bağırsak ya da mesane ilişkili sıklık veya perimenstrual semptomlar, infertilite ve kronik yorgunluk gibi bulgular endometriozis kökenli olabilir. Kronik pelvik ağrı, endometriozisle ilişkili en yaygın semptomdur. Kronik pelvik ağrı nedeniyle laparoskopi yapılan kadınların yaklaşık % 40-60'ında endometriozise rastlanmıştır (2). Endometriozisin yarattığı adezyonlardan kaynaklanan fiziksel anatomik bozukluk oluşması halinde infertilite beklenilebilir. Gözlem, hormonal supresyonu ve analjeziyi amaçlayan medikal tedavi, cerrahi girişimler başlıca tedavi yöntemleridir. Ayrıca, literatürde aromataz inhibitörleri, immünomodülatör ajanlar, matriks metalloproteinaz inhibitörleri, anjiyogenez inhibitörleri gibi deneysel tedavi metodları da yer almaktadır.

Sağlıklı fertil kadınlarla kıyaslandığında endometriozisli kadınlarda daha yüksek düzeylerde bir oksidatif stres olduğu görülmüştür (3). Sağlıklı kadınlarla kıyaslandığında endometriozisli kadınların vitamin A, C, E ile çinko ve bakır alımlarının daha düşük olduğu saptanmıştır (4). Tavşanlarda yapılan deneysel bir endometriozis çalışmasında antioksidan enzimlerin peritoneal kaviteye enjeksiyonunun endometriotik odaklarda adezyon gelişimini azalttığı gösterilmiştir. Retrograd menstruasyonun bazı kadınlarda endometriozise neden olmazken bazılarında ise endometriozise neden olmasında periton sıvısında radikal oksijen türleri ve antioksidanlar arasındaki dengenin bozularak, bununda oksidatif stres ve

endometriozisle sonuçlanabileceği düşünölmektedir (5). Endometriozis riski ile diyetle antioksidan alımı ve diyet biçimleri arasında bir ilişki öngörölmektedir (6).

İnsanlarda ve diğör primat türlerinde yapılacak çalışmaların neden olduğu yüksek maliyetler ve karşılaşılabilecek etik sorunlar nedeniyle, özellikle de ratlarda bir takım deneysel endometriozis modelleri geliştirilmiştir.

Çalışmamızda amaçlanan, son yıllarda tıbbi literatürde sıkça yer almaya başlayan endometrioziste antioksidan ve immünostimölan ajanların etkinliğini ve bu ajanların diyetle alımında endometriozise olan olası etkilerini değörlendirmektir. Buradan hareketle, bir antioksidan ve immünostimölan ajan olan C vitamininin ratlarda deneysel endometrioziste olan makroskopik ve mikroskopik düzeylerdeki etkinliğini araştırmak amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

Endometriozis, klasik olarak, endometriyal dokunun, yani endometriyal glandüler epitelin ve stromanın uterin kavite dışında bulunması olarak tanımlanır. İlk olarak, 1860 yılında Von Rokitansky tarafından tanımlanmıştır (7). Endometriozis terimi ise, John Sampson tarafından, 1921’de, “çikolata kisti” olarak belirtilen perfore hemorajik ovaryen kistler ve over dokusu üstündeki lezyonların isimlendirilmesiyle ortaya çıkmıştır ve bahsedilen bu makalede, bu bulgunun nedeni olarak, endometrial dokunun fallop tüplerinden abdomen boşluğuna retrograd yolla yayıldığı teorisi ortaya atılmıştır (8). Lezyonlar çoğunlukla reproduktif organların peritoneal yüzeylerinde ve pelvisteki komşu yapılarda görülse de, vücuttaki herhangi bir yerde de endometriozise rastlanabilir. Östrojen bağımlı bir bozukluk olan endometriozis, sıklıkla reproduktif yaşlarda görülen bir hastalık olmakla birlikte postmenopozal dönemde de endometriozisle karşılaşılabilir (9). Endometriozis sıklıkla pelvik ağrı, dispareni, dismenore, infertilite ile bulgu veren kronik jinekolojik bir bozukluktur. Pelvik ağrı sıklık ya da non-sıklık olabilir (10). Son zamanlarda endometriozisin çalışma kapasitesi, sosyal ilişkiler ve aile hayatını da olumsuz etkileyerek yaşam kalitesine olan olumsuz etkileri vurgulanmaktadır (11).

2.1. PREVALANS

Endometriozis, özellikle reproduktif çağıdaki kadınlarda sıkça görülen önemli bir sağlık sorunudur. Amerika Birleşik Devletleri’nde jinekolojik kökenli hastaneye yatış nedenleri arasında 3. sırada yer almaktadır (12). Bu konu ile ilgili literatürde yer alan pek çok çalışmaya karşın endometriozisin prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Reproduktif yaştaki kadınların hastalığı olarak görülse de adolesanlarda ve hormon replasmanı alan postmenopozal kadınlarda da rapor edilmiştir (13). Tanısı cerrahi yöntemlerle konulduğundan tam bir prevalans belirtilmesi zor görünmektedir. Ancak ortalama olarak genel popülasyonda görülme sıklığının % 6-10 olduğu düşünülmektedir. İnfertil kadınlarda ise bu oranın % 40-50 civarında olduğu gösterilmiştir (1). Asemptomatik endometriozis sıklığı ise tubal ligasyon uygulanan kadınlarda ortalama % 4 oranında bulunmuştur (12). Kronik pelvik ağrı yakınması olan kadınların % 40 ila % 60’ında endometriozis saptanmıştır (14). Gebe kalamayan kadınların % 35-50’sinde infertilite ile ilişkili olabilecek tek saptanabilen etmenin endometriozis olduğu görülmüştür (15). Histerektomi yapılan kadınların % 10’unda ve laparoskopi yapılan kadınların % 16-31’inde endometriozise

rastlanmıştır (16). Cerrahi sırasında endometriozise rastlanan kadınların % 71-87'sinde kronik pelvik ağrı yakınması mevcutken % 38'inde ise infertilitenin var olduğu görülmüştür (17).

2.2. PATOGENEZ

Endometriozisin etyolojisi ve patogenezi henüz bilinmemekle birlikte bir takım kanıtlara işaret eden birçok teori öne sürülmektedir. Hastalığın prezantasyonundaki varyasyonlar nedeniyle eldeki bilgiler kısıtlı olsa dahi bu teorilerin bir kombinasyonunun hastalıktan sorumlu olabileceği güncel bir patogenez yaklaşımı olarak sayılmaktadır.

2.2.1. Retrograd Menstruasyon -Transplantasyon Teorisi

Retrograd Menstruasyon teorisi 1920'lerde ortaya atılmıştır ve halen en yaygın kabul edilen teori olarak görülmektedir. Laparoskopik cerrahi esnasında fallop tüplerinden % 60-80 veya daha fazla oranda menstrual sıvının retrograd akımı gözlemlenmiştir. Periton diyalizi mayileri incelendiğinde endometriyal hücrelerin varlığı gösterilmiştir (18). Bir görüşe göre ise endometriozis bir hastalık olmaktan ziyade normal ya da neredeyse evrensel olan bir durumun aşırı cevabıdır (19). Zira kadınların % 75-90'ında retrograd akım saptanırken bunların yalnızca bir kısmında endometriozis oluşmaktadır. Endometriozis over tutulumu dışında en sık Douglas boşluğunun uterin korpus posteriyorunu, uterosakral ligamentleri ve posterior round ligamentleri tutar. Daha sık, daha çok miktarda ve daha uzun sürede menstruasyon paterni olan kadınlarda endometriozis gelişimi daha sıktır. Servikal stenoz, transvers vajinal septum ve düzensiz ve artmış uterin peristalsizm gibi nedenlerle menstruasyon çıkış yolu tıkanıklığına sahip kadınlarda retrograd menstruasyon ve endometriozis daha sık görülmektedir. Bununla birlikte ilgili tıkanıklığın düzeltilmesini takiben endometriozis gerilemektedir (2). Müllerian anomali nedeniyle menstrual akıma karşı anatomik obstrüksiyonu olan kadınlarda endometriozis daha sık görülmektedir (20). Ancak bu yolla endometriozis gelişiminde, periton sıvısı ve içeriğinin immün, hormonal, genetik, çevresel faktörlerinin ve endometriotik hücrelerin invazif potansiyelleri gibi etkenler belirleyici olmaktadır (21).

2.2.2. Çölomik Metaplazi- İndüksiyon Teorisi

Çölomik Metaplazi Teorisi 1919'da Mayer tarafından tanımlanmıştır. Bu teoriye göre parietal periton pluripotent bir dokudur ve metaplastik transformasyonla normal endometriyal

dokuya dönüşebilir. Periton, endometrium, overin germinal epiteli aynı totipotent çöломik epitelden köken almaktadır (22).

İndüksiyon Teorisi ise peritona yayılan debrisin non-diferansiye peritoneal hücreleri uyarak metaplaziye neden olan faktörler salgıladığını öne sürer. Menarş öncesi ve postmenopozal kadınlarda, östrojen tedavisi alan ya da orşiektomi yapılan erkek hastalarda da endometriozis görülebilmesi ilgi çekicidir (2).

2.2.3. Vasküler Disseminasyon Teorisi

1925 yılında Halban tarafından endometriyal hücrelerin uterin damar ve lenf sistemine girerek uzak organlara taşındığı tariflenmiştir. Otopsi çalışmalarına göre pelvik endometriozis olgularının % 29’unda pelvik lenf nodlarının endometriozis içerdği görülmüştür (22). Bu şekilde bir yayılım akciğerde ya da perikardda endometriozis gelişimini açıklayabilir. Ayrıca uterin venlere intravenöz olarak endometriyal doku enjeksiyonu sonucu pulmoner endometriozis görülmüştür. Ayrıca endometriyal adenokarsinomun lenfatik yolla yayılma eğilimi, endometriumun bu yolla kolaylıkla taşınabildiğini göstermektedir (2).

2.2.4. İmmün Sistem Teorisi

Selüler ve hüморal immünitedeki değişiklikler, transloke olmuş endometriyal hücrelerin implantasyon başarısını etkileyebilir. Endometriozis hastalarında otoimmün bozuklukların ve vajinal kandidiyazise eğilimin daha sıklıkla görüldüğü saptanmıştır (23). Endometriozis lokal inflamatuvar bir çevre oluşturan aktive immün hücreler ve periton sıvısında fazlaca artmış sitokinlerle ilişkilidir (24). Çoğu zaman, hiçbir immün yanıtı neden olmayan ya da çok az immün yanıtı neden olan otograft transplantasyonun ektopik endometriyal doku implantasyonunda, bazı hastalarda yarattığı az miktarda bazı hastalardaysa neden olduğu belirgin inflamatuvar yanıt, immün sistemin ektopik endometrial dokuyu neden bir hedef olarak algıladığı sorusunu akla getirmektedir. Normal menstrual siklus esnasında yer alan immün hücreler ve immüniteyi etkileyen sitokinler yoluyla oluşan proinflamatuvar hadiselerin ektopik endometriyal dokuda disregüle bir şekilde cereyan ettiği söz konusu olabilmektedir (25). Endometrioziste otolog endometrial dokuya karşı azalmış T hücre aracılı sitotoksiste, azalmış B hücre proliferasyonu ve azalmış lenfositik infiltrasyon gözlemlenmiştir (26). Endometriozisli kadınların periton sıvısında NK hücrelerinin sayısı değişmese de endometriuma karşı azalmış NK hücre sitotoksitesi gösterilmiştir. Endometriozisli kadınların serum, serviks ve vajen salgılarında endometrium ve over

dokularına karşı IgG ve IgA otoantikorları saptanmıştır (2). Ayrıca endometrioziste endometrial dokuda NK sitotoksitesine karşı artmış direnç gözlemlenmiştir (22). Çalışmalara göre endometriozis hastalarının birinci derece kadın akrabalarında % 7 ila 9 oranında endometriozis mevcutken, kontrol grubunda bu oran % 1-2'dir. Yine benzer epidemiyolojik araştırmalar endometriozis patogeneğinde HLA-B7 alleli ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. HLA-B7 ekspresyonu, NK hücre ve T lenfosit aracılıklı sitotoksik aktivitenin inhibisyonu ile ilintili bulunmuş ve bu da ektopik endometrial hücrelerin büyümelerinin bir genetik kontrol altında olabileceğine işaret etmektedir. Yakın tarihteki çalışmalarda endometriozisli kadınlarda makrofaj aracılıklı sitolize karşı duyarlılık ve apoptoziste azalma ve endometrial dokuda anti-apoptotik gen olan Bcl-2 ekspresyonunda artış görülmüştür (27). Özetle endometriozis menstrual dokunun peritonda implante olup büyümesinin immünitedeki bir noksanlığın izin vermesiyle oluşur (16).

2.2.5. Hormonal Faktörler

Endometriozisin daha sık olarak üreme yaşlarındaki kadınlarda görülmesi, hastalığın bulgularının menopoza birlikte gerilemesi, östrojen replasman tedavisi alan bazı postmenopozal kadınlarda semptomların yeniden ortaya çıkışı, endometriozisin östrojen bağımlı bir hastalık olduğunu göstermektedir. Ektopik endometrial hücrelerin yüksek oranlarda aromataz eksprese ettikleri ve dolayısıyla kendi periferik östrojenlerini üretebildikleri gösterilmiştir. Periferik dokularda ve ektopik endometrial dokularda aromataz enzimi ile androstenediondan üretilen östronun yine bu dokularda eksprese edilen 17- β -hidroksisteroid dehidrogenaz tip-1 enzimi ile daha potent bir östrojen olan östradiole dönüştürüldüğü görülmüştür. Ama östradiolü östrona dönüştüren 17- β -hidroksisteroid dehidrogenaz tip-2 enzimi ise ektopik endometrial dokularda eksprese edilmediğinden östrojenin inaktivasyonu da gerçekleştirilememektedir (28, 29). Bu nedenle lokal bir hiperöstrojenik ortam oluşmuş olur. Sonuç olarak, endometrial implantlar kolayca prolifer olabilmekte ve periton ortamında kalıcı olabilmektedir. Bu nedenledir ki postmenopozal endometrioziste ve GnRH agonistlerine dirençli vakalarda aromataz inhibitörlerinin kullanımı kabul görmeye başlamıştır. Ek olarak endometriozisli kadınlarda ektopik ve ektopik endometrial dokuda progesterona karşı azalmış endometrial sensivite gösterilmiştir (30). Progesteronun endometriumda güçlü bir antiinflamatuvar etkinliği mevcuttur (31). Bu da endometriozis hastalarında artmış mükerrer immün aracılıklı abortus ve IVF'te düşük embriyonal implantasyona bağlı başarısızlıkla ilişkili bulunmuştur (32, 33).

2.3. ENDOMETRİOZİS VE OKSİDATİF STRES

Sağlıklı fertil kadınlarla kıyaslandığında endometriozisli kadınlarda daha yüksek düzeylerde bir oksidatif stres olduğu görülmüştür. Bu durum ektopik endometriyal doku varlığına karşı gelişen lokal makrofaj ve nötrofil aktivasyonunun sonucudur. Mononükleer hücrelerin aktivasyonu reaktif oksijen türlerinin üretimine neden olmakta ve bu da reproduktif hücre viabilitesini, sperm motilitesini, oosit fekunditesini, implante oosit gelişimini ve implantasyonunu doğrudan etkilemektedir. Bu açıdan değerlendirildiğinde taze meyve ve sebze tüketiminin oksidatif stres belirteci düzeylerini azalttığı gösterilmiştir ve antioksidan kaynağı olan bu gıdaları daha az tüketen kadınların endometriozis yönünden daha büyük bir risk altında olduğu açıktır (3). Bir başka deyişle, bu gıdaların az tüketilmesi endometriozisli kadınlarda artmış bir oksidatif strese de neden olmaktadır. Oksidatif stres ve antioksidan madde supplementasyonu arasındaki ilişki değerlendirilirken sıklıkla lipid peroksidasyonu mekanizmaları göz önünde bulundurulmaktadır. Sağlıklı kadınlarla kıyaslandığında endometriozisli kadınların vitamin A, C, E ile çinko ve bakır alımlarının daha düşük olduğu saptanmıştır (4). Tavşanlarda yapılan deneysel bir endometriozis çalışmasında antioksidan enzimlerin peritoneal kaviteye enjeksiyonunun endometriotik odaklarda adezyon gelişimini azalttığı gösterilmiştir. Endometrioziste antioksidanların rolü üzerine görüşler çelişkilidir. Bazı otörler antioksidanların endometriozis gelişimine karşı koruyucu etkileri olduğunu öngörürken bir kısmı ise hastalıkta herhangi bir düzelmeye katkı sağlamadığını düşünmektedir (34). Retrograd menstruasyonun bazı kadınlarda endometriozise neden olmazken bazılarında ise endometriozise neden olmasında periton sıvısında radikal oksijen türleri ve anti oksidanlar arasındaki dengenin bozularak, bununda oksidatif stres ve endometriozisle sonuçlanabileceği düşünülmektedir. Non-enzimatik bir antioksidan olan E vitamininin endometriozisli kadınlarda daha düşük serum düzeylerinde olduğu saptanmıştır; özellikle de oksidasyon reaksiyonlarında peritoneal sıvıda artmış antioksidan tüketimi daha düşük serum düzeylerine neden olmaktadır (35). C vitamini, karotenoid, folik asit ve likopen yönünden zengin yeşil sebze ve meyvelerin yüksek oranda tüketilmesinin meme kanserinde ve jinekolojik malignitelerde hücre proliferasyonuna karşı koruyucu olabileceği düşünülmektedir. Beslenme alışkanlıkları ve endometriozis riski ile ilgili yapılan bir çalışmada yeşil sebze ve taze meyve tüketimi ile endometriozis riski ters orantılı iken; biftek ve diğer kırmızı et ile sosis tüketimi ile doğru orantılı olduğu görülmüştür. Süt, karaciğer, havuç, peynir, balık, tahıllı gıdalar ile kahve ve alkol tüketimi ve endometriozis arasında

anlamalı bir ilişki saptanamamıştır; sonuç olarak, endometriozis riski ve diyet biçimi arasında bir ilişki öngörülmektedir (6).

2.4. TANI

Tek başına semptomları temel alarak endometriozis tanısını koyabilmek oldukça zordur. Zira hastalığın prezantasyonu bir hayli değişkendir ve irritabl barsak sendromu ve pelvik inflamatuvar hastalık gibi diğer pek çok bozuklukla bulgu ve belirtileri örtüşebilir. Bunun sonucunda sıklıkla semptomların başlamasıyla tanımlayıcı bir tanı konması arasında yıllar süren gecikmeler görülebilir. Klinik ve hasta deneyimleri temel alındığında ağır dismenore, şiddetli disparüni, kronik pelvik ağrı, ovülasyon ağrısı, anormal kanama ile veya anormal kanama olmaksızın bağırsak ya da mesane ilişkili siklik veya perimenstrual semptomlar, infertilite ve kronik yorgunluk gibi bulgular endometriozis kökenli olabilir. Ancak bu semptomlardan birinin ya da birkaçının endometriozis tanısı koymadaki prediktif değeri belirsizdir. Zira bu semptomlar başka nedenlerden de kaynaklanabilir ve endometriozisten etkilenmiş kadınların önemli bir oranı asemptomatiktir (36). İlgili semptomların endometriotik implantlar nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir. Hastalığın yaygınlığı ya da lokalizasyonu nedeniyle hastalığın belirtileri ile pelvik ve fizik muayene bulguları değişkenlik gösterebilmektedir. Minimal endometriozisli hastaların pelvik muayenesi normal olabilir. Overlerdeki endometriomalar adneksiyel dolgunluğa sebep olurken, Douglas yerleşimli derin, infiltratif endometrioziste Douglas'ta nodülerite saptanabilir (37). Pelvik muayenede posterior vajinal fornikte hassas nodüller, uterin hareketlerle ağrı hissi saptanabilir. Uterus adezyonlara bağlı olarak fıkse ve retrovert konumda olabilir. Endometriomalar nedeniyle ağrılı adneksiyal kitleler palpe edilebilir.

2.4.1. Endometriozis ve Pelvik Ağrı

Hastalığın yaygınlığı ve ağrının şiddetinin korelasyonu ile ilgili literatürde yeterli çalışma bulunmamaktadır. Ağrının şiddetli hissedilmesinde, implantların lokalizasyonu ve derinliği ile ilişkisi ciddi biçimde rol oynamaktadır. Endometriozisli hastalarda histerektomi spesimenleri incelendiğinde artmış sinir lifi dansitesi ve farklı tiplerde sinir lifleri saptanmıştır (38). Endometriozis kaynaklı ağrı hakkında inflamatuvar hücreler ve sitokinler, implant içine kanama, implantlarda nöronal irritasyon oluşması ana başlıklarını içeren bir

takım hipotezler öne sürülmüştür. Üriner ya da gastrointestinal sistem tutulumuyla ilgili dizüri, siklik pollaküri ve idrara sıkışma hissi ile kronik ya da siklik kabızlık, diyare, ağrılı dışkılama ve siklik hematokezya görülebilir. Nonsteroid anti-inflamatuar ajanlara veya oral kontraseptiflere yanıt vermeyen şiddetli dismenore çoğunlukla endometriozisle ilişkilendirilir. Ağrı, adet görme öncesinde progresyon gösterebileceği gibi kronik halde olup menstrual siklusun tümüne de yayılabilir. Ovaryen endometriozis, adezyon yaygınlığı, derin retroperiotenal hastalık ile birlikte ağrının şiddetinin ilişkili olduğu belirden çalışmalar mevcuttur (39).

Disparüni, koitus sırasında etkilenmiş uterosakral ligamentlerin gerilimiyle ve rektovajinal septum tutulumuyla ilişkili olabilir. Çoğu hastada disparüni koitarştan yıllar sonra ortaya çıkmaktadır. Ağrının şiddeti, hastalığın tutulumundan bağımsız gibi gözükmeğedir (7). Kronik pelvik ağrı, endometriozisle ilişkili en yaygın semptomdur. Kronik pelvik ağrı nedeniyle laparoskopi yapılan kadınların yaklaşık % 40-60'ında endometriozise rastlanmıştır (2). Nadiren ve tipik olarak perimenstrual dönemde endometrioma torsiyonu ya da rüptürü nedeniyle gelişen hemoperitoneum nedeniyle akut batın tablosuyla karşılaşabilir.

2.4.2. İnfertilite

Endometriozisin yarattığı adezyonlardan kaynaklanan fiziksel anatomik bozukluk oluşması halinde infertilite beklenilebilir. Ancak endometriozis ve infertilitesi olan hastaların çoğunda fallop tüpleri patenttir (40). Bozulmuş pelvik anatomi, oositin tubal tutulumunu ve transportasyonunu bozabilir. Endometriozisi olan infertil kadınlarda özellikle hastalığın evresi ilerledikçe over rezervinin azaldığı görülmüş, IVF uygulamalarında ise oosit ve embriyo kalitesinde düşüş ve implantasyon oranlarında azalma saptanmıştır (41). Ovulasyonun kendisi inflammatuar bir süreçtir ve bu süreçte reaktif oksijen türlerinin bir takım işlevleri olduğu, normal bir mekanizmada üretilen antioksidan ve redüktan enzimlerin gamet ve embryolara hasar verebilecek reaktif oksijen türleriyle etkileştiği düşünülmektedir. Muhtemeldir ki endometriozisli hastalarda bu etkileşim sağlıklı bir biçimde olamamaktadır (42). Artifisyel inseminasyon uygulanan endometriozisli hastalarda siklus başına düşen fekundite oranlarının azalmış olduğu görülmüştür (43). Endometrioziste sperm fonksiyonu da etkilenir. Makrofajların artmış spermatozoa fagositozu ve zona pellucidaya spermin bağlanmasının olumsuz olarak etkilendiği rapor edilmiştir (7).

2.4.3. Ekstrapelvik Endometriozis

Endometriozis ayrıca akciğerler, sinir lifleri, yara ya da cerrahi skarlar, abdomen duvarı, göğüs kafesi, ekstremiteler ve merkezi sinir sisteminde görülebilmektedir. Gastrointestinal sistemde rektovajinal septum ve rektosigmoid kolon tutulumu oldukça sıktır ve ağrı, distansiyon, diyare, konstipasyon ve rektal kanamaya neden olabilir. Üriner sistem tutulumu, disüri, pollaküri, urgency, suprapubik ağrı, mesane duvarı invazyonunda hematüri ve üreteral tutulumun geç döneminde hidronefroza neden olabilir. Akciğer ve göğüs duvarı tutulumu menstruasyonla ilişkili pnömotoraks, hemotoraks ve hemoptizi ile bulgu verebilir (44). Jinekolojik abdominal cerrahi sonrası operasyon skarlarında ve epizyotomi sonrası perinede siklik ağrı ve kanamaya neden olabilen abdominal duvar endometriozisi oluşabilir.

2.4.4. CA125 ve Diğer Serum Belirteçleri

CA 125'in serum konsantrasyonu endometriozisli kadınlarda sıklıkla yükselir. Ancak bu belirteç diğer pek çok pelvik hastalıkta da yüksek düzeylere ulaştığından endometriozis tanısında özgünlüğü kısıtlı olabilmektedir. Medikal ya da cerrahi tedavi sonrası normale dönmüş eleve düzeyinin saptanması olası nükslerin takibinde yararlı olabilmektedir (45). CA 125, fallop tüpleri, endometrium, endoserviks, plevra ve periton epitelinde saptanan antijenik rolü olan bir glikoproteindir. Artmış düzeylerinin hastalığın şiddetiyle örtüştüğü gözlemlenmiştir. Endometriozis tanısında CA 125'in belirleyiciliğini değerlendiren çalışmalarla yapılan bir meta-analizde testin duyarlılığı yalnızca % 28 iken özgüllüğü % 90 bulunmuştur. Bu haliyle bu test ileri evre endometrioziste daha iyi bir fikir verir durumdadır.

CA 19-9 ise endometriozis şiddeti ile pozitif örtüşen bir başka serum belirtecidir. Serum plesental protein 14'ün % 59 duyarlılığı saptanmıştır. Endometriozis varlığı ayırıcı tanısında 2 pg/mL'nin üzerindeki interlökin-6 serum düzeylerinin % 90 duyarlılık % 67 özgüllüğe sahip olduğu, öte yandan tümör nekroz faktörü alfa'nın periton sıvısındaki konsantrasyonunun 15 pg/mL'den yüksek olmasının % 100 duyarlılık ve % 89 özgüllüğe sahip olduğu görülmüştür. Araştırma amaçlı kullanılan kısıtlı tanısal güvenilirliği olan diğer birkaç serum belirteci hakkında da çalışmalar yürütülmektedir (7).

2.4.5. Radyolojik İnceleme

2.4.5.1. Ultrasonografi

Endometriozis tanısında en sık başvurulmuş görüntüleme yöntemi ultrasondur. Transvajinal ultrason (TVS), ovaryen endometrioma tanısını koymada ya da bu tanıyı dışlamada yararlı bir araçken, peritoneal endometrioziste herhangi bir tanısal değer taşımamaktadır (36). TVS, mesane ya da rektumu kapsayan hastalığın tanısında kısıtlı da olsa bir role sahip olabilir. Mesane ve karın duvarını kapsayan hastalıkta ise transabdominal teknik yararlı olabilir. Periton yüzeyindeki implantları saptamada ve endometriotik adezyonların tanısında ultrason yeterli olamamaktadır. Rektovajinal, rektal posterior pelvik endometriozis tutulumunda TVS ve transrektal ultrasonografi ve salin infüzyon sonografisi yararlı olabilmektedir (7). Ultrasonografik incelemede endometriomalar 20 mm çapa ulaştıklarında TVS'nin tanısal yeterliliği artmaktadır. Endometrioma tanısında TVS duyarlılığı % 92, özgüllüğü ise % 99'dur. TVS'de endometriomalar düşük ve diffüz düzeyde internal ekojeniteye sahip hiperekojen cidarlı kistik yapılar şeklinde gözlemlenirler. Bazen kalınlaşmış septasyonlar ve duvar cidarda hiperekojen nodüler odaklar saptanabilir. Renkli Doppler akım çalışmalarında perikistik, intrakistik olmayan, hilar bölgede belirgin akım saptanabilir (28). TVS'de endometrioma saptanan hastalarda semptomatik grupta asemptomatik grup kıyaslandığında kronik pelvik ağrı yakınması olan hastalarda lezyonun vaskülerizasyonunun arttığı ve pulsatilite endekslerinin daha düşük olduğu bulunmuştur (46).

2.4.5.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MRG'nin endometriozis tanısında noninvazif bir yöntem olarak kullanımı yaygınlık kazanmaktadır. Bu yolla küçük nodüllerin, plak tarzındaki implantların ve adezyonların görüntülenmesi sağlanabilir. Kontrast madde uygulandığında endometriomayı saran hipointens bir halka görülebilmektedir. Endometriotik lezyonlar T1 ağırlıklı serilerde hiperintens, T2 ağırlıklı serilerde hipointens olarak izlenir. Yağ bazlı MRG tekniği ile 4 mm den büyük endometriomaların tanısı konulabilmektedir. Nöronal invazyon tanınmasında ve batın duvarı lezyonlarının tespitinde de kullanılabilir (28, 7). Histopatolojik olarak gösterilmiş endometriotik lezyonların tanısında MRG'nin duyarlılığı % 61-71 iken özgüllüğü % 60-98 olarak raporlanmıştır (47). Derin infiltrasyon gösteren endometriozise dair klinik bulgular mevcutsa üreteral mesane, bağırsak tutulumunun incelenmesinde de Kontrastlı MRG ve MRG ürografi yöntemleri kullanılabilir.

2.4.6. Tanısal Laparoskopi

Endometriozis tanısında altın standart, tanısal laparoskopidir. Mümkünse laparoskopi sırasında lezyonlar örneklenerek tanı histopatolojik olarak doğrulanmalıdır. Nedeni bilinmeyen ve ampirik semptomatik tedavilere yanıtız hastalarda laparoskopik inceleme yapılmalıdır. Mavi, siyah veya barut yanığı rengine sahip, beyaz renkli ya da peritoneal yüzeylerde yassı şeffaf blebler, peritoneal yüzeyde defektler, kırmızı renkli peteşial lezyonlar, sütlü kahve rengi peritoneal diskolorasyonlar, çikolata renkli endometriomalar saptanabilir. Lezyonlar yüzeyel ya da periton ile pelvik organları derin biçimde invaze etmiş şekilde gözlemlenebilir. Bu bulgular ışığında sübjektif olarak endometriozis tanısı konulabilmektedir. Ancak bulgularla ağrı semptomlarının zayıf bir korelasyonu bulunmakla birlikte özellikle infertiliteye yaklaşımda ve prognoz belirlenmesinde oldukça yararlı bir yöntemdir (36). Mavi siyah barut yanığı şeklindeki lezyonlar menstrual debris hemosiderin depozitlerinden kaynaklanır ve ileri evre hastalıkla ilişkilidir, bu lezyonlardan alınan spesimenlerde histopatolojik olarak % 76-93 endometriozis saptanmaktadır (48). Overde kistik yassı duvarlı çikolataya benzer yoğun kıvamda kahverengi kistler (endometrioma) saptanabilir. Pek çoğı uniloküle olsa da 3 cm'den büyük çapta olanlar sıklıkla multiloküle olabilmektedir. Derin infiltrasyon gösteren endometriozis yalancı bir minimal hastalık izlenimi verebilir. Bu da hastalığın şiddetinin olduğundan daha düşük olarak değerlendirilmesine neden olabilir. Laparoskopinin menstrual siklusa göre spesifik zamanlaması ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Ancak hormon tedavisi alan ya da hormon tedavisi sonrası ilk 3 ay içerisinde olan hastalarda tanının atlanabileceğı göz önünde bulundurulmalıdır. Doğru cerrahi yaklaşım, operasyon notuna tüm lezyon ve adezyonların tipinin, yerleşiminin ve uzanımının tüm ayrıntılarını belirtmektir; ideal uygulama ise bu bulguları video ya da DVD ile kaydetmektir (36).

2.5. PATOLOJİK İNCELEME

Histopatolojik olarak endometriozis tanısı konulabilmesi için uterin kavite dışında hem stroma hem de glandüler elemanları içeren endometrial doku saptanması gereklidir. Pozitif histoloji bulguları endometriozis tanısını doğrularken negatif histolojik bulgular tanıyı ekarte ettirmez. Yalnızca peritona sınırlı hastalık varlığında histolojik incelemenin gerekliliğı tartışmalı olsa da lezyonlardan en az birinden örnekleme yapılması önerilmektedir. 3 cm çapından büyük ovaryen endometrioma vakalarında ve derin infiltrasyon varlığında nadiren de karşılaşılabilecek maligniteyi dışlamak amacıyla histolojik

inceleme için örnekleme yapılmalıdır (36). Lezyonlardan yeterli miktarda örnekleme yapılması ve örneklerden sık kesitler alınması histopatolojik incelemenin klinik yararlılığını artırır. Ötopik ve ektopik endometrial stromal doku sıklıkla benzer görünüm arzeder. Ektopik implantlarda ise irregüler görünümde morfoloji ve büyüklükte glandüler yapılar gözlemlenir. Hemosiderin yüklü makrofajlar ve fibromüsküler metaplaziye sıklıkla rastlanır (7). Yaşlanmış lezyonlarda fibrozis saptanabilir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde glandüler tabakanın yerini reaktif bağ doku elemanlarının alabildiği görülmüştür. Endometriomaların yaklaşık % 0.7-1'i malign transformasyon görülebilir. Ovaryen endometrioma olgularının % 3-6'sında atipik glandüler değişiklikler gözlemlenmiştir. Bunların % 69'unu endometrioid adenokarsinomlar teşkil etmektedir. 10 cm'nin üzerinde ve hızla büyüyen endometriomalar olası malign odaklar açısından dikkatli bir histopatolojik incelemeye tabi tutulmalıdır (22).

2.6. SINIFLAMA SİSTEMİ

Endometriozis tanısında altın standart olan laparoskopik cerrahide hastalığın yayılımının değerlendirilmesi bir hayli sübjektiftir. Objektif ve standardize bir değerlendirme yapılabilmesi için bir takım sınıflandırma sistemleri ortaya konmuştur. 1979'da , bugün de halen en yaygın olarak kullanılan, ve 1985 ile 1996'da yeniden gözden geçirilen bir klasifikasyon sistemi, Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (ASRM) tarafından ortaya konmuştur (49). Bu evreleme sistemine göre, peritonda, overde, fallop tüpünde tek ya da çift taraflı endometriotik implantların veya adezyonların varlığı değerlendirilmekte; peritoneal implantların derinliği ve büyüklüğü, adnekslerdeki adezyonların yaygınlığı ve kalınlığı ile Douglas boşluğunun kısmi ya da tam obliterasyonu skorlanmakta ve elde edilen toplam skor sonucu hastalık 1'den 4'e minimal, hafif, orta ya da şiddetli olarak sınıflandırılmaktadır. (Tablo 1) 1996'da revize edilen sınıflama sisteminde yüzeyel implantların kırmızı beyaz ya da siyah görünümüne göre yüzdelik dilimler halinde not edilmesi gerekliliğini sağlamıştır. Bu da hastalığın prognozu ve implantların morfolojik özellikleri arasındaki ilişkiyi gösterir çalışmaların sonuçlarından kaynaklanmaktadır (2). Yapılan çalışmalarda evreleme sistemi ile ağrı ya da infertilite semptomları ile anlamlı korelasyonunun olmadığını göstermiştir (50). Esas olarak revize ASRM sınıflandırma sistemi doğrudan infertil popülasyonla, infertilite tedavisinin başarısını öngörmeye yöneliktir. İnfertilite tedavisi ve buna ek olarak muhtemel bir yardımcı üreme tekniğinin sonucunda gebelik elde etme olasılığını öngörebilmek öncelikli amaçlardan biri olmuştur.

PERİTON	ENDOMETRİOZİS		< 1 cm	1 - 3 cm	> 3 cm
	Yüzeyel		1	2	4
	Derin		2	4	6
OVER	SAĞ	Yüzeyel	1	2	4
		Derin	4	16	20
	SOL	Yüzeyel	1	2	4
		Derin	4	16	20
POSTERİOR <i>CUL DE SAC</i> OBLİTERASYONU		PARSİYEL		KOMPLET	
		4		40	
OVER	ADEZYON		< 1/3'ü kaplı	1/3 - 2/3'ü kaplı	> 2/3'ü kaplı
	SAĞ	İnce	1	2	4
	SOL	Dens	4	8	16
	SAĞ	İnce	1	2	4
	SOL	Dens	4	8	16
TUBA (*)	SAĞ	İnce	1	2	4
	SOL	Dens	4	8	16
	SAĞ	İnce	1	2	4
	SOL	Dens	4	8	16

(*) Fallop tüpünün fimbrial ucu tamamen örtülü ise **16** puan verilmelidir.

Tablo 1. ASRM (American Society for Reproductive Medicine) endometriozis sınıflaması

Toplam skora göre endometriozis evresi;

Evre 1 (Minimal) :	1-5 puan
Evre 2 (Hafif) :	6-15 puan
Evre 3 (Orta) :	16-40 puan
Evre 4 (Şiddetli) :	> 40 puan

2.7. ENDOMETRİOZİS TEDAVİSİ

Endometriozis tedavisi hastanın spesifik semptomları, semptomların şiddeti, endometriotik lezyonların lokalizasyonu, tedavinin hedefleri, hastanın yaşı, gelecekteki fertilitiyi koruma arzusuna dayanmalıdır. Endometriozis tedavisinde doğru tanı konması, evreleme ve hastanın yakınmalarının yalnızca endometriozis kaynaklı olup olmadığının belirlenebilmesi için cerrahi inspeksiyon gereklidir (16, 7). Medikal ya da cerrahi tedavi yöntemlerine karşın endometriozisin yılda % 5 ila 10 rekürrens oranına sahip olduğu ve hastaların yaklaşık yarısında zaman içinde hastalığın tekrarlayabildiği unutulmamalıdır. Uygulanan tedavilerle farklı davranış şekilleri sergileyen ve tedavi öncesi ile sonrası arasında bir kıyaslama yapabilmeyi güçleştiren endometriotik odakların gelişimlerinin baskılandığı hallerde dahi implantlarda atrofinin mutlaka sağlanılamayacağı bilinmelidir.

2.7.1. Gözlem

Asemptomatik hastalarda ağrı yakınması hasta tarafından hafif olarak tarifleniyorsa minimal ya da orta evrede endometriozisi olan infertil kadınlarda gözlem tedavisi uygun gözükmemektedir. Endometriozisin çoğunlukla progresif bir hastalık olduğuna inanılsa da asemptomatik bir hastayı tedavi etmenin semptomları önlediği ya da ertelediğine ilişkin herhangi bir kanıt bulunmamaktadır (16). Çoğu yayında minimal ya da orta evrede endometriozisi olan infertil kadınlarda gözlemin medikal ya da cerrahi tedaviler kadar başarılı olduğu görülmüştür. Laparoskopi ile minimal ya da orta derecede endometriozis tanısı alan hastalarda bir yıl sonra yapılan ikinci bakış laparoskopisinde hastaların % 29'unda hastalığın gerilediği % 42'sinde değişiklik göstermediği % 29'unda ise ilerlemiş olduğu saptanmıştır. İnfertilitede ise izlem yöntemi cerrahi tedavi ile karşılaştırıldığında daha düşük gebelik oranları saptanmıştır. Bu çalışmalar minimal ile orta derecede endometriozisi olan hastalarla sınırlıdır ve izlem yönteminin ciddi endometriozis üzerindeki etkilerini araştıran iyi tasarlanmış bir çalışma yoktur (2).

2.7.2. Medikal Tedavi

Medikal tedavide amaçlanan ağrı yakınmasının tedavi edilmesi, ektopik endometriotik dokunun siklik uyarıyla kanamasının önüne geçilmesidir. Bu tedavi yaklaşımı yakın bir zamanda gebelik istemi olmayan hastalarda uygun bir yoldur. Çoğu medikal tedavi yöntemi

yalancı bir gebelik veya menopoz oluşturarak geçici bir süreliğine amenore oluşturur. Bu şekilde hastanın dismenore yakınmasının önüne geçilmiş olur. Medikal tedavi sonrası hastalıkta nüksler görülebileceği, tekrarlayan medikal tedavi gereksiniminin doğabileceğinin farkında olunmalıdır. Medikal tedavi yaklaşımları non-steroid anti inflamatuvar ilaçlarla (NSAİİ) ağrı yakınmasının kontrolü anovulasyon ve östrojen sekresyonunun inhibisyonu doğrudan, endometriotik odaklarla etkileşim ve immün modülasyon olarak 4 ana grupta toplanabilir (51).

2.7.2.1. Analjezikler

Ektopik endometriotik odaklarda oluşan inflamatuvar mekanizmadaki prostaglandin sentezi nedeniyle ağrı yakınmasının oluştuğu düşünülmektedir. Bu amaçla prostaglandin sentezini inhibe eden siklooksijenaz izoenzim 1 ve 2'yi inhibe eden non-steroid, dismenore ve hafif pelvik ağrısı olan hastalarda % 72 oranında analjezik etkinliğe sahiptir (52). Hayvan modellerinde NSAİİ tedavisi ile hastalıkta regresyon gösterilse de etkinlikleri halen tartışmalıdır. Bu ajanların dispepsi, epigastrik ağrı, gastroözofageal reflü, bulantı, gastrointestinal kanama gibi yan etkileri olabileceği ve uzun dönem kullanımında kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı göz önünde bulundurulmalıdır (7). Endometriozis tedavisinde sıklıkla kullanılan NSAİİ ilaçlar naproksen, ibuprofen, ketoprofen ve mefenamik asittir. Yakın zamanlı bir Cochrane gözden geçirmesinde NSAİİ ve placebo kıyaslandığında NSAİİ'nin endometriozis kökenli ağrı tedavisinde etkinliği ile ilgili yeterli kanıt olmadığı belirtilmiştir (10).

2.7.2.2. Kombine Oral Kontraseptifler (KOK)

Endometriozis tedavisinde hem kontinu hem de siklik rejimler kullanılabilir. Ovulasyonu inhibe ettiğinden dolayı gebe kalmayı isteyen hastalarda kullanılmamalıdır. Hem ötopik hem de ektopik endometriumda gebeliğe benzer bir durum oluşturarak atrofiye neden olur. Menstruasyon süresini kısaltarak dismenore yakınmasının tedavisinde faydalı olur. Ayrıca menstruasyon sayısını da azaltır. Ancak kırılma kanamaları ve ara kanamalara neden olabilir. Çoğunlukla monofazik KOK'lar her iki rejimde 6-12 ay kullanılmaktadır. Kontinu kullanımın dismenoreyi azaltmada ve hastalığın progresyonunu geciktirmede etkinliği gösterilmiştir (53). Düşük dozdaki KOK'ların 20 mcg etinil östradiol içeren tedavide geleneksel dozlardaki KOK'lara üstünlüğü kanıtlanmamıştır ve daha yüksek sıklıkta ara kanama görülmüştür (7). Yapılan çalışmalarda tedavi etkinliği açısından GnRH

karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Ancak GnRH agonistlerinin disparüni yakınmasında daha iyi sonuçlar verdiği gözlemlenmiştir.

2.7.2.3. Progestinler

Progestinler endometriotik doku büyümesini erken dönemde desidualizasyon ve sonrasında atrofi oluşturarak engellerler. Bu etki endometriumdaki östrojen reseptörleri üzerine direkt süpresif etkilerinden kaynaklanmaktadır. Hipofiz bezi gonadotropin sekresyonu ve ovaryen hormon üretimini engellerler. Bunun dışında bir diğer etkisi de moleküler düzeyde ektopik endometriumun implantasyon ve büyümesinde önemli olan metalloproteinaz ve enzimleri inhibe etmektedir (28). Bu sayede düşük bir östrojen ortamı sağlanarak endometriotik implantların büyümesi engellenir. Progesteronun yüksek düzeyleri endometriotik implantlarda östrojen reseptörlerinin azalmasını sağlar. Progestinler oral yoldan alınabileceği gibi intramüsküler depo formlarda ya da rahim içi araçlarla kullanılabilir. Endometriozis tedavisinde en sık kullanılan progestin olan medroksiprogesteron asetat (MPA) günde 20-100 mg oral olarak alınabileceği gibi, 100-150 mg aylık veya üç aylık intramüsküler enjeksiyon ile depo formunda da kullanılabilir. Progestinler ayrıca gebeliği de engeller. Günlük oral yoldan 2-10 mg noretindron asetat da (NETA) endometriozis üzerinde etkindir. NETA tedavisi ile 6 ila 12 aylık süreçte dismenorenin % 92, kronik pelvik ağrının % 89 oranında azaldığı, % 58 oranında ise ara kanama olduğu belirtilmiştir (54). MPA, ilk uygulamalarda düzensiz vajinal kanamaya neden olabilirken takip eden uygulamalarda amenore oluşturur. Azalmış kemik dansitesi ve osteoporoz gibi uzun vadeli riskleri nedeniyle 2 yıldan fazla kullanılması önerilmemektedir. Endometriozis tedavisinde rahim içi araç (RİA) kullanılması nispeten yeni bir tedavi yoludur. Levonorgestrel (LNG) kontrasepsiyon sağladığı gibi, lokal bir hipoöstrojenik ortam sağlar. Endometriumda yarattığı atrofi ile peritoneal kaviteye endometriotik hücre reflüsünü azaltır. Dismenore yakınmasını ve rektovajinal endometriozise bağlı ağrıyı azalttığı gösterilmiştir.

2.7.2.4. Selektif Progesteron Reseptör Modülatörleri (SPRM)

SPRM progesteron reseptörlerinin parsiyel agonist-antagonist etkinliği mevcuttur ve bu haliyle hem progesteron hem de antiprogesteron etkinliği mevcuttur. Bu ajanlardan en bilineni asoprisinildir. Başlıca avantajı düşük östrojenik ortamın neden olduğu yan etkilere sahip olmadan endometriumda atrofi ve amenoreye neden olmalarıdır. Endometriozise bağlı ağrıyı ve dismenore yakınmasını azaltmaktadır (55). Mifepriston, progesteron reseptörlerine bağlanarak endometrial hücrelerde apoptosise neden olan bir antiprogestagen ajandır. 200

mg'ın üzerindeki dozlarda adrenal glandda glukokortikoid üretimini baskılayarak yan etkileri ortaya çıkabilir (56). 50 mg gün dozunda 6 aylık kullanımıyla endometriozis kaynaklı ağrıyı anlamlı biçimde azaltır ve endometriotik implantlarda regresyona neden olur (57).

2.7.2.5. Danazol

Danazol bir 17- α -etinil testosteron türevidir. Hipotalamik-pituiter-ovaryen aksı baskılayarak serum androjen konsantrasyonlarını artırıp, östrojen seviyelerini düşürür. Ovaryen siklik aktiviteyi bozar ve amenore oluşturur. Bu da endometriotik implantlarda atrofi oluşturarak endometriozisle ilişkili ağrı semptomlarının oluşmasını engeller. Günde 3 kez oral yoldan 200 mg danazolün 6 aylık bir tedaviyi takiben endometriozise bağlı ağrı yakınmasını azalttığı ve implantları baskıladığı gösterilmiştir (2). RİA ve vajinal yolla da kullanılabilir. Sistemik kullanımında hirsutizm, geri dönüşümsüz olarak seste kalınlaşma, akne, kilo alımı, bulantı, vajinal atrofi, sıcak basması, serum LDL ve total kolesterol artışı, HDL azalması gibi yan etkileri nedeniyle oral kullanım eskisi kadar çekici gözükmemektedir (58).

2.7.2.6. Gestrinone (Etilnorgestrienon; R2323)

Gestrinone bir 19-norsteroid türevidir. İlk olarak haftada bir kullanılan bir oral kontraseptif olarak düşünülmüştür. Progesteron reseptörlerinde hem agonist hem antagonist etkileri mevcuttur. Androjen reseptörlerine agonist etkisi mevcuttur ve foliküler gelişim ile östradiol üretimini engeller. Danazol gibi amenori ve endometrial atrofiye neden olur. Haftada 2.5-10 mg dozunda günlere bölünerek ya da haftada 3 kez oral yoldan kullanılır. Etkinliği GnRH analoglarına benzerdir ve kemik yoğunluğu üzerinde olumsuz etkisi bulunmaz. LDL artışı, HDL azalması, kilo alımı, hirsutizm, sebore ve akne başlıca yan etkileridir (59).

2.7.2.7. GnRH Agonistleri

GnRH agonistlerinin etki mekanizması hipofiz bezinde LH ve FSH aktivasyonunu sağlamaktır. Bunun sonucunda overler uyarılarak östrojen sekresyonu artmaktadır. Bu başlangıç etkisine “flare etki” denir. Bu süreci pituiter desensitizasyon ve reseptörlerin downregülasyonu izler. Böylece LH ve FSH sekresyonu baskılanır. Bu da ovaryen işlevleri baskılar. GnRH agonistleri sıklıkla amenoreye neden olurlar. İntranazal, günlük enjeksiyon ve daha sık kullanılan şekliyle aylık ya da 3 aylık depo enjeksiyonlarla kullanılabilir ve diğer medikasyonlardan daha yüksek bir maliyete sahiptir. Klinik kullanımdaki GnRH agonistleri leuprolid, buserelin, goserelin, nafarelin, histrelin, deslorelin, triptotelindir. GnRH

uygulamaları bir tür medikal menopoz yaratır ve menopozal yan etkileri kullanımlarını kısıtlar. Hastalarda sıcak basmaları, uykusuzluk, vajinal kuruluk, azalmış cinsel istek gibi yan etkiler ortaya çıkabilir. Bu yan etkileri azaltmak amacıyla “add-back terapi” olarak adlandırılan progesteron ya da östrojen/progesteron terapisi tedaviye eklenebilir. Ancak FDA onaylı yegane add-back terapi ajanı noretindon asetattır (60). Add-back terapi, GnRH agonistlerinin tedavi etkinliğini etkilemeden yan etkilerini azaltmaktadır. Sıklıkla 6 aylık tedavi önerilmekte ve tedavinin daha da uzatılacağı durumlarda add-back terapi ve kalsiyum supplementasyonu tedaviye eklenir. GnRH analoglarından nazal yoldan nafarelin 400-800 mg günlük subkutanöz olarak, goserelin 3,6 mg aylık ve intramüsküler olarak leuprolid 3,75 mg aylık dozlarda kullanılır. Tedavinin 12 aydan uzun verildiği durumlarda ilacın güvenlik ve etkinliği ile ilgili bilgi mevcut değildir. Menstrual kanama tipik olarak intramüsküler leuprolid tedavisi kesildikten sonra 60-90 gün içinde geri döner (28). Ağrıyı azaltmada GnRH agonist tedavisinin 3 aylık sürede kullanılmasıyla 6 aylık tedavide kullanılmasının etkinliklerinin benzer olduğu görülmüştür. Östrojen ve progestagen kombinasyonu ile yapılan bir add-back terapi eklenerek 2 yıla uzanan tedavilerde güvenli bir şekilde ağrı yakınmasının rahatlaması sağlandığı ve kemik yoğunluğunun korunmuş olduğu görülmüştür (36). Endometriozis cerrahisi sonrası 6 aylık GnRH agonisti tedavisi endometriozis ilişkili ağrıyı azaltmada ve hastalığın nüksünü engellemede 12 ila 24 ay etkinliği gözlemlenmiştir.

2.7.3. Deneysel Tedaviler

2.7.3.1. Aromataz İnhibitörleri

Aromataz inhibitörleri östrojen biosentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan aromataz p-450 enziminin aktivitesini baskılar. Tamoksifene dirençli östrojen reseptörü pozitif post menopozal meme kanseri olgularında sıklıkla kullanılan bir ilaçtır. Endometriozisli kadınlarda sitokrom p-450 aromataz enziminin artmış ekspresyonu görülmüştür. Yeni jenerasyon aromataz inhibitörleri olan anastrozol ve letrozol bu amaçla sıklıkla kullanılmaktadır. Aromataz inhibitörlerinin başlangıçtaki etkileri lokal ve sistemik östrojen düzeylerini düşürüp FSH ve LH da bir artışa neden olmaktadır. Artan FSH ve LH overleri uyararak matür folikül sayısında artışa neden olur. Bu yönüyle aromataz inhibitörleri endometriozisle ilişkili ağrı tedavisinde kullanılabileceği gibi ovulasyon indüksiyonu ve IVF protokollerinde de kullanılabilmektedir. Anastrozol günde 1 mg ve letrozol günde 2,5 mg şeklinde kullanılır. 6 aylık anastrozol kullanımı endometriozise bağlı ağrı skorunu anlamlı bir şekilde azaltmıştır.

Oral kontraseptif kombine edilerek 6 aylık kullanımda lokal dokularda östrojen azalmasına bağlı olarak gelişebilecek kemik mineral yoğunluğunda azalmaya neden olmadığı görülmüştür. GnRH analoglarına ek olarak kullanıldıklarında tek başına GnRH analogu kullanımından daha iyi bir şekilde ağrı semptomlarını azalttığı gösterilmiştir (10).

2.7.3.2. İmmünomodülatör Ajanlar

Bu sınıftaki medikasyonlar hastalığa karşı inflamatuvar yanıtı düzenlediği düşünülen güncel bir yaklaşımdır. Esas işlevlerini ektopik endometrial hücrelerin peritona implantasyonunu ve bu sayede büyümelerini engelleyerek gösterdikleri düşünülmektedir. Bu medikasyonlarla ilgili insan çalışmaları kısıtlı olsa da kemirgen modellerindeki çalışmalar umut vericidir. Loksoribin, interferon alfa 2 β , TNF- α inhibitörleri, pentoksifilin ve interlökin-12 endometrizis tedavisinde kullanılan başlıca immünomodülatör ajanlardır.

Pentoksifilin immün hücrelerden proteolitik enzim ve radikal oksijen türlerinin sekresyonunu baskılar, sitokinlerin inflamatuvar aktivitesini azaltır. Günlük 400-1200 mg kullanılmaktadır. Bu etkileriyle endometriotik implantların regresyonunu sağlar. Ancak fertilitiyi artırıcı etkisi gözlemlenmemiştir (64). Endometrioziste NK hücrelerinin peritoneal sıvıda ve periferik dolaşımda sitotoksitesinde azalma sağlanmıştır.

Loksoribinin NK hücre aktivitesini uyardığı ve endometrial hücrelerin ektopik implantasyonunu önlediği düşünülmektedir. Hayvan çalışmalarında hastalığın yayılımını anlamlı biçimde regrese ettiği gösterilmiştir (26).

IFN alfa 2 β , subkutan enjeksiyonlar ve cerrahi sırasında intraperitoneal uygulanması şeklinde kullanılır. Hayvan modellerinde ve doku kültürlerinde endometriozisi azalttığı gösterilse de cerrahi sonrası nüks riskini arttırdığı saptanmıştır (65).

Bir TNF- α inhibitörü olan etanercept romatolojik ve otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılan makrofajlardan TNF- α salınımını azaltan bir immünomodülatör ilaçtır. Hayvan çalışmalarında ektopik endometriotik dokunun implantasyonunu azalttığı gösterilse de insan çalışmalarında infertilite yakınmasını ve laparoskopik bulguları düzeltmediği görülmüştür (10). Allerjik reaksiyonlar, uygulama yeri reaksiyonları, solunum sistemi enfeksiyonları ve baş ağrısı gibi yan etkileri nedeniyle tedaviye uyum son derece düşüktür (66). Benzer etkinliği olan infliksimab ve leflunomidin endometriozis tedavisinde etkinliğine dair yeterli çalışma bulunmamaktadır.

2.7.3.3. Matriks Metalloproteinaz (MMP) İnhibitörleri

MMP'ler endometriozis patolojisinde tanımlanmış ve endometriotik dokunun peritoneal yüzeylere ilk implantasyonu sırasında etkili proteinazlardır. Günümüzde bu proteine karşı inhibitör maddenin fareler üzerinde kullanıldığı tek çalışmada deneysel adenomiyozis oluşması engellenmiştir (28).

2.7.3.4. Anjiyogenez İnhibitörleri

Endometriotik hücrelerin ektopik dokulara invazyonu ve implantasyonunda vaskülarizasyon önemli bir faktördür. Endometriozisli kadınlarda anjiyojenik faktörlerin miktarının ve etkinliğinin arttığı görülmüştür (67). Pek çok anjiyogenetik büyüme faktörü içinde endometriozisle ilgili en çok çalışma yapılmış olanı vasküler endotelial büyüme faktörüdür (VEGF). Endometriotik implantlarda artmış VEGF ekspresyonu gözlemlenmiştir ve periton sıvısında VEGF konantrasyonu ile hastalığın şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. Hayvan çalışmalarında TNP 470, endostatin, rapamisin gibi VEGF inhibitörü ve anjiyostatik ajanların endometriotik lezyon progresyonundaki azaltıcı etkilerini kanıtlar nitelikte çalışmalar mevcuttur (68).

2.7.4. Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi gebe kalmak istemi olan ve medikal tedavi ile semptomlarında düzelme olmayan olgularda başvurulabilecek bir tedavi yöntemidir. Endometriotik implantların eksizyonu ya da ablasyonu semptomları azaltmada % 50-80 oranında başarılıdır. Cerrahide amaçlanan endometriotik dokuların eksize edilmesi ya da yok edilmesidir, adezyonların ortadan kaldırılmasıdır ve pelvik anatomisinin restorasyonudur. Cerrahi tedavi laparotomi ile yapılabileceği gibi daha az morbidite ve hastane yatış süresine neden olan ve maliyet yararlılığı sağlayan, ayrıca diagnostik girişim esnasında da operatif girişimde bulunabilecek laparoskopi ile de yapılabilir. Cerrahi tekniklerin birbirlerine üstünlükleri saptanmamıştır. Farklı evredeki lezyonlar bir arada olabileceğinden dolayı cerrahi olarak tüm lezyonlar gözlenip tedavi edilemeyebilir. Etkinliği tartışmalı olsa da nüks eden hastalıkta, ağır dismenorede ve diğer tedavilere yanıtız olgularda ağrı yakınmasının tedavisinde presakral nörektomi uygulanabilir (16). Endometriozis ilişkili infertilitesi olan hastalarda laparoskopik cerrahi sonrası 2 yıllık süreçte % 65 gebelik oranı elde edilmektedir. Laparoskopik cerrahi sonrası 2 yılı takiben hastaların % 40 ila % 60'ında rekürans görülmekte ve hastaların % 1 ila

% 6'sında cerrahi komplikasyonlar gelişmektedir. Çocuk doğurma isteği bulunmayan, şiddetli ve katlanılmaz ağrı yakınması bulunan, medikal tedavinin olası yan etkilerini tolere edemeyen hastalarda histerektomi, ooforektomi ve ek olarak geride kalan adezyon ve implantların eksizyonunu kapsayan definitif cerrahi uygulanabilir. Ooforektomi nüks oranlarını % 62'den % 10'a, tekrarlayan operasyon gereksinimini ise % 31'den % 4'e düşürür. Bileteral ooforektomi sonrası hastanın beklenen menopoza yaşına kadar östrojen terapisi gereklidir ve bu add-back tedavinin nüks oranlarını arttırmadığı görülmüştür. Histerektomi ve bileteral ooforektomi yapılmasına karşın endometriozisin % 5-15 oranında nüks edebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (69). İnfertilite yakınması olan orta-şiddetli endometriozisin cerrahi eksizyonunun gebelik oranlarını arttırdığına dair herhangi bir randomize kontrollü çalışma ya da meta-analiz bulunmamaktadır. 4 cm'den büyük çapı olan endometriomalarda laparoskopik kistektomi kist drenajı ve koagülasyona göre fertilitiyi daha olumlu etkilemektedir. Cerrahi sonrası danazol ya da bir GnRH agonisti ile tedavinin izlem yaklaşımına göre fertilitiyeye katkıda bulunan bir etkinliği saptanamamıştır (36).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde 13 Nisan 2011 - 27 Mayıs 2011 tarihleri arasında yürütüldü. Çalışma öncesinde Ondokuzmayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan izin alındı. Çalışmada aynı merkezden temin edilen, toplam 40 adet Wistar-Albino soyundan, erişkin, ortalama 250 gram (232 - 268 gram aralığında) ağırlığında dişi ratlar kullanıldı. Yaşam ortamı Ondokuzmayıs Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi Laboratuvarında 21 ± 2 °C sıcaklıkta, ortam nemliliği % 60 ± 5 oranında, gün ışığı 12'şer saat gece ve gündüz olacak şekilde düzenlendi. Ratların tümüne altı hafta boyunca aynı türde, standart yem verilip, ortam koşullarının uygunluğu her gün kontrol edildi. Araştırmada ilk olarak ratların tümüne endometrial dokunun implantasyonu yapıldı. Ardından ratlar, rastgele sayılar yöntemi kullanılarak, eşit sayıda, onarlı dört gruba bölündü. Bir gruptaki on rat kontrol grubu olarak alınıp, bu gruptaki ratlara altı hafta boyunca oral gavaj yoluyla günlük 1 cc distile su verildi. Diğer üç gruptaki ratlar ise denek grubu olarak alındı ve bu gruptaki ratlara altı hafta boyunca oral gavaj yoluyla sırasıyla günlük 2mg/kg, 5mg/kg, 10mg/kg dozunda askorbik asit - C vitamini verildi. Ratlar ortalama yaklaşık 250 gram ağırlığında olduğu için bu gruplara günlük olarak 1 cc içinde sırasıyla 0,5 mg, 1,25 mg, 2,5 mg etkin C vitamini maddesini içeren Redoxon® efervesan tablet oral gavaj yoluyla verilmiş oldu. Adı geçen efervesan granül 400 cc distile suda çözüldükten sonra (1 cc solüsyon 2,5 mg etken madde içerecek şekilde), karışım tahta bir abeslangla iyice karıştırılıp çalkalanarak homojen ve bir distile su-askorbik asit solüsyonu elde edilmesi sağlanmış oldu. Oral gavaj yoluyla uygulama yapan teknisyene hangi gruptaki rata ne verdiği konusunda bilgi verilmedi. Altı haftalık uygulamanın ardından, iki gün içinde ratlara ikinci laparotomi yapıldı, tüm ratlarda implantasyon yerinde vaskülarize endometriotik kist olduğu gözlemlendi ve endometriotik kistlerin boyutları mikrometre ile ölçülüp total olarak eksize edildi, kistlerin ağırlığı hassas teraziyle ölçüldü. İlgili odaklardan alınan spesimenler histopatolojik açıdan değerlendirildi.

3.1. CERRAHİ İŞLEMLER

3.1.1. Birinci Laparotomi :

Operasyonların tümü steril şartlar altında gerçekleştirildi. Ratlara 5mg/kg dozunda intraperitoneal Ksilazin ve 40 mg/kg dozunda intraperitoneal Ketamin uygulanarak genel anestezi uygulandı. Ratlar, üst ve alt ekstremitelerinden metal zemine flasterle tespit edildiler;

batındaki tüyleri tıraşlandı ve insizyon bölgesi ile çevresi povidon iyodür ile temizlenip operasyona hazırlandılar ve cerrahi saha steril örtülerle kapatıldı.

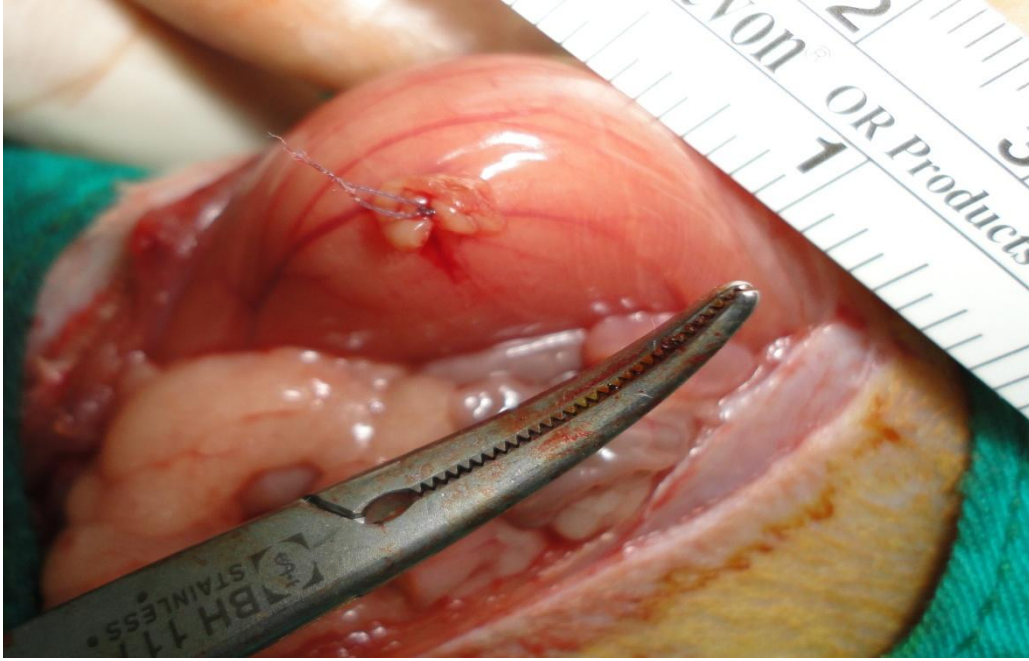
Ratlara laparotomi, symphysis pubis'in yaklaşık olarak 0,5 cm üstünden, yaklaşık 3 cm uzunluktaki bir insizyonla gerçekleştirildi. Uterus ve overler eksplore edildi. Sağ uterin horn distalinden yaklaşık 1 cm'lik kısmı besleyen damarlar ve uterus alt ucu 3/0 ipek sütürle bağlandı ve hemostaz sağlandı. Uterus sağ kornusunun 1 cm'lik bir kısım eksize edildi. Çıkarılan bu silindirik biçimdeki kısım mezosu boyunca longitudinal olarak mikromakas kullanılarak açıldı ve özel silindirik kesici ile 4 mm çapında ve 1 mm kalınlıkta olan boyutlardaki endometrial doku parçası çıkartılarak, implantasyon için hazırlanmış oldu. Bu parça sağ pelvisteki parietal periton yüzeyine, endometrial yüzeyi parietal periton yüzeyine bakacak şekilde 6/0 Vicryl (Polyglactin 910-Ethicon Ltd. ABD) kullanılarak tek sütürle implante edildi. İmplantasyon işlemi sonrasında yeniden kanama kontrolü yapıldı. Periton, kaslar, fascia ve cilt 3/0 ipek sütürle tek kat halinde, devamlı sütüre edilip kapatıldı. İşlemlerin ardından ratlar, beş ratın bulunduğu kafeslere alındı, bütün grupların beslenmesi standart olarak aynı biçimde yapıldı. Birinci laparotomiden bir gün sonra, ratlar rastgele sayılar tablosu kullanılarak onarlı dört eşit gruba ayrıldı.

Kontrol grubu (K grubu): Kontrol grubunu oluşturan bu gruptaki ratlara altı hafta boyunca oral gavaj yoluyla günlük olarak 1 cc distile su verildi.

Denek grubu 1 (D1 grubu): Bu gruptaki ratlara altı hafta boyunca günde bir kez oral gavaj yoluyla 0,2 cc'lik solüsyon, 0,8 cc distile su ile 1 cc'ye tamamlanarak, toplamda 0,5 mg askorbik asit verildi.

Denek grubu 2 (D2 grubu): Bu gruptaki ratlara altı hafta boyunca günde bir kez oral gavaj yoluyla 0,5 cc'lik solüsyon, 0,5 cc distile su ile 1 cc'ye tamamlanarak, toplamda 1,25 mg askorbik asit verildi.

Denek grubu 3 (D3 grubu): Bu gruptaki ratlara altı hafta boyunca günde bir kez oral gavaj yoluyla 1 cc'lik solüsyonda, toplamda 2,5 mg askorbik asit verildi.



Fotoğraf 1. Birinci laparotomi. Endometriotik implantların oluşturulması

3.1.1. İkinci Laparotomi :

Altı haftalık uygulamanın ardından yapılan ikinci laparotomide, yapılan gözlemde, çalışma gruplarındaki bütün ratlardaki implantların vaskülarize kistik yapılara dönüştüğü gözlemlendi. Kistik implantların üç boyutu (uzunluk, genişlik, yükseklik) in vivo ölçüldü ve kaydedildi. Kistik implantlar total olarak eksize edildi ve ağırlıkları hassas terazide (Precisa XB 220A, Precisa Instruments AG, İsviçre) miligram cinsinden tartıldı. İmplant volümleri hesaplandı. Hacim hesaplamasında, elipsoid hacim formülü olan “ $\text{Volüm} = \pi/6 (0,52) \times \text{uzunluk} \times \text{genişlik} \times \text{yükseklik}$ ” formülü kullanıldı. Ardından gruplar arası karşılaştırmalı değerlendirme amacıyla histopatolojik ve immünohistokimyasal inceleme için implant spesimenleri % 10’luk formaldehit ile tespit edilip hazırlandılar.



Fotoğraf 2. İkinci laparotomi sonrası bir endometriotik implantın hassas terazide tartılması

3.1. Patolojik İnceleme :

Ağırlıkların ölçülmesinin ardından, tüm örnekler, 12 saatten az olmayacak bir sürede %10'luk nötral formalin tamponunda fikse edildi. Rutin işlemleri takiben, spesimenler parafin bloklara gömülüp, bloklardan 5 mikrometrelik kesitler alındı. Kesitlerden biri, implantların glandüler ve stromal doku içeriklerini değerlendirmek için rutin hematoksilin ve eosin boyasıyla; diğer kesit ise, immünohistokimyasal incelemeyle NK hücre içeriğini değerlendirmek amacıyla CD 56 (CD 56 / Fcγ Receptor 3 Ab-2) ile boyandı. Stromal doku skorlaması, mikroskopik incelemede stromal doku içeren 10 büyütme alanının yüzdesine göre; glandüler doku skorlaması ise, 10 büyütme alanındaki sekretuar glandların sayısına göre yapıldı (63) (Tablo 3). Histopatolojik ve immünohistokimyasal inceleme, örneklerin bulunduğu tedavi grupları hakkında bilgisi olmayan bir patolog tarafından yapıldı. İmplantların stromal ve glandüler doku miktarları histopatolojik açıdan incelendi ve skorlandı.

Skor	Kist içeriği (PMNL)	Enflamasyon	Kist epiteli	Hemosiderin yüklü makrofaj
0	<i>İzlenmedi</i>	<i>İzlenmedi</i>	<i>İzlenmedi</i>	<i>İzlenmedi</i>
1	<i>Az miktarda PMNL</i>	<i>Az miktarda</i>	<i>Basık</i>	<i>İzlendi</i>
2	<i>Orta derecede PMNL</i>	<i>Orta derecede</i>	<i>Normal</i>	
3	<i>Fazla miktarda PMNL</i>	<i>Şiddetli</i>		

Tablo 2. Histopatolojik parametreler değerlendirilirken kullanılan skarlama sistemi

Skor	Glandüler doku	Stromal doku
0	Yok	Yok
1	1	< % 25
2	2 - 3	% 25 - 50
3	≥ 4	$\geq$ % 50

Tablo 3. Histopatolojik değerlendirmede glandüler ve stromal dokuların skarlama sistemi

Natural killer hücre miktarı ise kist epitelinin altında, damar çevresinde ve kist periferinde değerlendirilen 10 adet x40 büyütme alanı 500 hücre sayılarak elde edilen hücre sayısına oranla CD 56 ile boyanan natural killer hücrelerin yüzdelik oranı şeklinde ifade edildi.

Çalışmanın istatistiksel değerdendirmeleri, Student-t testi, Chi-kare testi, Kruskal Wallis testi, Wilcoxon Signed Mean Rank testi, non-parametrik Mann-Whitney U testi, regresyon-korelasyon analizi kullanılarak yapıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık, p değerdleri < 0,05 olduğunda kabul edildi.

4. BULGULAR

Kontrol grubundaki on ve üç denek grubunda onarlı üç gruptaki, toplam kırk ratta, yapılan heterotopik endometriyal implantasyon sonucu vaskülarize endometriotik kistlerin geliştiği gözlemlendi. Dört grup da çalışmayı onar ratla tamamladı. Kontrol ve denek gruplarındaki endometriotik kistler in vivo olarak ve bu kistlerden alınan spesimenlerden yapılan histopatolojik ve immünohistokimyasal inceleme materyalleri de in vitro olarak fotoğraflandılar.



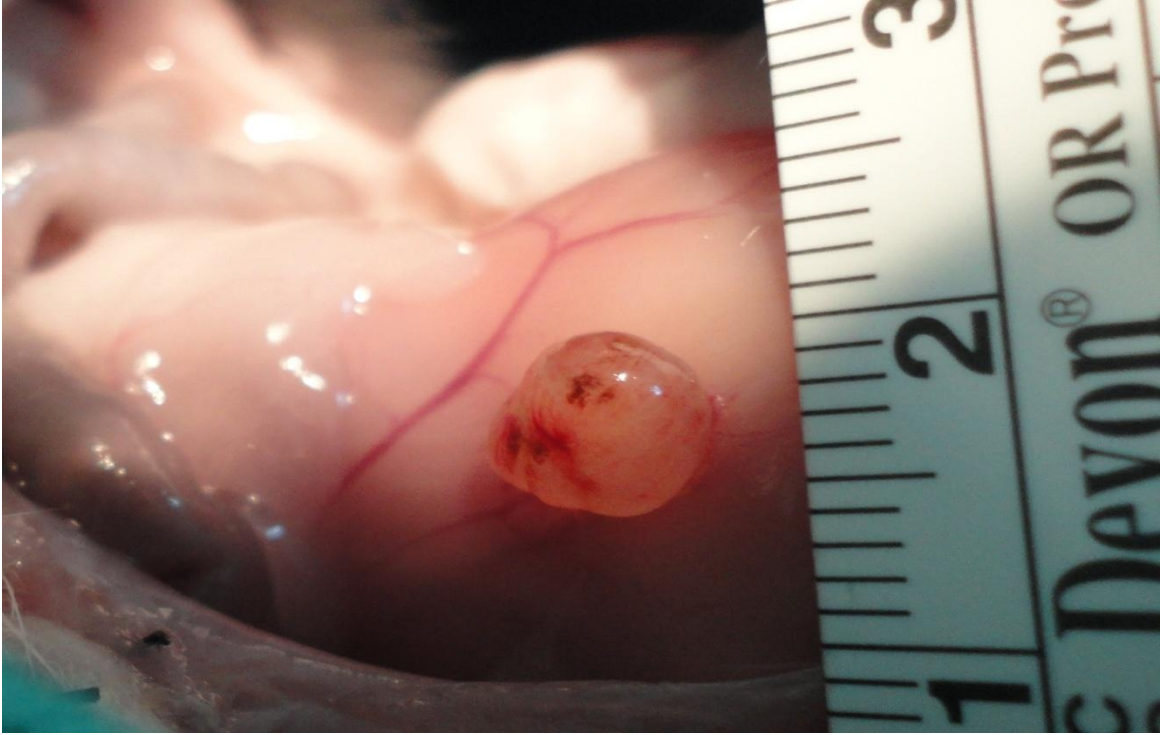
Fotoğraf 3. İkinci laparotomi sonrası kontrol grubundaki bir ratta endometriotik kistin görünümü



Fotoğraf 4. İkinci laparotomi sonrası kontrol grubundaki bir ratta endometriotik kistin görünümü



Fotoğraf 5. İkinci laparotomi sonrası kontrol grubundaki bir ratta endometriotik kistin görünümü



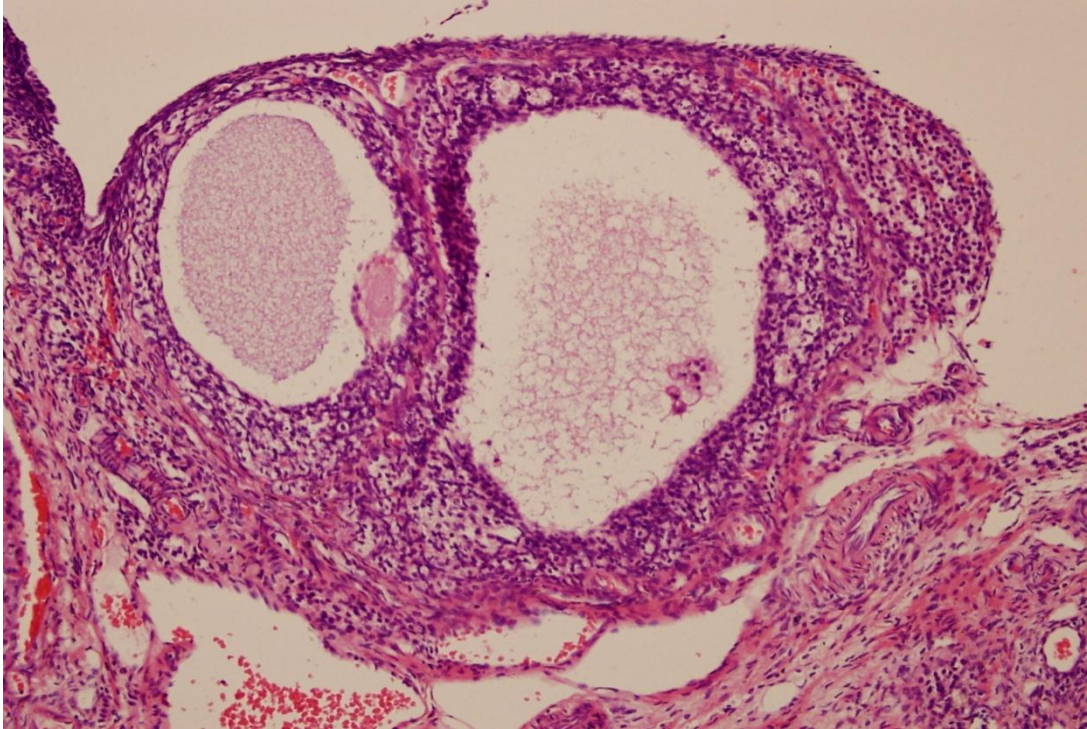
Fotoğraf 6. İkinci laparotomi sonrası birinci denek grubundaki bir ratta endometriotik kistin görünümü



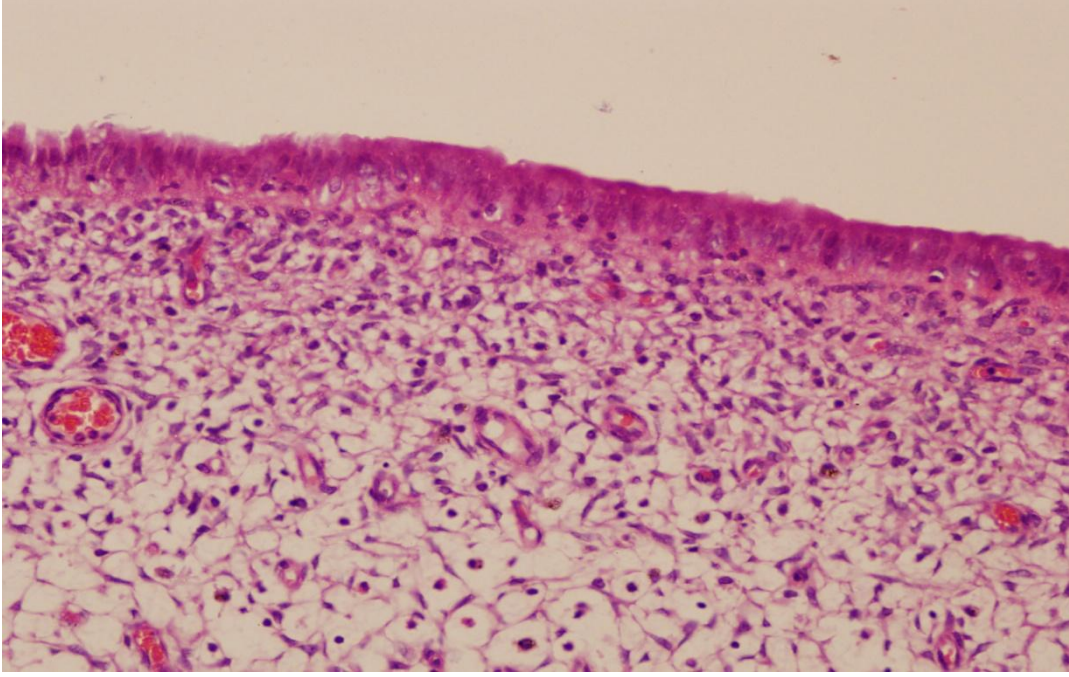
Fotoğraf 7. İkinci laparotomi sonrası ikinci denek grubundaki bir ratta endometriotik kistin görünümü



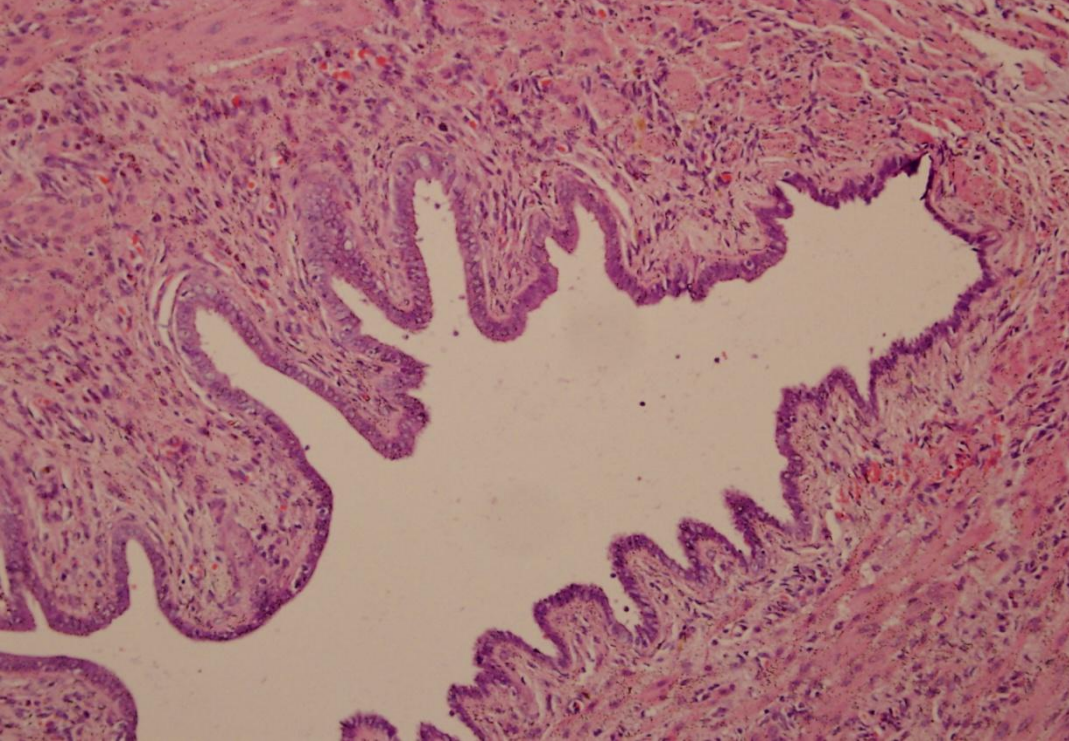
Fotoğraf 8. İkinci laparotomi sonrası üçüncü denek grubundaki bir ratta endometriotik kistin görünümü



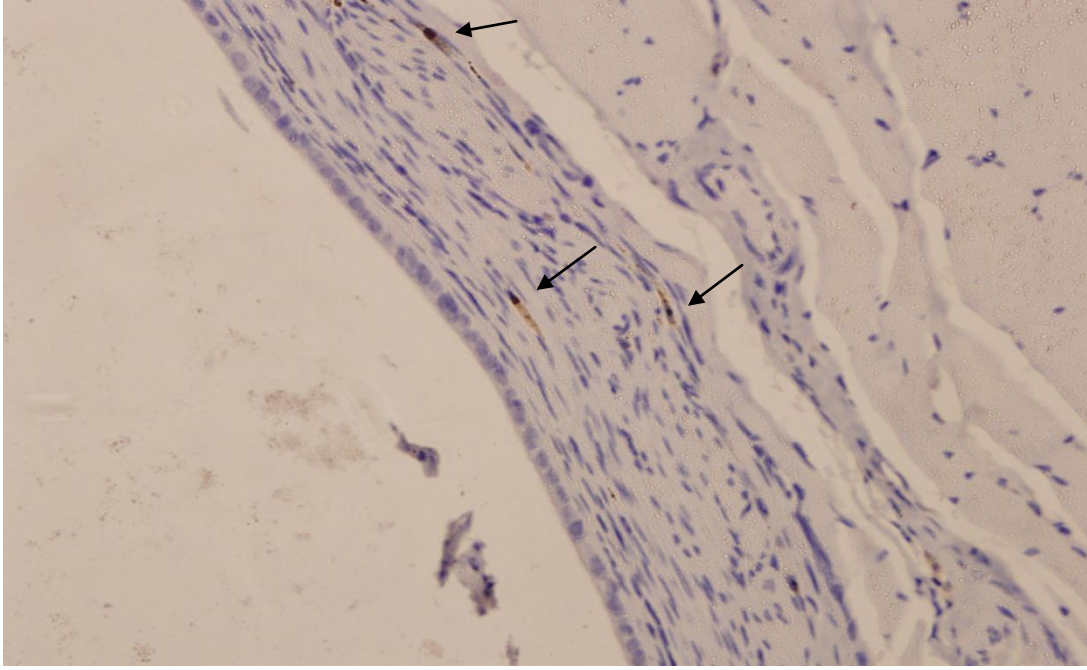
Fotoğraf 9. Kontrol grubunda epiteli normal görünümde endometriotik kist duvarında endometriyal glandlar (Gland skoru:3, Stroma skoru:3) (H&E, x200)



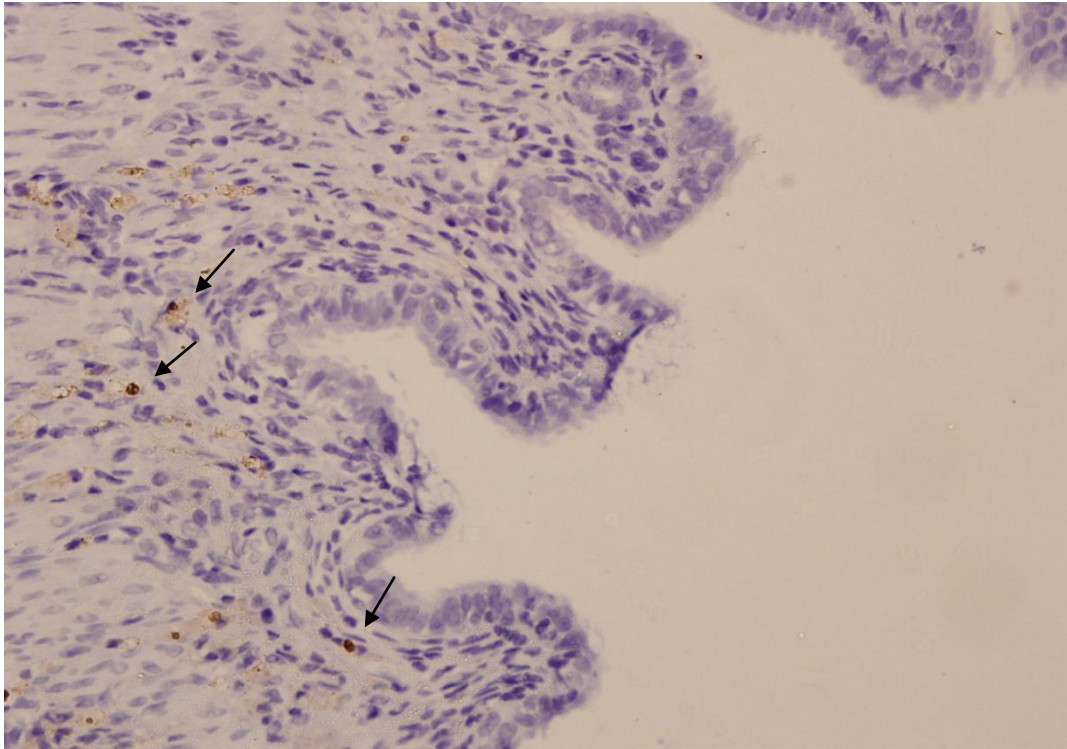
Fotoğraf 10. Kontrol grubunda endometriotik kist duvarında normal görünümde endometriyal epitel (Epitel skoru:2, Stroma skoru:2) (H&E, x400)



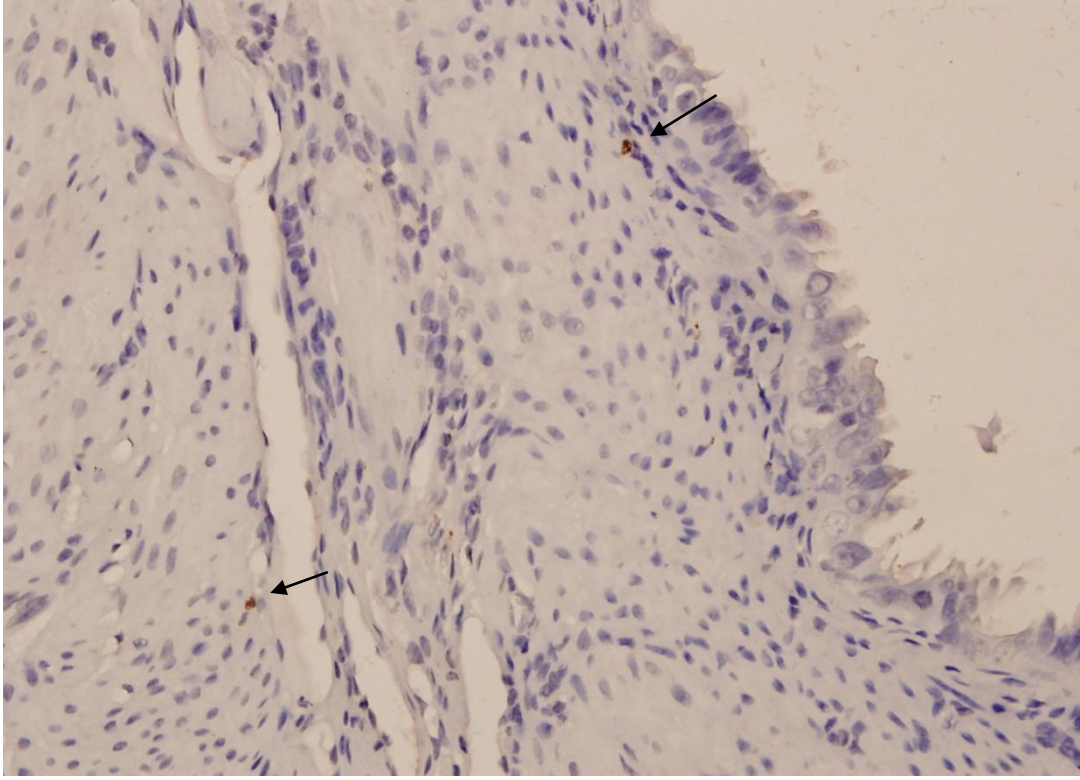
Fotoğraf 11. Denek 1 grubunda epiteli normal görünümde endometriotik kist duvarında endometriyal glandlar (Gland skoru:3, Stroma skoru:2) (H&E, x200)



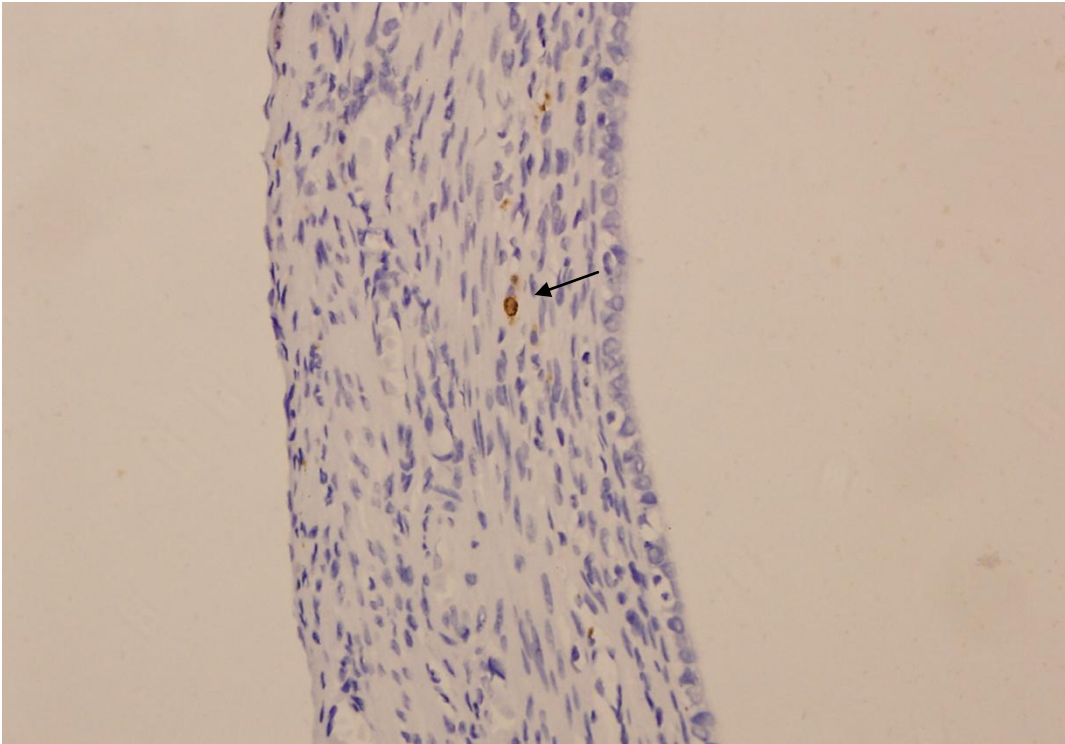
Fotoğraf 12. Kontrol grubunda immünohistokimyasal olarak CD-56 ile pozitif boyanan natural killer hücreler (Ortalama %3, DAB, x400)



Fotoğraf 13. Kontrol grubunda immünohistokimyasal olarak CD-56 ile pozitif boyanan natural killer hücreler (Ortalama %4, DAB, x400)



Fotoğraf 14. İkinci denek grubunda immünohistokimyasal olarak CD-56 ile pozitif boyanan natural killer hücreler (Ortalama %2, DAB, x400)



Fotoğraf 15. Üçüncü denek grubunda immünohistokimyasal olarak CD-56 ile pozitif boyanan natural killer hücre (Ortalama %2, DAB, x400)

Çalışmaya dahil edilen, ratların ağırlıkları (Tablo 4) kıyaslandığında, dört gruptaki ratların ortalama ağırlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 5). Ratların ağırlıkları 232 - 268 gram arasında değişmekteydi.

Kontrol grubu (n:10)	Denek grubu 1 (n:10)	Denek grubu 2 (n:10)	Denek grubu 3 (n:10)
251,39±10,51	248,72±11,60	252,38±10,59	249,44±11,31

Tablo 4. Çalışmadaki gruplarda gram cinsinden ortalama rat ağırlıkları (ortalama $\pm$ standart sapma)

Karşılaştırılan çalışma grupları	Ratların ortalama ağırlıkları (ortalama $\pm$ SD) (gram)		t değeri	p değeri
Kontrol ve Denek 1	251,39±10,51	248,72±11,60	0.540	0.596 (AD)
Kontrol ve Denek 2	251,39±10,51	252,38±10,59	0.280	0.837 (AD)
Kontrol ve Denek 3	251,39±10,51	249,44±11,31	0.399	0.694 (AD)
Denek 1 ve Denek 2	248,72±11,60	252,38±10,59	0.880	0.471 (AD)
Denek 1 ve Denek 3	248,72±11,60	249,44±11,31	0.937	0.890 (AD)
Denek 2 ve Denek 3	252,38±10,59	249,44±11,31	0.599	0.557 (AD)

Tablo 5. Çalışma gruplarındaki ratların ortalama ağırlıklarının karşılaştırılması (AD : istatistiksel olarak anlamlı değil, $p>0.05$)

İkinci laparotomide, endometriotik implantların hacim ve ağırlıkları ölçüldü (Tablo 6).

- K ve D3 gruplarında ortalama kist hacimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ve verilen C vitamini dozu ile endometriotik implant kist hacimlerinin azalması arasında istatistiksel olarak anlamlı olan negatif bir korelasyon ($r^2=0.164$, $p<0.01$) olduğu görüldü (Tablo 7, Şekil 1, Şekil 2).

- K ve D2 ile K ve D3 gruplarında ortalama kist ağırlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ve verilen C vitamini dozu ile endometriotik implant kist ağırlıklarının azalması arasında istatistiksel olarak anlamlı olan negatif bir korelasyon ($r^2=0.229$, $p<0.01$) olduğu görüldü (Tablo 8, Şekil 3, Şekil 4).

Ölçülen (birim)	Kontrol grubu (n:10)	Denek grubu1 (n:10)	Denek grubu2 (n:10)	Denek grubu3 (n:10)
Hacim (mm ³)	92,25±21,62	83,77±17,20	73,11±22,21	67,91±22,95
Ağırlık (mg)	98,86±26,61	79,89±15,26	67,53±19,06	61,98±31,28

Tablo 6. Çalışma gruplarındaki implantların hacim ve ağırlıkları (ortalama ± standart sapma)

p değerleri			
GRUPLAR	Denek grubu 1	Denek grubu 2	Denek grubu 3
Kontrol grubu	0.345 (AD)	0.067 (AD)	<u>< 0.05</u> (*)
Denek grubu 1		0.246 (AD)	0.097 (AD)
Denek grubu 2			0.613 (AD)

(*) p < 0.05, İstatistiksel olarak anlamlı, AD: istatistiksel olarak anlamlı değil

Tablo 7. Kontrol grubunda ve denek gruplarındaki ortalama hacmin karşılaştırılması

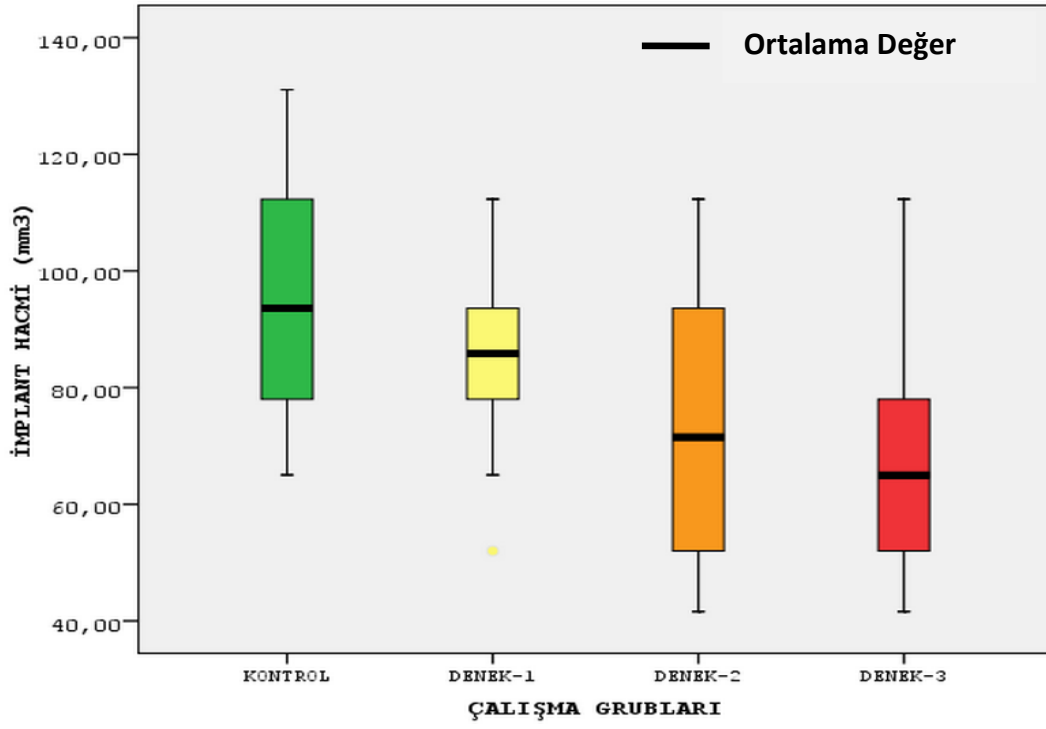
p değerleri			
GRUPLAR	Denek grubu 1	Denek grubu 2	Denek grubu 3
Kontrol grubu	0.066 (AD)	<u>< 0.01</u> (*)	<u>< 0.05</u> (*)
Denek grubu 1		0.127 (AD)	0.121 (AD)
Denek grubu 2			0.638 (AD)

(*) p < 0.05, İstatistiksel olarak anlamlı, AD: istatistiksel olarak anlamlı değil

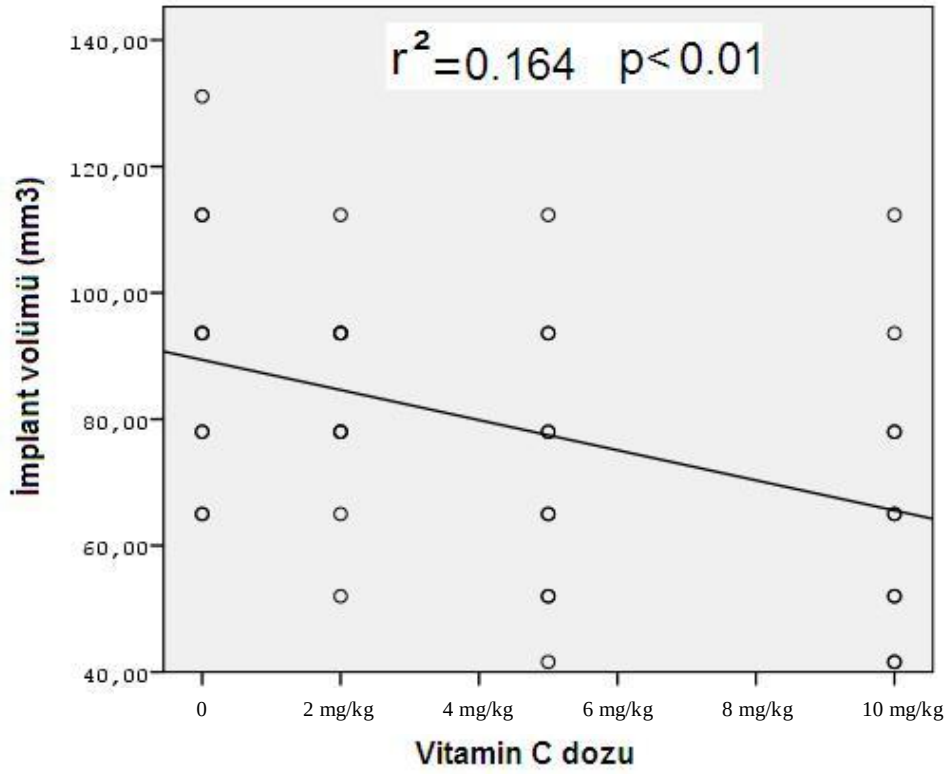
Tablo 8. Kontrol grubunda ve denek gruplarındaki ortalama ağırlıkların karşılaştırılması

Gruplar	Kontrol grubu	Denek grubu 1	Denek grubu 2	Denek grubu 3
Natural killer hücre yüzdesi	% 4.8	% 2.6	% 1.4	% 1.2

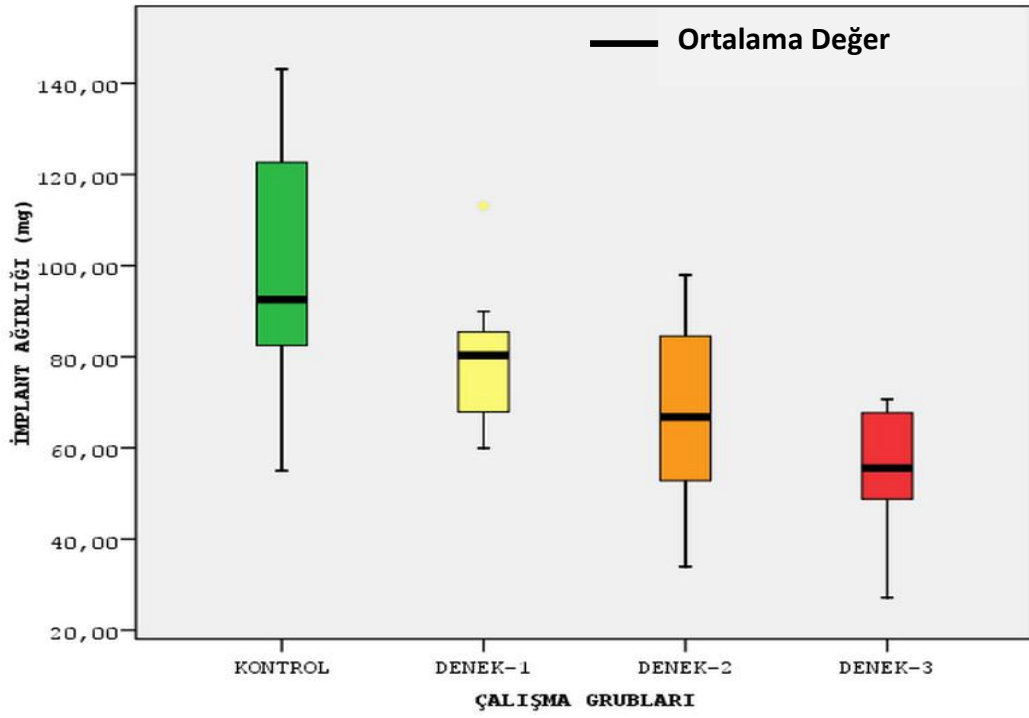
Tablo 9. CD 56 ile boyanan natural killer hücrelerin yüzdelik oranlarının çalışma gruplarındaki ortalama değerleri



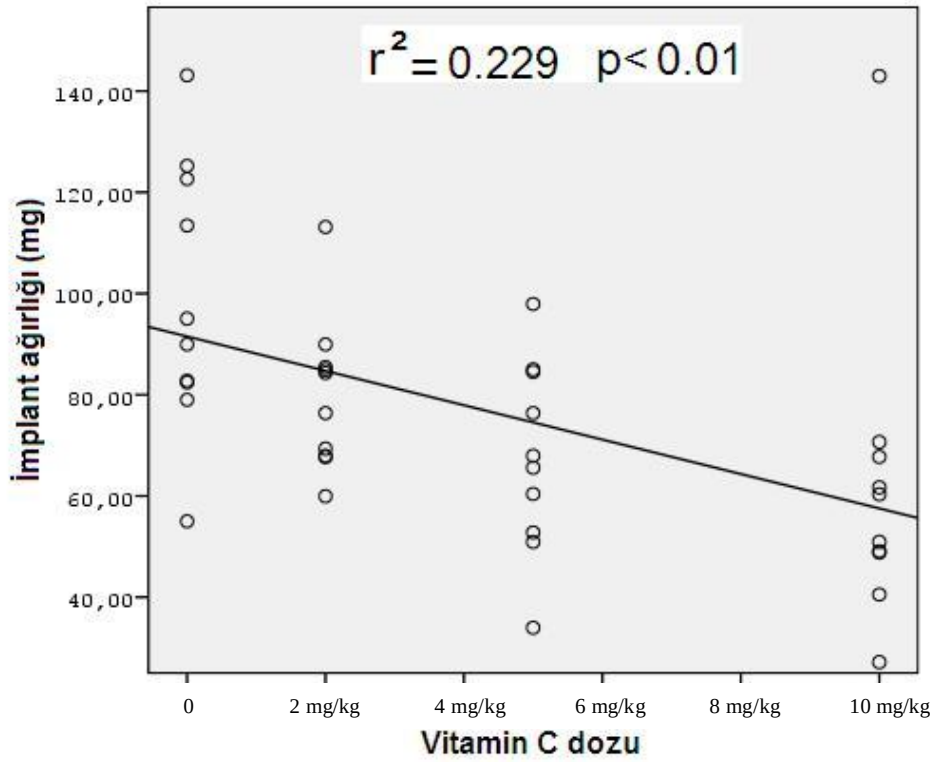
Şekil 1. Kontrol grubu ve üç denek grubundaki implant hacimleri ve ortalama değerleri



Şekil 2. İmplant hacmi ve C vitamini dozu arasındaki ilişki ($r^2=0.164$, $p<0.01$)

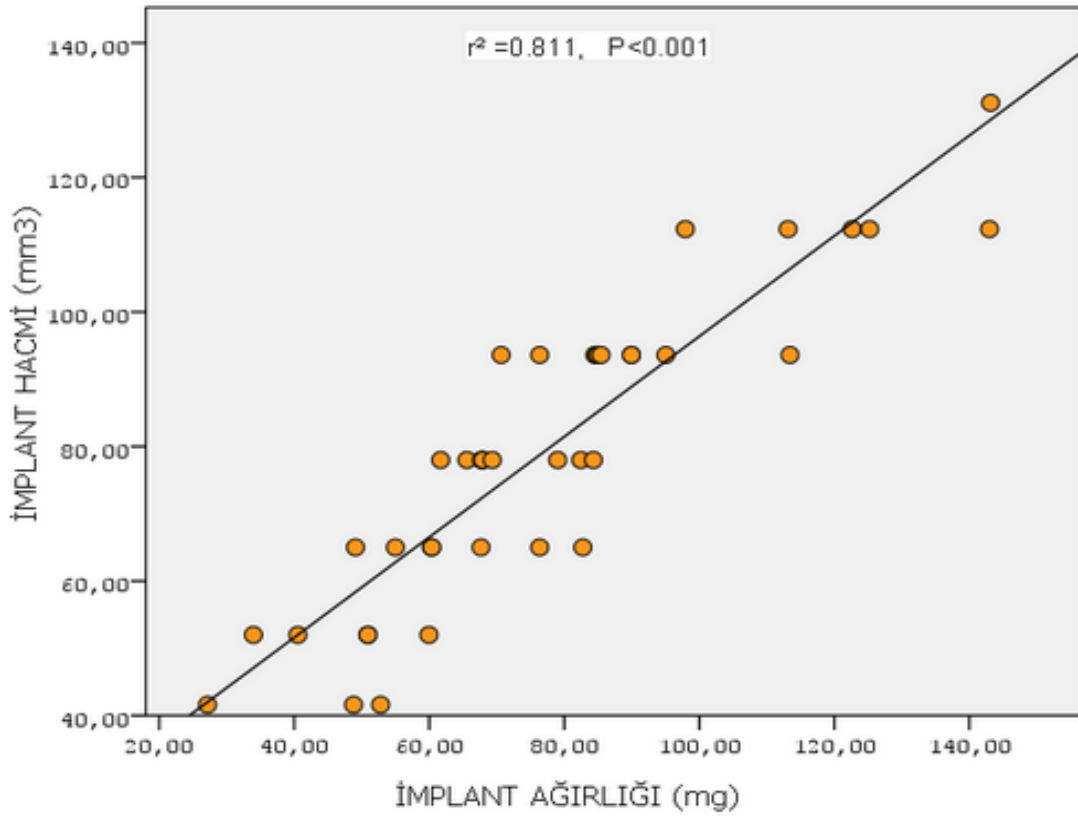


Şekil 3. Kontrol grubu ve üç denek grubundaki implant ağırlıkları ve ortalama değerleri



Şekil 4. İmplant ağırlığı ve C vitamini dozu arasındaki ilişki ($r^2=0.229$, $p<0.01$)

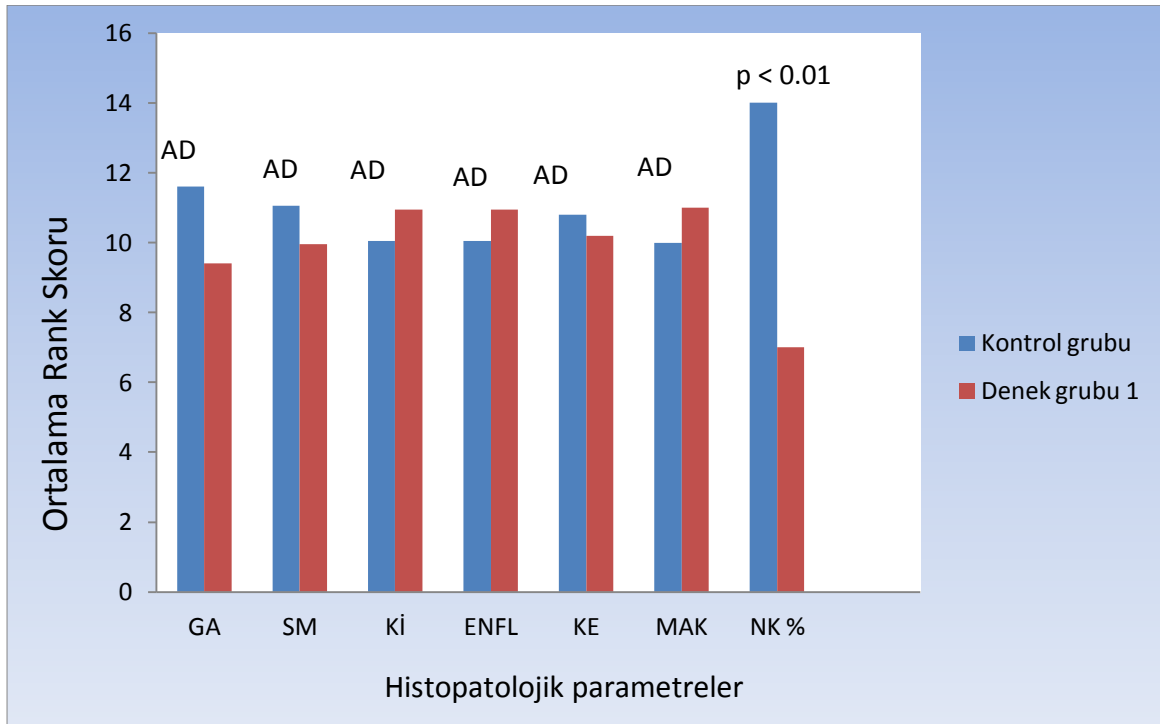
Kontrol grubu ve denek gruplarında, endometriotik kistlerin hacimleri ve ağırlıkları arasındaki korelasyonlar istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($r^2=0.811$, $p<0.001$). Bu anlamlı korelasyonlar, volüm ve ağırlık ölçümlerimizin duyarlı olarak yapıldığını göstermesi açısından önemlidir (Şekil 5).



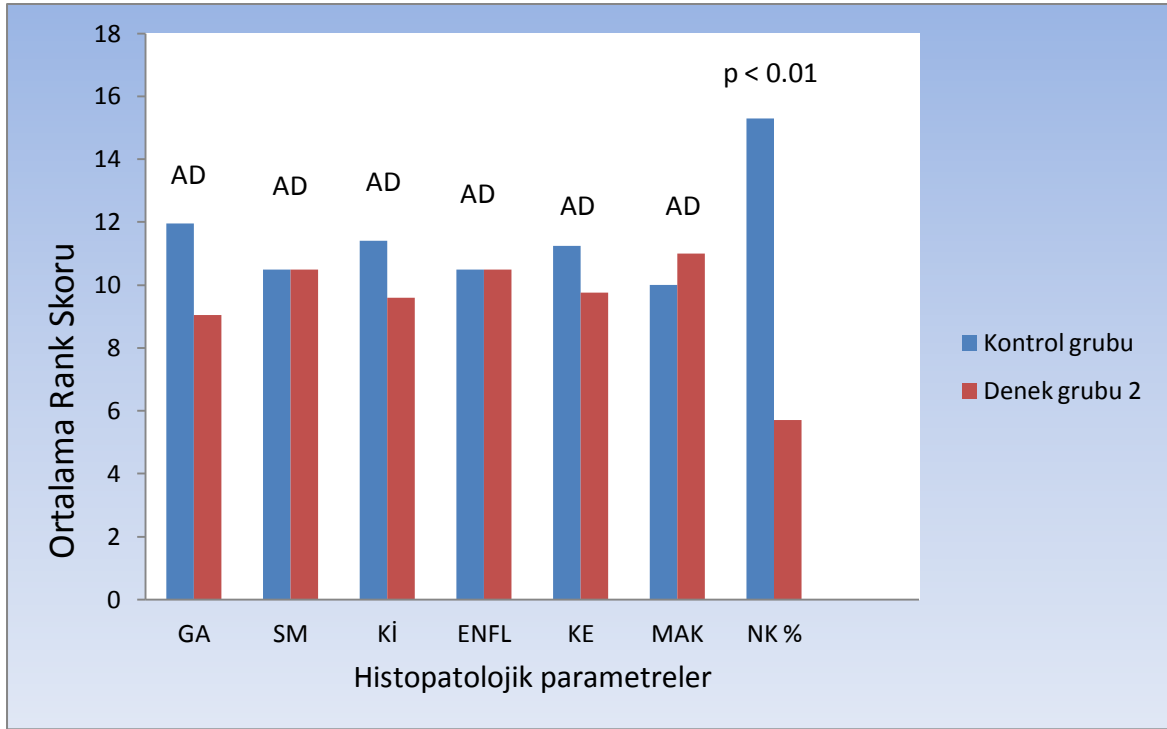
Şekil 5. Kontrol grubu ve denek gruplarında endometriotik implantlarda hacim ve ağırlık arasındaki ilişki ($r^2=0.811$, $p<0.001$).

Kontrol grubu ve üç denek grubunda, heterotopik endometriotik implantlardan alınan spesimenlerin histopatolojik ve immünohistokimyasal incelemelerinde gland aktivitesi (GA), stroma miktarı (SM), kist içeriği (Kİ), enflamasyon (ENFL), kist epitelyum hemosiderin yüklü makrofaj (MAK) ve CD 56 pozitif NK hücrelerin yüzdesi (NK %) arasındaki ilişkiler ortalama rank skorları ve p değeri açılarından değerlendirildi.

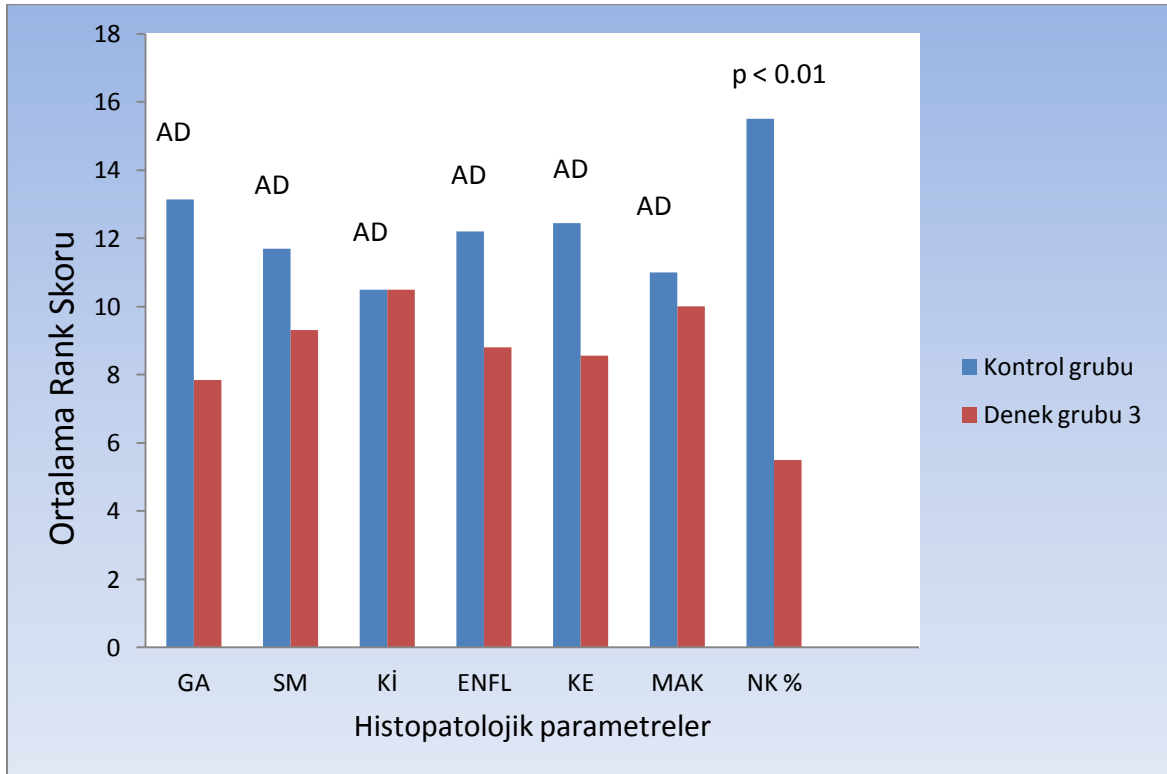
- Kontrol grubu ile sırasıyla, üç denek grubundaki NK hücre yüzdeleri değerlendirildiğinde, kontrol grubuna kıyasla, üç denek grubunda da anlamlı azalma saptandı ($p < 0,01$), (Şekil 6, Şekil 7, Şekil 8).
- D1 grubu ile sırasıyla D2 ve D3 gruplarındaki NK hücre yüzdeleri (NK %) değerlendirildiğinde, D2 ve D3'te anlamlı azalma saptandı (sırasıyla, $p < 0.01$ ve $p < 0.05$), (Şekil 9, Şekil 10).



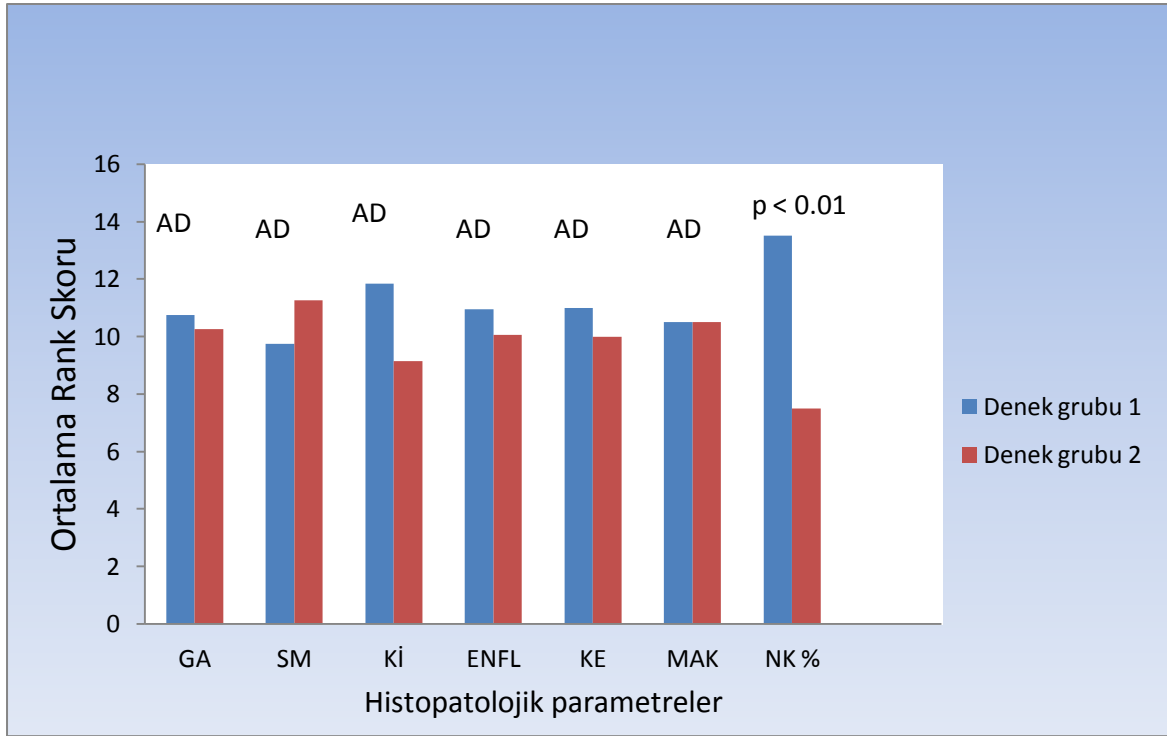
Şekil 6. Kontrol grubu ve denek grubu 1'in histopatolojik parametrelerinin karşılaştırılması (AD : istatistiksel olarak anlamlı değil)



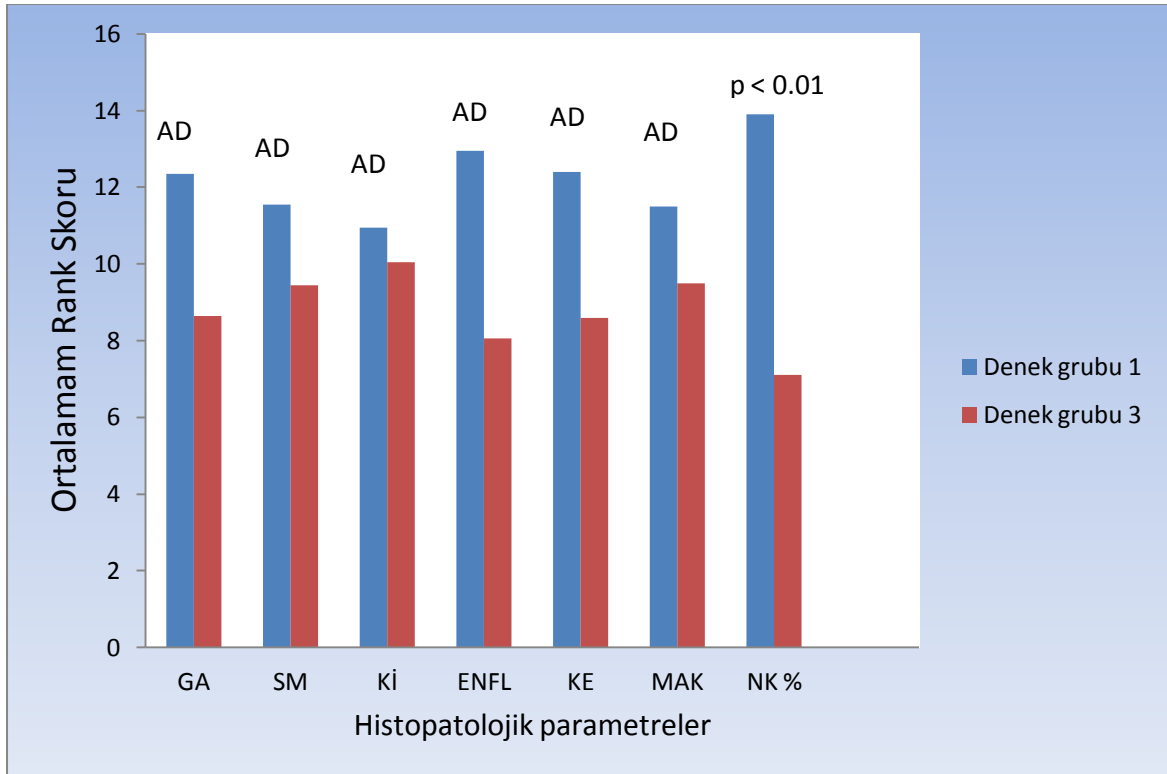
Şekil 7. Kontrol grubu ve denek grubu 2'nin histopatolojik parametrelerinin karşılaştırılması (AD : istatistiksel olarak anlamlı değil)



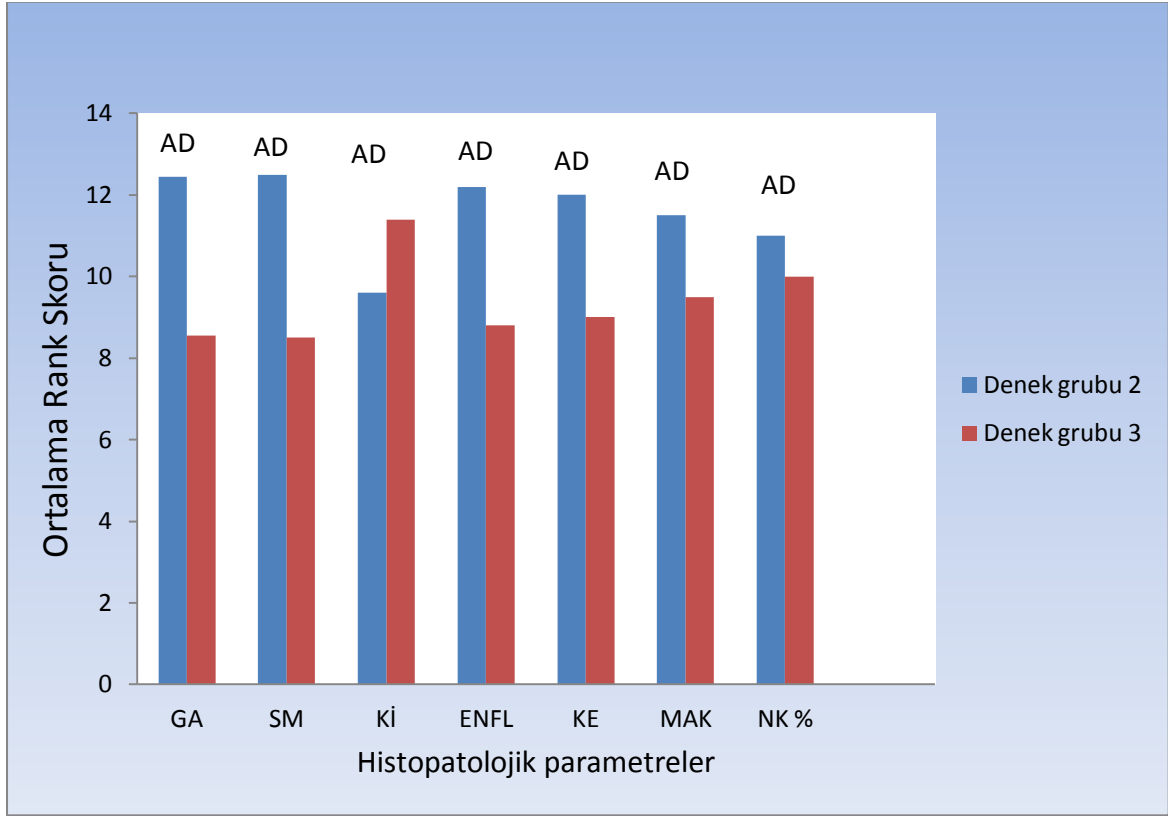
Şekil 8. Kontrol grubu ve denek grubu 3'ün histopatolojik parametrelerinin karşılaştırılması (AD : istatistiksel olarak anlamlı değil)



Şekil 9. Denek grubu 1 ve denek grubu 2'nin histopatolojik parametrelerinin karşılaştırılması (AD : istatistiksel olarak anlamlı değil)



Şekil 10. Denek grubu 1 ve denek grubu 3'ün histopatolojik parametrelerinin karşılaştırılması (AD : istatistiksel olarak anlamlı değil)



Şekil 11. Denek grubu 2 ve denek grubu 3'ün histopatolojik parametrelerinin karşılaştırılması (AD : istatistiksel olarak anlamlı değil)

5. TARTIŞMA

C vitamini, insanlar ve pek çok hayvan türü için dışarıdan alımı zaruri olan bir besin maddesidir. Canlılar kendilerini radikal oksijen türevlerinin neden olduğu oksidatif stresin zararlı etkilerine karşı süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz gibi enzimatik ve E vitamini, C vitamini, taurin, glutatyon gibi non enzimatik antioksidan sistemleri kullanarak korumaktadırlar. C vitamini, vücutta glutatyonla bağlanarak güçlü bir biçimde redüktan ajan olarak işlev görür ve antioksidan etkisiyle birlikte organizmayı fazlalaşan reaktif oksijen türlerinin ya da serbest radikallerin neden olduğu oksidatif strese karşı korur. C vitamini, bağışıklık hücrelerinde yoğun bir biçimde bulunur ve bir enflamasyon varlığında bu hücrelerde hızlı bir biçimde tüketilir. C vitaminin bağışıklık sistemindeki rolü ve etkileri tam olarak açığa kavuşmamış olsa da, lenfosit proliferasyonunda, iltihabi hücrelerin hedef dokulara adezyonunda, sitokin üretiminde ve fagositoz etkinliğinde rol oynadığına dair teoriler öne sürülmektedir (70, 71).

Pek çok farklı hastalık evresinde yapılan çok sayıdaki çalışmaya karşın, endometriozis gelişiminde hangi mekanizmaların nasıl rol oynadıklarına dair elde açık bir bilgi bulunmamaktadır. Son zamanlarda, radikal oksijen türlerinin ve antioksidan mekanizmaların normal kadın üreme sistemi işlevlerinde, infertilite yakınmasında ve endometriozis gibi kadın üreme sistemiyle ilgili hastalıkların patogeneplerinde önemli role sahip olduğu gösterilmiştir. Endometriozisi olan kadınlarda peritoneal sıvıda antioksidan koruyucu mekanizmaların daha düşük etkinliğe sahip oldukları ve karşı karşıya kaldıkları yüksek oksidatif stres nedeniyle doğal yolla gebe kalmalarının zorlaştığı gibi yardımcı üreme tekniklerinin başarısının da daha düşük olduğu görülmüştür. Portz ve arkadaşları, yaptıkları tavşan çalışmasında peritoneal kaviteye süperoksit dismutaz ve katalaz gibi antioksidan enzimler enjekte edildikten sonra, endometriozis oluşturulan tavşanlarda intraperitoneal adezyon oluşumun önlendiğini saptamışlardır (34).

Retrograd menstruasyonun endometriozisle olan ilişkisi hakkında elde hatırı sayılır kanıtlar bulunsa da, retrograd menstruasyonu olan kadınlarda yalnızca bazılarında endometriozis gelişmesinin nedenleri açığa kavuşmuş değildir. Bu farkı yaratanın, bazı kadınların peritoneal sıvısında radikal oksijen türleri ve antioksidanlar arasındaki dengeyi

bozarak oksidatif strese ve endometriozise neden olan makrofajlar, demir iyonları ve çevresel atıkların varlıkları olabileceği düşünülmektedir (5).

Endometriozisi olan kadınlarda, endometriozisi olmayan kadınlara göre, periferik antioksidan belirteçleri daha düşük düzeyde saptanmış ve bunlara dört ay süresince önerilen günlük alımın üzerindeki miktarlarda A vitamini, C vitamini, E vitamini gibi antioksidanları içeren yüksek antioksidan diyeti uygulandığında, periferik antioksidan belirteçlerinde düzelme olduğu görülmüştür (3, 35).

Sağlıklı fertil kadınlarla kıyaslandığında, endometriozisi olan kadınların diyetle daha düşük seviyelerde antioksidan madde aldıkları görülmüştür. İnfertilite yakınması olan kadınlara 6 ila 36 boyunca antioksidan içerikli beslenme suplemantasyonu verildiğinde, fertilite oranlarının arttığı saptanmıştır. Bu beslenme suplemantasyonunun, midluteal fazda ortalama progesteron düzeylerini arttırdığı ve luteal fazda 37 °C'nin üzerinde bazal vücut sıcaklığı ölçülen ortalama gün sayısını arttırdığı görülmüştür ve bu haliyle geleneksel infertilite terapilerine alternatif olabilecek bir tamamlayıcı yöntem olarak göz önünde bulundurulabileceği düşünülmektedir (3).

Hormon bağımlı hastalıklarda diyetin rolü, son yıllarda ilgi konusu olmuştur. Yapılan pek çok çalışmada, diyetin ovaryen ve endometriyal kanserlerde de olduğu gibi, leiomyoma uteri ve over kistleri gibi benign jinekolojik bozukluklarda da bir etkisinin olabileceği görülmüştür. Bu bakış açısıyla, hormon bağımlı bir hastalık olan endometrioziste de diyetin hastalığın oluşum ve gelişim mekanizmalarında etkilerinin olabileceği düşünülebilir. Britton ve arkadaşlarının yaptığı bir vaka kontrol çalışmasında, diyetle alınan yüksek miktarlardaki doymamış yağın endometriotik kist oluşumu riskini arttırdığı görülmüştür. Parazzini ve arkadaşları ise, antioksidandan zengin olan taze sebze ve meyve gibi gıdaların diyetle alım miktarıyla endometriozis riski arasında ters orantılı bir ilişki bulunduğunu saptamışlardır. Unutulmamalıdır ki, meme kanseri ve endometrium kanseri gibi iki östrojenle ilişkili hastalığın diyetle olan ilişkisi çarpıcı bir biçimde vurgulanmaktadır; ayrıca, hem immünolojik hem de genetik açılardan endometriozisin kanser gelişimi arasında pek çok ortak yönler mevcuttur. Yüksek düzeylerde C vitamini, karotenoid, folik asit, likopen gibi antioksidan içeriği olan yeşil sebze ve taze meyve tüketiminin hücre proliferasyonuna karşı koruyucu etkileri bulunmuştur (6, 72).

Bu haliyle, antioksidan maddelerin ve bir non enzimatik antioksidan olan C vitaminin, son zamanlarda immünolojik ve oksidatif stresle ilişkili etyopatogenezi hakkında pek çok çalışma yapılarak immünstimülan ve antioksidatif tedavilerle önlenmesi ve gerilemesi saptanmış olan endometrioziste, hastalığın oluşumu, progresyonu ve infertilite gibi neden olabileceği işlevsel

sorunlara yönelik alternatif ve tamamlayıcı bir tedavi yöntemi olarak çalışmamızda yer almaktadır (65).

Endometriozisin immünolojik ve oksidatif stresle ilişkili etyopatogeneziyle ilgili yapılan pek çok çalışmada, ektopik endometriotik dokuya immün yanıt değerlendirilirken, ektopik endometrial dokuda ve onu çevreleyen peritoneal dokularda natural killer (NK) hücrelerin sayıları ve aktiviteleri değerlendirilmektedir (26, 71).

Ektopik endometrium, ötopik endometriumla kıyaslandığında daha az miktarda NK hücresi içermektedir. NK hücreleri, insan endometriumunda da bulunmaktadır. Endometrium, muhtemelen, NK hücrelerin lenfoid sistem ve kan dışında saptanabildiği yegane doku olarak gözükmemektedir. Bir antioksidan ajan olan C vitaminin, hücresel ve humoral bağışıklıkta oynadığı olası roller göz önünde tutulduğunda; natural killer hücrelerin aktivitelerinde bir role de sahip olabileceği öngörülebilir. Lenfoid doku ve kan dışında, vücutta muhtemelen yalnızca endometriyal dokuda bulunan NK hücrelerin, diğer özelleşmiş mezankimal hücrelerde de olduğu gibi, endometrial hemostazda önemli bir role sahip olduğu öne sürülmektedir. Pek çok çalışmada, endometriozisli kadınlarda, heterotopik endometrial dokuda, belirgin biçimde NK hücre sayısı ve aktivitesinde azalma olduğu saptanmıştır. Ancak, yakın zamanlı çalışmalarda, NK hücre yoksunluğu bulunan farelerde yapılan endometriozis modellemelerinde heterotopik endometriyal implant oluşturulmadığı gözlemlenmiştir. Bundan yola çıkılarak, NK hücrelerin, muhtemelen, endometriozis oluşumunda da rol oynadığı düşünülmektedir ve Keenan ve arkadaşlarının rat modelinde yaptığı, iki aylık sürede loksoribin ve levamizol ile immün modülasyonla endometriozis tedavisi çalışmalarında, loksoribin ile tedavi sonrası ektopik endometriotik dokuda NK hücre sayısındaki anlamlı düşüşün heterotopik endometriozis gelişiminin regresyonu sonucunda oluşabileceği öne sürülmüştür (26). Endometrioziste, genel bir kabul olarak NK hücre sitotoksitesinde azalma olduğu kabul edilse de, endometriozisi olan kadınlarda bu hücrelerin sayıları ve yüzdelik oranları açısından bir tutarsızlık mevcuttur. Farklı çalışmalarda, endometriozisi olan kadınların NK hücre sayılarının ya da yüzdelik oranlarının azalabileceği, artabileceği ya da değişmeyebileceği yönünde bulgular saptanmıştır (66, 73).

Antioksidan etkinliğin yanı sıra, C vitamininin immünstimulan etkinliği hakkında sonuçları tartışmalı olan çok sayıda çalışmalar mevcuttur (74). Enfeksiyonda ve strese, plazmada ve lökositlerde C vitamini konsantrasyonunu hızla düşmektedir. C vitamini suplementasyonu ile insan immün sisteminde NK hücre etkinliği, lenfosit proliferasyonu, kemotaksi, gecikmiş tipte aşırı duyarlılık gibi immün yanıtlarda iyileşmeler olabileceği görülmüştür (75). C vitamininin, bir antioksidan ajan olarak etki eder; respiratuar oksidatif

hasar, fagositoz, kompleman aktivitesi, pinositoz gibi enflamatuvar süreçlerde lenfositler ve nötrofiller üzerindeki oksidatif hasarı önleyerek immün yanıtı arttırabileceği görülmüştür (76). Ayrıca, C vitamininin, farklı mekanizmalardan kaynaklanan immünomodülatör etkileriyle antitümöral ve antimetastatik etkileri de olabileceği düşünülmektedir (77).

Çalışmamızın bulgularına göre, C vitamini, özellikle yüksek dozlarda endometriotik kistlerde anlamlı derecede regresyon oluşturabilmektedir. Gruplar arasında glandüler ve stromal doku komponentlerinde anlamlı farklılıklar saptanmaması, endometriotik dokularda gland ve stromal dokuların gelişimlerinin baskılanmasında, antioksidan ve immünodülatör mekanizmaların yanı sıra diğer inhibe edici faktörlerin ve mekanizmaların, örneğin, endokrinolojik faktörlerin de rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Biz de çalışmamızda, plasebo ile kıyaslandığında, natural killer hücre azalmasının endometriotik implantlardaki regresyona bağlı olmuş olabileceğini, C vitamininin endometriozis üzerindeki etkisinin antioksidan özelliklerinin yanı sıra immünostimülan etkisine de bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Literatürde, endometriotik implantlarda natural killer hücre sayısı ve endometriozis arasındaki ilişki açısından; artan, azalan ya da değişmeyen natural killer hücre sayısını bildiren çalışmalar ile endometriozis gelişimde natural killer hücrelerin bir şekilde rol oynadığını bildiren; diyet paterni ve endometriozis riski-evresi arasında ilişki gösteren çalışmalar mevcuttur (26).

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulara göre, endometriotik implantlar üzerine olan bu etkinin, C vitamininin antioksidan ve immünomodülatör etkileriyle açıklanabileceğini düşünmekteyiz. Bu sonuçlar, aynı zamanda endometriozis gelişiminde oksidatif olaylar ve immün faktörlerin rolü olabileceğini desteklemektedir.

6. SONUÇLAR

1. C vitamini, plasebo ile kıyaslandığında, artan dozlara korele olarak, endometriotik implantların gelişmesini hacim ve ağırlık yönlerinden azaltmaktadır.
2. C vitamini, plasebo ile kıyaslandığında, endometriotik implantlardaki natural killer hücre sayısının azalmasına neden olmaktadır. Natural killer hücrelerdeki bu azalmanın, muhtemelen, implantlardaki regresyona bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.
3. C vitamininin endometriotik implantlar üzerine olan bu etkisinin, antioksidan ve immünomodülatör etkinliğine bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.
4. Bu bulgular, aynı zamanda, endometriozis gelişiminde oksidatif olayların ve immün faktörlerin rol oynayabileceğini desteklemektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Arıcı A, Oral E. The peritoneal environment in endometriosis. Endometrium and endometriosis. Diamond M, Osteen K. Massachussets, Blackwell Science 1997; 161-173
2. Balasch J, Creus M, Fabregues F, et al. Visible and non-visible endometriosis at laparoscopy in fertile and infertile women and in patients with chronic pelvic pain : a prospective study. Hum Reprod 1996; 11:387
3. Mier-Cabrera J, Genera-Garcia M, De la Jara-Diaz J, Perichart-Perera O, Vadillo-Ortega F, Hernandez-Guerrero C. Effect of vitamins C and E supplementation on peripheral oxidative stres markers and pregnancy rate in women with endometriosis. International Journal of Gynecology and Obstetrics 2008; 100, 252-256
4. Mier-Cabrera J, Aburto-Soto T, Burrola-Mendez S, Jimenez-Zamudio L, Tolentino MC, Casanueva E, Hernandez-Guerrero C. Women with endometriosis improved their peripheral antioxidant markers after the application of a high antioxidant diet. Reproductive Biology and Endocrinology 2009; 7: 54 1-11
5. Jackson LW, Schisterman EF, Dey-Rao R, Browne R, Armstrong D. Oxidative stres and endometriosis. Human Reproduction Vol.20 No.7. 2005;2014-2020
6. Parazzini F, Chiaffarino F, Surace M, Chatenoud L, Cipriani S, Chiantera V, BenzG, Fedele L. Selected food intake and risk of endometriosis. Human Reproduction Vol.19 No.8 2004; 1755-1759
7. Schorge OJ, Schaffer JI, Halvorson LM, Hoffman BL, Bradshaw KD, Cunningham FG. Endometriosis, Chapter 10. Wiiliams Gynecology, The McGraw-Hills Company 2008; 225-243
8. Sampson JA. Peritoneal Endometirosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the pelvic cavity. Am J Obstet Gynecol 1927; 14: 422-469
9. Akyürek C. Endometriozis; Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, Güneş Tıp Kitabevi 2006; 899-911
10. Rodgers AK, Falcone T. Treatment strategies for endometriosis. Expert Opinion, Pharmacother 2008; 9(2): 243-255
11. Bergqvist A, Theotell T. Changes in quality of life after hormonal treatment of endometriosis. Acta Obstet Gynecol Scand 2001; 80: 628-37
12. Missmer SA, Cramer DW. The epidemiology of endometriosis. Obstet Gynecol Clin North Am 2003; 30(1): 1-19, vii

13. Miller JD, Shaw RF, Casper RF, et al. Historical prospective cohort study of the recurrence of pain after discontinuation of treatment with danazol or a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril* 1998; 70:2,293-296
14. Barcz E, Rosewska ES, Kaminski P; et al. Angiogenic activity and IL-8 concentrations in peritoneal fluid and sare in endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 25: 229-235
15. Duckitt K. Infertility and subfertility. *Clin Evid* 2003; 9: 2004-73
16. DeCherney AH, Nathan L, Murphy Goodwin T, Laufer N. *Current Diagnosis & Treatment Obstetrics & Gynecology*, Tenth Edition. The McGraw-Hill Companies 2007; 43: 712-720
17. Amsterdam LL, Gentry W, Jobanputra S, et al. Anastrozole and oral contraceptives: a novel treatment for endometriosis. *Fertil Steril* 2005; 84: 300
18. Simpson JL. Molecular approach to common causes of female infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002; 16: 5, 685-702
19. Speroff L. G.R. *Clinical Gynecological Endocrinology and Infertility*, sixth edition ed. 2002
20. Olive DL, Henderson DY. Endometriosis and mullerian anomalies. *Obstet Gynecol* 1987; 69(3 Pt 1): 412-5
21. Koninckx PR, Kennedy SH, et al. Endometriotic disease: the role of peritoneal fluid. *Hum Reprod Update* 1998; 4(5): 741-51
22. Rock JA, Jones III HW. Endometriosis, Te Linde's *Operative Gynecology* 9th edition, 2005; 25: 553-590
23. Lamb K, Nichols TR. Endometriosis: a comparison of associated disease histories. *Am J Prev Med* 1986; 2: 324-329
24. Wu MY, Ho HN. The role of cytokines in endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 75: 1-10
25. Brenner RM, Nayak NR, Slayden OD; et al. Premenstrual and menstrual changes in the macaque and human endometrium: revelance to endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 955: 60-74.
26. Keenan JA, Williams-Boyce PK, Massey PJ, Chen TT, Caudle MR, Bukowsky A. Regression of endometrial explants in a rat model of endometriosis treated with the immune modulators loxoribine and levamisole. *Fertil Steril* 1999; 72: 135-141
27. Jones RK, et al. Apoptosis and bcl-2 expression in normal human endometrium, endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod* 1998; 13. 3496-3502
28. Çolgar U. *Reproduktif Endokrinoloji ve İnfertilite*, 1. Baskı. 10. Endometriyozis, 2006; 109-129

29. Zeitoun K, Takayama K; et al. Deficient 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in endometriosis: failure to metabolize 17beta-estradiol. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(12): 4474-80
30. Bruner-Tran KL, Carvalho-Macedo AC, Duleba AJ, Crispens MA, Osteen KG. Experimental endometriosis in immunocompromised mice after adoptive transfer of human leukocytes. *Fertility and Sterility* Vol 93. No. 8: 2010; 2519-2524
31. Lea RG, Sandra O. Immunoendocrine aspects of endometrial function and implantation. *Reproduction* 2007; 134: 389-404
32. Iborra A, et al. Autoimmune responses in women with endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2000; 44, 236-241
33. Olivennes F. Results of IVF in women with endometriosis. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2003; 32: 45-47
34. Augoulea A, Mastorakos G, Lambrinoudaki I, Christodoulakos G, Creatsas G. The role of the oxidative-stress in the endometriosis-related infertility. *Gynecological Endocrinology* 2009; 25(2): 75-81.
35. Van Langendoek A, Casanas-Roux F, Donnez J. Oxidative stress and peritoneal endometriosis. *Fertility and Sterility* Vol. 77, No. 5. 2002; 861-870
36. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooge T, Dunselman G, Greb R, Hummelshoj L, Prentice A, Sarıdoğan E. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Human Reproduction* Vol. 20, No. 10. 2005; 2698-2704
37. Noble LS, Takayama K, Putman JM, Johns DA, Hinshelwood MM, Agarwal VR, Zhao Y, Carr BR. Prostaglandin E2 stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997; 82(2): 600-6
38. Tokushique N, Markham R, Russell P, Fraser I. Different types of small nerve fibers in eutopic endometrium and myometrium in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2007; 88: 795-803
39. Koninckx PR, et al. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril* 1991; 55: 759-765
40. Hemmings R, Falcone T. Endometriosis. In: Falcone T, Hurd WW, editors. *Clinical Reproductive Medicine and Surgery*. Philadelphia: Mosby Elsevier Publishers 2007; p. 729-45

41. Brosens I. Endometriosis and the outcome of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2004; 81: 1198-1200
42. Agarwal A, Gupta S, Sikka S. The role of free radicals and antioxidants in reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006; 18: 325-32
43. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002; 77: 1148-1155
44. Murphy AA. Clinical aspects of endometriosis. *Annals New York Academy of Sciences*. 1-10
45. Cheng YM, Wang ST, et al. Serum CA-125 in preoperative patients at high risk for endometriosis. *Obstet Gynecol* 2002; 99(3): 375-80
46. Alcazar JL. Transvaginal colour Doppler in patients with ovarian endometriomas and pelvic pain. *Hum Reprod* 2001; 16(12): 2672-5
47. Stratton PC, Winkel C, et al. Diagnostic accuracy of laparoscopy, magnetic resonance imaging, and histopathologic examination for the detection of endometriosis. *Fertil Steril* 2003; 79(5): 1078-85
48. Moen MH, Halvorsen TB. Histologic confirmation of endometriosis in different peritoneal lesions. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71(5): 337-42
49. Canis MDJ. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997; 67(5): 817-21
50. Gibbs RS, Karlan BY, Haney AF, Nygaard IE. *Danforth's Obstetrics and Gynecology*. 9th Ed., Lippincott Williams & Wilkins 2001: 230-245
51. Panay N. Advances in the medical management of endometriosis. *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 2008; 115(7): 814-7
52. Vignali MM, Infantino RM, et al. Endometriosis: novel etiopathogenetic concepts and clinical perspectives. *Fertil Steril* 2002; 78: 4, 665-678
53. Vercellini P, Frontino G, et al. Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen. *Fertil Steril* 2003; 80(3): 560-3
54. Müneyyirci-Delale O, Karacan M. Effect of norethindrone acetate in the treatment of symptomatic endometriosis. *Int J Fertil Womens Med* 1998; 43: 24-27
55. Chwalisz K, Mattia-Goldberg C, Lee M, et al. treatment of endometriosis with the novel selective progesterone receptor modulator (SPRM) Asoprosnil. *Fertil Steril* 2004; 82(Suppl 2): 583-4

56. Ferrero S, Abbamonte LH, Anserini P, et al. Future perspectives in the medical treatment of endometriosis. *Obstet Gynecol Survey* 2005; 60(12): 817-26
57. Kettel LM, Murphy AA, Morales AJ, et al. treatment of endometriosis with the antiprogestosterone mifepristone (RU486). *Fertil Steril* 1996; 65:23
58. Crosignani P, Olive D, Bergqvist A, et al. Advances in the management of endometriosis: an update for clinicians. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 179-189
59. Gestrinone Italian Study Group. Gestrinone versus gonadotropin-releasing hormone agonist for the treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a multicenter, randomized, double-blind study. *Fertil Steril* 1996; 66: 911-919
60. Hornstein MD, Surrey ES, Weisberg GW, Casino LA. Leuprolide acetate depot and hormonal add-back in endometriosis: a 12-month study. *Lupron Add-Back Study group. Obstet Gynecol* 1998; 91: 16-24
61. Kökçü A. Relationship between endometriosis and cancer from current perspective. *Arch Gynecol Obstet.* 2011; 284(6): 1473-9
62. Altıntaş D, Kökçü A, Tosun M, Çetinkaya MB, Kandemir B. Efficacy of recombinant human interferon- α -2b on experimental endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008; 139(1): 95-9
63. Altıntaş D, Kökçü A, Kandemir B, Çetinkaya MB, Tosun M. Efficacy of Imiquimod, an immunomodulatory agent, on experimental endometriosis. *Fertil Steril* 2008; 90(2): 401-5
64. Balasch J, Creus M, et al. Pentoxifylline versus placebo in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: a pilot randomized clinical trial. *Human Reprod* 1997; 12(9): 2046-50
65. Acien P, Quereda F, Campos A, et al. 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: 705-11
66. Nothnick WB. Treating endometriosis as an autoimmune disease. *Fertil Steril* 2001; 76: 223-31
67. Healy DL, Rogers PA, Hii L, et al. Angiogenesis: a new theory for endometriosis. *Hum Reprod Update* 1998; 4: 736-740
68. Vercellini P, Somigliana E, Vigano P, Abbiati A, Daguati R, Crosignani PG. Endometriosis: current and future medical therapies. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2007; 22(2): 275-306

69. Jackson B, Telner DE. Managing the misplaced: Approach to endometriosis. *Can Fam Physician* 2006; 52: 1420-1424
70. Padayatty SJ; Katz A, Wang Y, Eck P, Kwon O, Lee JH, Chen S, Corpe C, et al. Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *Journal of the American College of Nutrition* 2003; 22 (1): 18–35
71. Preedy VR, Watson RR, Sherma Z. *Dietary Components and Immune Function* Humana Press. (Nutrition and Health) 2010; 52: pp. 36
72. Altıntaş D, Kökçü A, Kandemir B, Tosun M, Çetinkaya MB. Comparison of the effects of raloxifene and anastrozole on experimental endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010; 150(1): 84-7
73. Bohler HC, Gercel-Taylor C, Lessey BA, Taylor DD. Endometriosis markers: immunologic alterations as diagnostic indicators for endometriosis. *Reprod Sci* 2007; 14(6): 595-604
74. Kumari J, Sahoo PK. High dietary vitamin C affects growth, non-specific immune responses and disease resistance in Asian catfish, *Clarias batrachus*. *Molecular and Cellular Biochemistry* 2005; 280: 25-33
75. Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Immune-enhancing role of vitamin C and zinc and effect on clinical conditions *Ann Nutr Metab* 2006; 50: 85-94
76. Sahoo PK, Mukherjee SC. Immunomodulation by dietary vitamin C in healthy and aflatoxin B1-induced immunocompromised rohu (*Labeo rohita*). *Comparative Immunology, Microbiology & Infectious Diseases* 2003; 26: 65-76
77. Taper HS, Jamison JM, Gilloteaux J, Summers JL, Calderon PB. Inhibition of the development of metastases by dietary vitamin C:K3 combination. 2004; 75: 955-967

- Bu uzmanlık tezi çalışmasına, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Lisansüstü Tezleri Destekleme Programı katkıda bulunmuştur.