



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**ANTALYA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**  
**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

**PELVİK İNFLAMATUAR HASTALIK (PID) VEYA TUBAOVARYAN APSE  
(TOA) TANISINDA SERUM KALLİSTATİN DÜZEYİNİN BİYOBELİRTEÇ  
OLARAK KULLANILABİLİRLİĞİ**

**Dr. Meryem Büşra Birsen**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANTALYA/2023**



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
ANTALYA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

**PELVİK İNFLAMATUAR HASTALIK (PID) VEYA TUBO-OVARYAN APSE  
(TOA) TANISINDA SERUM KALLİSTATİN DÜZEYİNİN BİYOBELİRTEÇ  
OLARAK KULLANILABİLİRLİĞİ**

**Dr. Meryem Büşra Birsen**

**Tez Danışmanı: Dr.Öğr.Üyesi Metin Kaba**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**ANTALYA/2023**

# İÇİNDEKİLER

|                                                          |                               |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------|
| İÇİNDEKİLER.....                                         | i                             |
| TEŞEKKÜR.....                                            | Error! Bookmark not defined.i |
| KISALTMALAR.....                                         | iv                            |
| TABLolar.....                                            | vi                            |
| ŞEKİLLER.....                                            | vii                           |
| ÖZET.....                                                | viii                          |
| ABSTRACT .....                                           | ix                            |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ .....                                    | Error! Bookmark not defined.  |
| 2.GENEL BİLGİLER.....                                    | 2                             |
| 2.1 PELVİK İNFLAMATUVAR HASTALIK.....                    | 2                             |
| 2.1.1 EPİDEMİYOLOJİ.....                                 | 3                             |
| 2.1.2 ETYOLOJİ.....                                      | 3                             |
| 2.1.3 PATOFİZYOLOJİ.....                                 | 4                             |
| 2.1.3.1 BAĞIŞIK YANIT.....                               | 5                             |
| 2.1.3.2 DOĞAL İMMÜN YANIT VE YER ALAN HÜCRELER.....      | 5                             |
| 2.1.3.3 EDİNSEL İMMÜN YANIT VE YER ALAN HÜCRELER.....    | 7                             |
| 2.1.3.4 İNFLAMASYON VE AKUT FAZ YANITI.....              | 8                             |
| 2.1.3.5 PID PATOGENEZİNDE İMMÜN KAÇIŞ MEKANİZMALARI..... | 9                             |
| 2.1.4 RİSK FAKTÖRLERİ.....                               | 11                            |
| 2.1.5 KLİNİK.....                                        | 13                            |
| 2.1.6 TANI.....                                          | 14                            |
| 2.1.7 AYIRICI TANI.....                                  | 15                            |
| 2.1.8 TEDAVİ.....                                        | 16                            |
| 2.2 TUBO-OVARYAN APSE.....                               | 19                            |
| 2.2.1 EPİDEMİYOLOJİ.....                                 | 19                            |
| 2.2.2 ETYOLOJİ.....                                      | 20                            |
| 2.2.3 PATOGENEZ.....                                     | 20                            |
| 2.2.4 RİSK FAKTÖRLERİ.....                               | 21                            |
| 2.2.5 KLİNİK.....                                        | 22                            |

|                                                                                                  |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.2.6 TANI.....                                                                                  | 22        |
| 2.2.7 AYIRICI TANI.....                                                                          | 24        |
| 2.2.8 TEDAVİ.....                                                                                | 25        |
| 2.3 CRP VE DİĞER BİYOBELİRTEÇLER.....                                                            | 30        |
| 2.4 PROTEAZLAR/SERİN PROTEAZLAR/SERİN PROTEAZ İNHİBİTÖRLERİ /<br>KALLİSTATİN<br>(SERPİN A4)..... | 31        |
| 2.4.1 PROTEAZLAR(PEPTİDAZLAR).....                                                               | 31        |
| 2.4.2 SERİN PROTEAZLAR.....                                                                      | 32        |
| 2.4.3 SERPİNLER(SERİN PROTEAZ İNHİBİTÖRLERİ).....                                                | 32        |
| 2.4.4 SERPİNLERİN YAPISI VE FONKSİYONLARI.....                                                   | 32        |
| 2.4.5 SERPİNLERİN ADLANDIRILMASI.....                                                            | 33        |
| 2.4.6 KALLİSTATİN(SERPİN A4).....                                                                | 35        |
| <b>3.GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>                                                                    | <b>37</b> |
| 3.1 KALLİSTATİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN YÖNTEM.....                                      | 37        |
| 3.2 SERUM KALLİSTATİN BİYOKİMYASAL ÖLÇÜMÜ.....                                                   | 38        |
| 3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....                                                                    | 39        |
| <b>4.BULGULAR.....</b>                                                                           | <b>40</b> |
| <b>5.TARTIŞMA.....</b>                                                                           | <b>48</b> |
| <b>6.SONUÇ.....</b>                                                                              | <b>52</b> |
| <b>7.KAYNAKLAR.....</b>                                                                          | <b>53</b> |

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin sonuna gelirken bu uzun ve zorlu süreçte bilgi ve deneyimlerinden çok şey öğrendiğim, aynı zamanda tezimin hazırlanmasının her aşamasında büyük emeği ve katkısı olan çok kıymetli hocam Öğretim Üyesi Dr. Metin KABA'ya çok teşekkür ederim.

Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Burak KARADAĞ başta olmak üzere, her zaman özveri ile klinik eğitimime ve cerrahi yeterliliğime büyük katkı sağlayan saygıdeğer hocalarım; Doç. Dr. Hasan Ali İnal, Op.Dr. Özgür Özdemir, Op.Dr. Bekir Sıtkı İsenlik ve Doç. Dr. Işıl Köleli'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Perinatolojiye bize tüm detayları ile sevdiren ve öğreten, uzun uzun birlikte ultrason yaptığımız hocam Doç. Dr. And Yavuz ve Op. Dr. Hasan Berkan Sayal'a çok teşekkür ederim.

Hem cerrahi hem teorik bilgi birikimlerine çok saygı duyduğum, uzun ameliyatlarda bile anatomiye tüm ayrıntıları ile bize gösteren saygıdeğer jinekoloji onkoloji hocalarım Doç. Dr. Tayfun Toptaş ve Doç. Dr. Işın Üreyen'e sonsuz teşekkür ederim.

Eğitimimizde çok emeği bulunan, çok fedakar ve idealist olan, cerrahi ve klinik yeteneğine hayran olduğum, her zaman örnek aldığım Prof. Dr. Aysel Uysal'a çok teşekkür ederim.

Kısa süre de olsa çalışma fırsatı bulduğum sevgili hocam Prof. Dr. Onur Erol'a çok teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığımız uzman abi ve ablalarım, bizlere her zaman destek olan sevgili hemşire ablalarım ve canla başla çalışan tüm personel ekibe çok teşekkür ediyorum.

4 yıl boyunca her zaman yanyana olduğumuz, tüm zorlukları birlikte aştığımız, kâh çok üzüldüğümüz, kâh çok güldüğümüz ama hep uyum ve anlayış içerisinde birlikte çalıştığımız başta eşkıdemlerim olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma çok teşekkür ediyorum ve sizleri çok seviyorum.

Beni bugünlere getiren, tüm fedakarlıkları gösteren, haklarını ödeyemeyeceğim sevgili dedem, anneannem, annem, babam ve kardeşlerime çok teşekkür ederim.

Ve son olarak 4 yıl boyunca tüm stresimi, yorgunluğumu, kahrımı çeken; ne zaman yapamayacağım yorulduğum desem yeniden yüreklendiren; desteğini, ilgisini ve sevgisini her zaman hissettiren; tez yazmaya başlama aşamamda en az benim kadar emek sarf eden çok kıymetli canım eşime sonsuz teşekkür ederim.

## KISALTMALAR

**ACOG:** The American Collage of Obstetricians and Gynecologists

**AMP:** Antimikrobiyal Peptit

**BMI:** Body Mass İndex

**BT:** Bilgisayarlı Tomografi

**BV:** Bakteriyel Vajinozis

**CDC:** Centers for Disease Control and Prevention

**CPAF:** Proteaz Aktive Edici Faktör

**CRP:** C Reaktif Protein

**CYBH:** Cinsel Yolla Bulaşan Hastalık

**DM:** Diabetes Mellitus

**DMAH:** Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

**DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü

**eNOS:** Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz

**FM:** Fizik Muayene

**FPR-2:** Formil Peptit Reseptör 2

**HIV:** Human İmmunodeficiency Virüs

**HRP:** Avidin-Horseradish Peroxidase

**hs-CRP:** High Sensitive C-Reaktif Protein

**IBS:** İnflamatuvar Barsak Sendromu

**ICAM:** Hücreler Arası Adhezyon Molekülü

**IFN:** İnterferon

**IL:** İnterlökin

**IM:** İntramüsküler

**IV:** İntravenöz

**IVF:** İn Vitro Fertilizasyon

**KL:** Kalliatatin

**LS:** Laparoskopi

**LT:** Laparotomi

**MI:** Miyokard Enfarktüs

**MRg:** Manyetik Rezonans Görüntüleme  
**NF-kB:** Nücleer Faktör Kappa B  
**NLR:** Nötrofil/Lenfosit Oranı  
**OD:** Optik Dansite  
**OKS:** Oral Kontraseptif  
**PI3K:** Fosfoinositid-3 Kinaz  
**PID:** Pelvik İnflamatuvar Hastalık  
**PMN:** Polimorf Nükleer Hücreler  
**PLR:** Platelet/Lenfosit Oranı  
**PTR:** Patern Tanıma Reseptörleri  
**RIA:** Rahim İçi Araç  
**ROS:** Reaktif Oksijen Türleri  
**SAT:** Son Adet Tarihi  
**SPSS:** Statistical Package for the Social Science  
**TGF:** Transforming Growth Faktör  
**Th:** T Helper Hücresi  
**TLR:** Toll Like Reseptör  
**TNF:** Tümör Nekroz Faktör  
**TOA:** Tuba-Ovaryan Apse  
**USG:** Ultrasonografi  
**VEGF:** Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü  
**WBC:** White Blood Cell  
**YBÜ:** Yoğun Bakım Ünitesi

## **TABLÖLAR**

**Tablo 1:** Bakteriyel Vajinozis Tedavi Protokolleri

**Tablo 2:** Pelvik İnflamatuvar Hastalık Tanı Kriterleri

**Tablo 3:** Pelvik İnflamatuvar Hastalık Ayırıcı Tanıları

**Tablo 4:** Pelvik İnflamatuvar Hastalık için Önerilen İntramüsküler veya Oral Tedavi Rejimleri

**Tablo 5:** Pelvik İnflamatuvar Hastalık İçin Önerilen Parenteral Tedavi Rejimleri

**Tablo 6:** Pelvik İnflamatuvar Hastalık İçin Önerilen Alternatif Parenteral Tedavi Rejimleri

**Tablo 7:** Tubaovaryan Apse Risk Faktörleri

**Tablo 8:** Tubaovaryan Apse Tedavisi İçin Önerilen Parenteral Rejimler

**Tablo-9:** Tubaovaryan Apse Tedavisi İçin Önerilen Alternatif Parenteral Rejimler

**Tablo-10:** Tubaovaryan Apse Tedavisinde Uygulanan Oral Rejimler

**Tablo-11:** Serpin Çeşitleri ve Adlandırılması

**Tablo-12:** Kallistatin Kitinin Çalışma Prensipleri

**Tablo-13:** Katılımcıların Sosyodemografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

**Tablo-14:** Vaka Grubunun Klinik Özellikleri

**Tablo-15:** Vaka Grubunda Kallistatin Değerinin Tedavi Şekli ile İlişkisi

**Tablo-16:** Vaka Grubunda Kallistatin Değerinin Apse Morfolojisi ve Boyutu ile İlişkisi

**Tablo-17:** Gruplar Arasında Laboratuvar Değerlerinin Kıyaslanması

**Tablo-18:** İstatistiksel Olarak Anlamlı Bulunan Kallistatin Düzeyinin ROC Eğrisi Analizi  
Sonucu Belirlenen Sensitivite ve Spesifiteleri

**Tablo-19:** Kallistatin Değeri ile Yaş, Apse Çapı ve CRP Arasında Korelasyon İlişkisi

## ŞEKİLLER

**Şekil 1:** Pelvik İnflamatuvar Hastalık Gelişim Yerleri ve Mekanizması

**Şekil 2:** Hematopoetik Progenitör (öncü) Hücre Çeşitleri

**Şekil 3:** Pelvik İnflamatuvar Hastalık Patogenezi ve İmmün Kaçış Mekanizmaları

**Şekil 4:** TOA Yerleşim Yerleri ve Sepsis Patofizyolojisi

**Şekil 5:** TOA'nın Ultrasonografik Görüntüsü

**Şekil 6:** TOA'nın BT görüntüsü

**Şekil 7:** Rüptüre TOA (Sepsis) Tablosunda Yönetim

**Şekil 8:** Serpinin Yapısı

**Şekil-9:** Çalışmamızın Akış Şeması

**Şekil-10:** Kallistatin Roc Eğrisi

## ÖZ

**Amaç:** Amerika Birleşik Devletleri'nde reproduktif çağıdaki kadınların yıllık %4,4'ünde (2,5 milyon) pelvik inflamatuvar hastalık (PID) öyküsü bulunmaktadır. Hastaneye yatırılan PID vakalarının %2,3-20'sinde apse rüptürü veya sepsis gibi önemli morbidite ve mortaliteye neden olabilen komplikasyonlar görülmektedir. Mortalite ve morbiditenin en aza indirilebilmesi için kısa sürede tanı konulması ve tedaviye başlanması çok önemlidir. Bu nedenle çalışmamızda PID veya tubo-ovaryan apse (TOA) tanısı konulmasında serum kallistatin düzeyinin biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini araştırmayı amaçladık.

**Gereç-Yöntem:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekolojik Kliniği'nde 01.10.22-01.10.23 tarihleri arasında PID ve TOA tanısı ile takip ve tedavisinin yapıldığı 30 hastanın yatışı sırasında tam kan sayımı, biyokimya, C-Reaktif Protein (CRP) gibi kan parametreleri ile beraber serum kallistatin düzeyinin ölçümü için de ayrı bir tüpe kan alındı. Kallistatin ölçümü için alınan kan 4000 g'de 10 dk santrifüje edilerek buzdolabında eksi 80 santigrat derecede saklandı. Kontrol grubu aynı kliniğe elektif ameliyatlar için başvuran 30 hastadan oluşturuldu. Bu hastalardan da aynı şekilde kan parametreleri alındı ve kallistatin için alınan kan örnekleri biriktirilip saklandı. Hedeflenen örneklem büyüklüğüne ulaşınca kan örnekleri çözündürülerek serum kallistatin düzeyleri ölçüldü. Ölçüm sonuçları veri tabanına kaydedildi. Verilerin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi SPSS 20.0 istatistik paket programı ile değerlendirildi ve anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Gruplar arasında sosyodemografik özellikler kıyaslandığında; yaş ( $p=0,079$ ) ve VKİ ( $p=0,594$ ) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamışken, medeni hal ( $p<0,001$ ), gebelik sayısı ( $p=0,044$ ), parite sayısı ( $p<0,001$ ), özgeçmişinde rahim içi araç öyküsü ( $p=0,005$ ), geçirilmiş cerrahi öykü ( $p=0,003$ ) açısından ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Gruplar arasında labratuvar değerleri kıyaslandığında serum hemoglobin ( $p:0,008$ ), lökosit ( $p<0,001$ ), nötrofil ( $p<0,001$ ), platelet ( $p<0,001$ ), nötrofil/lenfosit oranı ( $p<0,001$ ), platelet/lenfosit oranı ( $p<0,001$ ), high sensitive CRP ( $p<0,001$ ), kallistatin ( $p=0,006$ ) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır.

**Sonuç:** PID ve TOA'lı hastalar (grup 2, n:30) ile kontrol grubunu (grup 1, n:30) karşılaştıran çalışmamızın sonucunda serum Kallistatin seviyelerinin PID ve TOA tanısı konulmasında kullanılabilecek bir biyobelirteç olduğu görülmüştür. Bu çalışmanın sonucunun doğrulanması için daha çok sayıda katılımcıyı içeren prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** C-reactive protein; kallistatin; pelvik inflamatuvar hastalık; tubaovaryen apse

## ABSTRACT

**Introduction:** In the United States, 4.4% (2.5 million) of women of reproductive age have a history of pelvic inflammatory disease (PID) annually. Complications such as abscess rupture or sepsis, which can cause significant morbidity and mortality, occur in 2.3-20% of hospitalized PID cases. It is very important to diagnose and start treatment as soon as possible in order to minimize mortality and morbidity. In this study, we aimed to investigate the usability of serum kallistatin level as a biomarker to help in the diagnosis of PID or tubo-ovarian abscess (TOA).

**Materials-Methods:** Complete blood count, biochemistry, C-Reactive tests were performed during the hospitalization of 30 patients diagnosed with PID and TOA, who were followed up and treated at the Gynecological Clinic of Health Sciences University (HSU) Antalya Training and Research Hospital between 21.7.22 and 30.5.23. Blood was taken into a separate tube to measure serum kallistatin level along with blood parameters such as protein (CRP). The blood taken for kallistatin measurement was centrifuged at 2000 g for 10 minutes and stored in the refrigerator at minus 80 degrees Celsius. The control group consisted of 30 patients who applied to the same clinic for elective surgeries. Blood parameters were taken from these patients in the same way, and blood samples taken for kallistatin were collected and stored. When the target sample size was reached, blood samples were thawed and serum kallistatin levels were measured. Measurement results were recorded in the database. The statistical significance level of the data between the groups was evaluated with the SPSS 20.0 statistical package program and the significance level was accepted as  $p < 0.05$ .

**Results:** When sociodemographic characteristics were compared between groups; While there was no statistically significant difference in terms of age ( $p: 0.079$ ) and BMI ( $p=0.594$ ), marital status ( $p<0.001$ ), number of pregnancies ( $p=0.044$ ), parity number ( $p<0.001$ ), history of intrauterine device in the past history. A statistically significant difference was found in terms of ( $p=0.005$ ) and previous surgical history ( $p=0.003$ ). When laboratory values were compared between the groups, serum hemoglobin ( $p:0.008$ ), leukocyte ( $p<0.001$ ), neutrophil ( $p<0.001$ ), platelet ( $p<0.001$ ), neutrophil/lymphocyte ratio ( $p<0.001$ ), platelet/lymphocyte ratio ( $p<0.001$ ), high A statistically significant difference was detected in terms of sensitive CRP ( $p: <0.001$ ) and kallistatin ( $p=0.006$ ).

**Conclusion:** As a result of our study comparing patients with PID and TOA (group 2, n:30) and the control group (group 1, n:30), it was seen that serum Kallistatin levels are a biomarker that can be used in diagnosing PID and TOA. A prospective study involving a larger number of participants is needed to confirm the results of this study.

**Keywords:** C- reactive protein; kallistatin; pelvic inflammatory disease; tubaovarian abscess

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayene Anketi 2013–2014 verilerine göre, Amerika Birleşik Devletleri'nde reproduktif çağıdaki kadınların %4,4'ünde (2,5 milyon) pelvik inflamatuvar hastalık (PID) öyküsü bulunmaktadır (1). Hastaneye yatırılan PID vakalarının %2,3-20'sine tubo-ovaryan apse (TOA) de eşlik etmekte olup bu durum apse rüptürü veya sepsis gibi yüksek morbidite ve mortaliteye neden olabilen ciddi komplikasyonlarla sonuçlanabilmektedir (2). Hem TOA'nın ciddi komplikasyonlarını değerlendirmek hem de ayırıcı tanıların dışlanması açısından klinik değerlendirme, ek görüntüleme yöntemleri ve biyokimyasal belirteçler ile doğru tanıya hızlı bir şekilde ulaşmak ve uygun medikal tedaviye en kısa sürede başlamak çok önemlidir.

PID ve TOA tanısında güvenilir ve pratikte en sık kullanılan biyobelirteç C-Reaktif protein (CRP) olup serum seviyelerinin ilk olarak pnömokokal pnömonide yükseldiği saptanmıştır (3). CRP pentraxin ailesinden ligand bağlayıcı plazma proteindir. Sitokin ve interlökin (IL)-6 cevabına bağlı olarak salgılanmaktadır. Yarılanma ömrü 19 saattir (3). İnflamasyondan bağımsız olarak travma, akut pankreatit, yanık, malignite ve miyokard enfarktüsü gibi durumlarda da yükselebilir. Bu nedenle PID, TOA ve sepsis tanısında kullanılan spesifik bir biyobelirteç değildir.

Kallistatin ilk defa 1992 yılında Chao ve ark tarafından keşfedilmiş bir insan serin proteinaz inhibitörü olup, bir doku kallikrein bağlayıcı protein olarak tanımlanmıştır (4). Kallistatin antihipertansif ve antinflamatuar etkilerini doku kallikrein–kinin sisteminin inhibisyonu ile vazodilatasyon mekanizmasını aktifleştirerek gerçekleştirmektedir (5). KS anti-inflamatuar etkisini TNF- $\alpha$  yanıtını inhibe ederek ve endotel hücrelerinde Nücleer Faktör Kappa-B (NF-Kb) yıkımını artırarak gerçekleştirmektedir (6). Yapılan bir çalışmada kallistatinin oksidatif stres ve inflamasyonu baskılayarak miyokardial iskemiden, vücutta su ve tuz tutulumunu sağlayarak da oluşabilecek renal hasardan koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (7). Özetle kallistatinin fonksiyonları: Anjiyogenezisi, inflamasyonu, apoptozisi, hipertrofiyi, fibrozisi ve oksidatif stresi baskılamaktır.

Bu tez çalışmasında kallistatinin PID ve TOA ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bir biyobelirteç olarak en sık kullanılan CRP tanı koymada yeterince özgül ve spesifik olmadığı için, daha spesifik bir biyobelirteç olarak kallistatinin kullanılabilirliği araştırılmıştır.

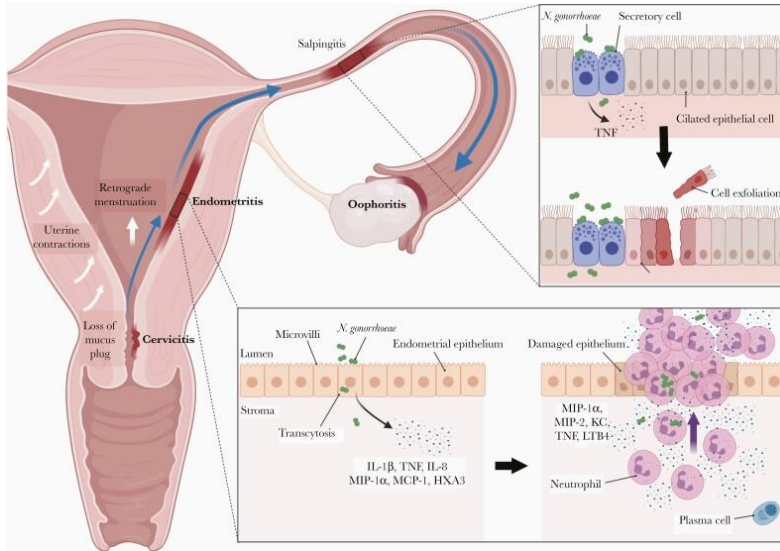
## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1 PELVİK İNFLAMATUAR HASTALIK

PID; endometrium, tuba, adneks ve periton dahil olmak üzere üst kadın genital traktusu etkileyen, polimikrobiyal özellikte bir enfeksiyondur (8). PID asemptomatik bir durumdan yaşamı tehdit eden TOA'ya kadar değişim gösteren geniş bir spektruma sahiptir (9).

PID öncelikle cinsel açıdan aktif reproduktif çağıdaki genç kadınları etkilemektedir (1). Cinsel olarak aktif 15-29 yaş arasındaki kadınlarda da bakteriyel enfeksiyonlar arasında en sık görülenidir (9).

PID tanısı klinik olarak konulmakta olup tek bir test tanıyı kesinleştirmek için yeterince sensitif ve spesifik değildir. Ayrıca, tanı konulması için öncelikle ayırıcı tanıların dışlanması gerektiği için teşhis edilmesi zor olan hastalık grupları arasındadır. Bu yüzden doğru tanı konulup etkili tedavi edilmesi çok önemlidir. Çünkü tedavi edilmeyen PID kronik pelvik ağrı, apse, infertilite ve ektopik gebelik nedeni olabilmektedir(1).



Şekil-1: Pelvik İnflamatuar Hastalık Gelişim Yerleri ve Mekanizması(10).

### 2.1.1 EPİDEMİYOLOJİ

PID ile ilgili düşük ve orta gelirli ülkelerde daha sınırlı sayıda veri bulunurken, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avrupa'daki ulusal veri tabanları çok daha kapsamlı ve ayrıntılı analizlere sahiptir. PID dağılımı yaşa, ırka ve yaşanılan bölgeye göre farklılıklar göstermektedir. En yüksek oran siyahi (İspanyol kökenli olmayan) kadınlar ve güneyde yaşayanlar olarak belirlenmiştir. Amerikan Kızılderilileri ve Alaska yerlisi kadınlar arasında PID oranında düşüşler bildirilse de, ABD'deki farklı etnik yapıya sahip kişilerde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir (11).

Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayene Anketi 2013–2014 verilerine göre, ABD'de 18 ile 44 yaş arası kadınların %4,4'ünde (2,5 milyon) PID öyküsü mevcuttur (1). Çalışmalar; PID oranlarında 2000 yılından itibaren genel bir düşüş olduğunu göstermektedir. Bu düşüşün C. Trachomatis taramasının yaygın olarak uygulanmasından kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Buna rağmen N. Gonorrhoeae vakaları artmakta olup bu durum N. Gonorrhoeae'nin antibiyotige direnç kazandığını düşündürmektedir (12).

Her yıl yaklaşık ortalama 90.000 hasta PID semptomları ile polikliniğe başvurmakta olup maliyeti hasta başına yaklaşık 2.000 dolar civarındadır (13). Tanının geç konulması hasta sağlığını riske atmakla birlikte tedavi maliyetlerini de ciddi oranda arttırmaktadır(14).

### 2.1.2 ETYOLOJİ

PID'nin etyolojisi, son 70 yılda daha doğru tanı testlerinin kullanımı ile değişmiştir. PID 1950'li yıllarda daha çok Mycobacterium tuberculosis ve N. Gonorrhoeae ile ilişkilendirilmişken 1980'lerde yalnızca N. Gonorrhoeae ile ilişkilendirilmiştir. Son yayınlar ise PID'nin ağırlıklı olarak gonokokal ve/veya klamidyal enfeksiyona bağlı olduğunu göstermektedir (11).

PID çoğunlukla polimikrobiyal bir enfeksiyon olup %85'i cinsel yolla bulaşmakta ve bakteriyel vajinozis ilişkili patojenlerden oluşmaktadır. Cinsel aktif kadınlar arasında N.Gonorrhoeae ve C. Trachomatis PID'de en sık tanımlanan patojenlerdir. N.Gonorrhoeae veya C. Trachomatis bulunan kadınların yaklaşık %10 ile %15'inde PID gelişmektedir. Daha nadir olarak Mycoplasma Genitalium bu sırayı takip etmektedir. Postmenapozal dönemde görülen PID'den ise daha çok Escherichia coli gibi kolonik bakteriler, Mycobacterium Tuberculosis, Haemophilus Influenzae, Streptococcus Pneumoniae ve Aktinomikoz sorumlu tutulmaktadır (13).

Bakteriyel vajinozisten sorumlu; Peptostreptococcus ve Bacteroides türleri, solunum yollarından sorumlu; Haemophilus Influenza, Streptococcus Pneumonia, Staphylococcus Aureus gibi ajanlar, gastrointestinal sistemden sorumlu; Escherichia coli, Bacteroides Fragilis, grup B Streptokoklar gibi ajanlar da akut PID ile ilişkilendirilmiştir. Fakat genel olarak vakaların yaklaşık % 15'ini oluşturduğu saptanmıştır (15).

N. Gonorrhoeae diğer ajanlara göre daha akut ve şiddetli semptomlarla ortaya çıktığı için erken tanı ve tedavi şansı daha yüksektir. C. Trachomatis ise daha asemptomatik seyretmekte ve çoğunlukla da subklinik PID olarak görülmektedir. Ancak avantaj gibi görünen bu durumun kronik pelvik ağrı ve infertilite gibi olumsuz uzun vadeli sonuçlara neden olabileceği unutulmamalıdır (13). Tedavi edilmezse klamidya veya gonore enfeksiyonu olan kadınların yaklaşık %10-20'sinde PID gelişebilmektedir. Bu konudaki birçok çalışma C. Trachomatis taraması sonrası PID prevalansında düşüş olduğunu göstermektedir(16).

Bakteriyel vajinozis (BV), infertilite ve kronik pelvik ağrı gibi önemli sağlık sorunlarına neden olabilen PID ve endometrit ile ilişkili bulunmuştur. Reprodüktif çağda normal vajen florasında laktobasil hakimiyeti bulunmakta olup birçok aerob ve anaerob mikroorganizma da bulunmaktadır. BV'de laktobasillerin sayıca azalması pH dengesini bozmaktadır. Bozulan pH'da normal florada %1'den az olan G.Vajinalis, Ureaplasma Urealyticum, Mycoplasma Hominis, Precotella ve Bacteroides gibi anaerobik mikroorganizmaların sayıca artmasına ve alt genitoüriner sistemin enflamatuvar sürecinin başlamasına neden olmaktadır. BV'nin PID'ye ve hatta infertiliteye yol açmasında rol oynayan birçok etki mekanizması bulunmaktadır. BV'de dentritik hücre aracılığı ile hücrel bağışıklık sisteminin indüklendiği ve proinflamatuvar sitokin düzeyinin artırılarak vajen mukozasının inflamasyonuna neden olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda infertilite nedeniyle takip edilen ve BV saptanan kadınlarda daha yüksek servikal IL-1 $\beta$ , IL-6 ve IL-8 seviyeleri saptanmıştır. Bu inflamasyonun varlığı, antijenik olan seminal sıvı bileşenlerinin immün hedeflemesine yol açarak akrozomal spermi korumak için bu bileşenlerin sperme tutunmasına ve üst kadın genital traktusa taşınmasına neden olmaktadır. Bu noktada çeşitli patolojik süreçler ile tubal obstrüksiyon oluşmakta ve bu da infertiliteye neden olmaktadır. Bir diğer mekanizma ise BV'ye neden olan mikroorganizmaların sialidaz enzimi sayesinde servikal mukus içerisindeki müsinleri hidrolize ederek servikal mukus bütünlüğünü bozmasıdır. Böylece PID ve diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklara (CYBH) neden olabilecek bakteriler için üst genital sistem korunmasız

hale gelmektedir. BV'nin C. Trachomatis ve N. gonorrhoeae'ye olan duyarlılığı sırasıyla 3,4 ve 4,1 kat arttırdığı gösterilmiştir. Bu yüzden BV'nin subklinik PID hatta infertiliteye ilerlemeden tedavi edilmesi çok önemlidir(17).

**Tablo-1:Bakteriyel Vajinoziste Tedavi Protokolleri (18).**

|                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1-METRANİDAZOL:</b><br>Metranidazol (flagyl): 7 gün, günde 2 kez 500 mg, oral<br>Metranidazol jel (vajinal metrogel): 5 gün, günde 1 kez,5 gr (1 aplikatör), intravajinal                                                                                 |
| <b>2-KLİNDAMİSİN:</b><br>Klindamisin krem %2 (cleosin): 7 gün, günde 1 kez ,5 gr (1 aplikatör), intravajinal<br>Klindamisin ovül: 3 gün, günde 1 kez 100 mg, intravajinal<br>Klindamisin: 7gün, günde 2 kez, 300 mg, oral ya da 5gün, günde 1 kez 1 gr, oral |
| <b>3-ALTERNATİF REJİMLER:</b><br>Tinidazol (tindamax): 2 gün, günde 1 kez 2 gr, oral ya da 5 gün, günde 1 kez 1gr oral<br>Seknidazol:1 gün, günde 1gr tek doz oral                                                                                           |

### 2.1.3 PATOGENEZ

#### 2.1.3.1 BAĞIŞIK YANIT:

Bağışıklık sistemi (immün sistem), enfeksiyonlara karşı savunmayı sağlayan hücre ve doku topluluğudur. Vücudumuza giren ve yabancı olarak algılanan maddelere karşı antikorların ortaya koyduğu koordine reaksiyon da “bağışık yanıt (immün yanıt)” olarak adlandırılmaktadır. Konak kendini enfeksiyona karşı doğal ve edinsel (adaptif) olarak adlandırılan iki tip bağışık yanıt kullanarak savunmaktadır. Doğal bağışık yanıt nonspesifiktir, doğuştan bulunmaktadır. Edinsel bağışık yanıt ise belirli bir patojene spesifik olarak ortaya çıkmaktadır ve hafıza özelliğine sahiptir. Edinsel bağışık yanıt geçmişte karşılaştığı patojene karşı hızlı ve güçlü yanıt verebilmektedir(19).

#### 2.1.3.2 DOĞAL İMMÜN YANIT VE YER ALAN HÜCRELER:

Doğal bağışık yanıtta ilk aşamada özgün olmayan savunma mekanizması devreye girmekte ve mukoza gibi bariyerlerle koruma sağlanmaktadır. İkinci aşamada ise; patojenler ortadan kaldırılmaktadır. Doğal bağışık yanıt bakteriyel ve viral enfeksiyonların hücre ve doku hasarı oluşturmalarıyla tetiklenmektedir ve hasarlanan bölgeden bir kısım kimyasal maddeler salınmaktadır. Bu mekanizma enfeksiyonun hızlı ve etkin bir biçimde kontrol altına alınabilmesi için gereklidir. Bu bariyer mekanizmaları şunlardır:

-Deri, muköz membranlar, tükürük, ter, mide sıvısı, idrar ve vajinal salgılar (vajinal salgılar laktik asitle birleşerek vajeni asidik hale getirirler ve böylece potansiyel patojenik bakterilerin kolonizasyonu engellenmiş olur),

-Fiziksel geçişi önlemek amacı ile solunum yolu, gastrointestinal ve genitoüriner sistemlerdeki epiteli kaplayan hücreler arasındaki sıkı bağlantılar (kadherin aracılı bağlantılar),

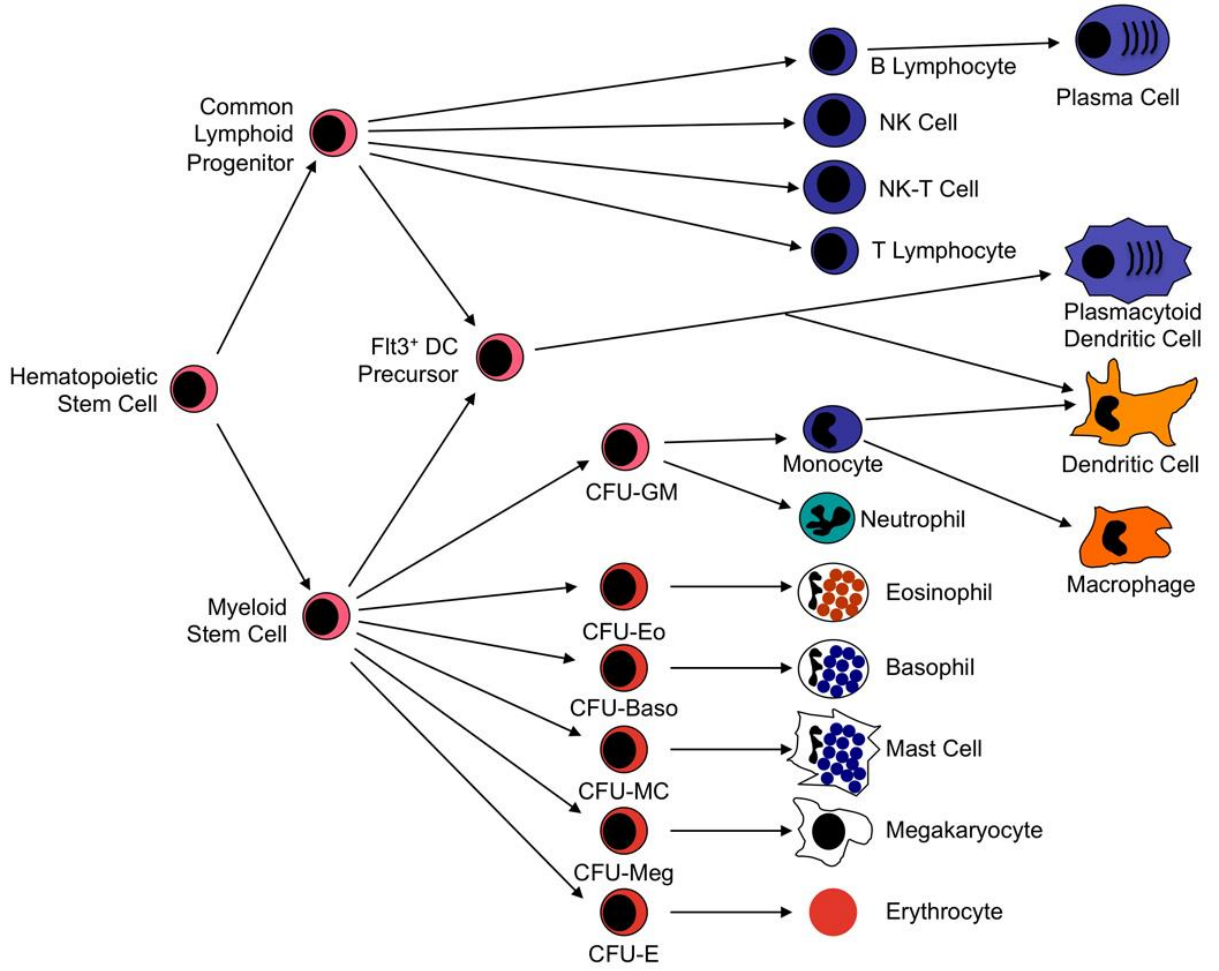
-Solunan, yutulan veya assendan yolla bulaşan partiküllerin geçişini zorlaştırarak yapışmasını önleyen mukus salgısı,

-Mukus tabakasının içinde bulunan ve sürekli dışa doğru sirkülasyonu sağlayan silyalı epitel (20).

Doğal bağışıklığın ilk hattı mekanik bariyerlerden oluşmakta iken ikinci savunma hattı bu bariyeri aşan hücrelerin ortadan kaldırılmasında rol oynayan spesifik hücre ve molekülleri içermektedir. Savunma hücrelerinde bulunan Toll Like Reseptörler (TLR) antijenlere bağlanarak patojen hücrelerin tanınmasını sağlamaktadır. TLR'ler, doğal bağışıklık sistemi hücrelerinin (monositler, makrofajlar, epitelyal hücreler ve nötrofiller) ayrıca dendritik hücreler gibi adaptif bağışıklık sistemi hücrelerinin içinde bulunan transmembran Patern Tanıma Reseptörleri (PTR)'dir. Hedef antijenlere TLR'nin bağlanmasıyla birlikte kimyasal tetikleyicilerin salınması için aktivasyon başlamaktadır (21).

Aktive olduklarında hücrelerden salınanlar biyokimyasal maddeler şunlardır: Diğer hücrelerin fonksiyonlarını düzenleyen sitokinler, inflamatuvar lökositleri harekete geçiren kemokinler, reaktif serbest radikal türleri ile biyoaktif aminler ve enzimler. Sitolinler hücrelerin birbiriyle iletişim kurmalarını sağlamakta olup inflamasyon sürecinde yer alan ana kimyasal haberci ajanlardır. Sitolinler IL ve TNF ailesini içermekte olup hem edinsel hem de doğal bağışık yanıtta yer almaktadır (20).

Doğal immün yanıtta yer alan hücreler: nötrofil, bazofil, eozinofil, makrofaj ve monositler.



**Şekil-2:** Hematopoetik Kök Hücre Kaynaklı Hücre Çeşitleri (22).

### 2.1.3.3 EDİNSEL İMMÜN YANIT VE YER ALAN HÜCRELER

Edinsel immün yanıt, doğal bağışıklıktan farklı olarak bellek özelliğine sahip özgül bir savunma mekanizmasına sahiptir. Humoral ve hücresel bağışıklık olarak ikiye ayrılmaktadır. Humoral bağışıklık B lenfositler ve antikorları içerirken, hücresel bağışıklık T lenfositleri içermektedir. Lenfatik sistem edinsel immün yanıt ile ilişkilidir. Makrofajlar ve dentritik hücrelerle antijenler yakalanır ve T hücrelere sunulur. Böylece edinsel immün yanıt aktifleşmiş olur. Bu da bize edinsel immün yanıtın aktifleşebilmesi için doğal immün yanıt hücrelerine gereksinim duyduğunu göstermektedir.

Edinsel immün yanıtta yer alan hücreler: Dentritik hücreler ve lenfositlerdir (T ve B lenfositler ile naturel killer hücreler)

Dentritik hücreler: Doğal immün yanıtta ve edinsel immün yanıtta yer almakta olup TLR ile patojenleri tanıyarak antijenleri fagosit etmekte ve sonrasında da lenfoid organlara gelerek lenfositlere antijen sunmaktadır (23).

Lenfositler: Üç tip lenfosit bulunmakta olup bunlar: Naturel Killer (NK) hücreler, T ve B lenfositlerdir.

B ve T lenfositlerin her ikisi de kemik iliğinde üretilmektedir. B lenfositler kemik iliğinde olgunlaşırken T lenfositler ise timusta olgunlaşmaktadır. Olgunlaşan lenfositler kan, lenf ve periferik dokulara reseptörlerine uygun antijen sunan hücreleri karşılamak amacı ile yayılmakta olup enfeksiyon yokluğunda inaktif olarak periferik dokularda dolaşmaktadır (24). B hücreler aktive olduklarında plazma hücrelerine farklılaşarak antikor salgılamakta ve T hücrelerine antijen sunmaktadır.

T hücresi üç ana grupta incelenmektedir. Birinci grup enfekte hücreleri öldürmekle görevli olan sitotoksik T hücreleri, ikinci grup B hücreleri de dahil olmak üzere tüm immün hücrelerin aktivasyonuna yardım eden yardımcı T hücreleri, üçüncü grup ise enfeksiyon etkeni ortadan kaldırıldığında ve antijen yükü azaldığında immün yanıtı baskılayan regülatör (düzenleyici) T hücrelerdir. T hücreleri ve dentritik hücreler üzerinde çok çeşitli ek sinyal molekülleri mevcuttur ve kendilerinin bellek veya düzenleyici hücrelere aktivasyonunu ve farklılaşmasını düzenlemektedir (25).

#### **2.1.3.4 İNFLAMASYON VE AKUT FAZ YANITI**

İnflamasyon; enfeksiyon veya fiziksel hasara verilen fizyolojik bir yanıt olup nedenden bağımsız olarak inflamatuvar yanıtla beraber kızarıklık, ödem, sıcaklık artışı ve ağrı oluşmaktadır.

Polimorfonükleer hücrelerin (PMN) enfeksiyon bölgesinde mediatörler (histamin, kinin, prostaglandin ve lökotrien) salgılanması, lokal vazodilatasyon nedeniyle ısı ve eritem oluşması, vasküler geçirgenliğin artmasıyla oluşan ödem gibi inflamasyonun başlıca belirtilerinde görevlidir. Hasarlı bölgede meydana gelen vazodilatasyonla artan kan akımı sebebiyle dokuda ısı artışı ve kızarıklık meydana gelecektir.

İnflamatuvar mediatörler sitokinler, TNF- $\alpha$  ve IL-1'i içerir. TNF- $\alpha$ ; IL-6, IL-8, IL-10, interferon ve eikozanoidler gibi diğer mediatörlerin salgılanmasını arttırmaktadır.(26).

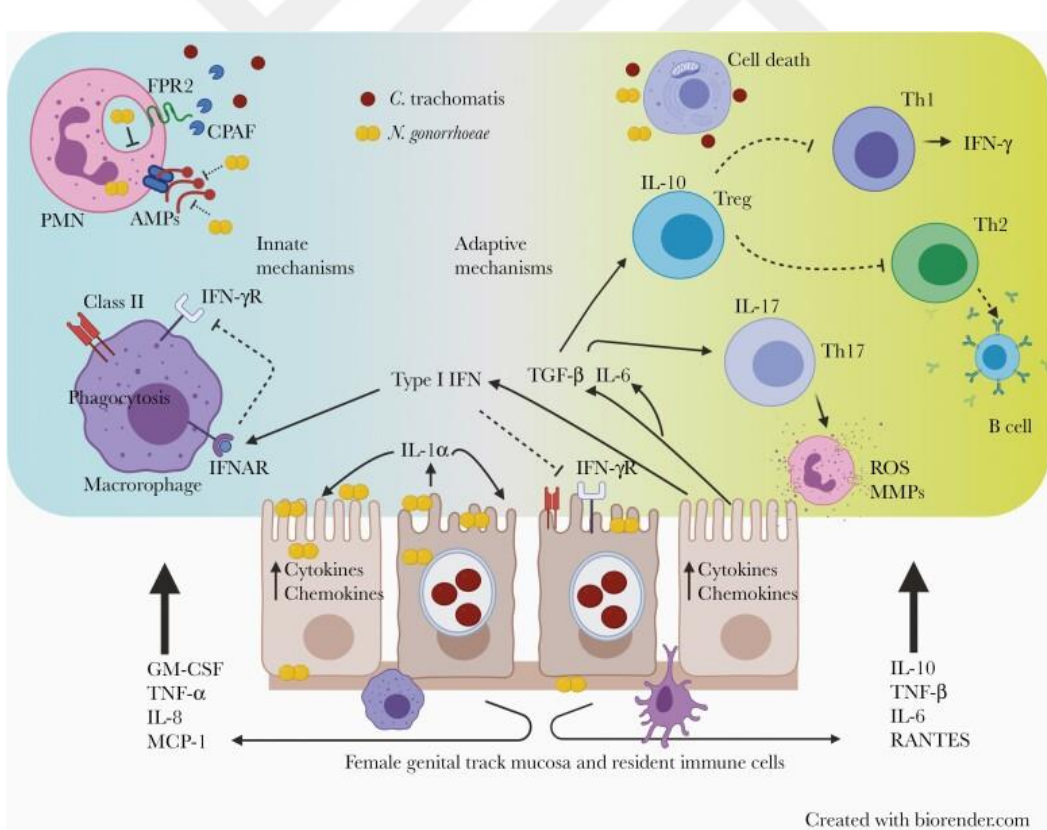
### 2.1.3.5 PID PATOGENEZİNDE İMMÜN KAÇIŞ MEKANİZMALARI

PID'de yer alan mikroorganizmaların üç şekilde yayıldığı düşünülmektedir:

- 1-Serviksten endometriuma; salpinksten periton boşluğuna assendan yolla (endometrit, salpenjit, tubo-ovaryan apse veya pelvik peritonite neden olur),
- 2-Rahim içi araçtan (RİA) parametriuma lenfatik yolla,
- 3-Nadir de olsa tüberküloz gibi hematogen yolla (9).

Vajen epitelinin enfeksiyon (tipik olarak *C. Trachomatis* veya *N. Gonorrhoeae*) nedeniyle hasar görmesi, organizmaların serviksten üst genital yola çıkmasına izin vermektedir. PID'de çok çeşitli mikroorganizmalar da izole edilmiştir: *Mycoplasma Genitalium*, *Gardnerella Vaginalis* ve *Ureaplasma Urealyticum* gibi. Fakat bunların etki mekanizmaları *C. Trachomatis* ve *N. Gonorrhoeae* kadar net değildir.

Şekil-3: Pelvik İnflamatuar Hastalık Patogenezi ve İmmün Kaçış Mekanizmaları (27).



- *N. Gonorrhoeae* ve *C. Trachomatis*, genital sistemdeki epitelin içinde yaşayabilmektedir.

- Enfekte konakçı epitel hücreleri doğal bağışıklık yolu ile dokuya zarar veren PMN'ler dahil olmak üzere enflamatuvar lökositlerin artışı sağlayan kemokinler ve sitokinler üretmektedir.
- Bu savunma mekanizmasından kaçınmak için N. Gonorrhoea PMN-fagolizozom füzyonunu engellemek için antimikrobiyal peptitleri (AMP'ler) devre dışı bırakan faktörleri salgılamaktadır.
- C. Trachomatis ise nötrofil formil peptit reseptörü (FPR)-2'yi etkinleştirerek ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini devre dışı bırakan klamidyal proteaz aktive edici faktör (CPAF) üreterek PMN saldırısından kaçabilir. Doğal bağışıklık sisteminden kaçış mekanizması bu şekilde olmaktadır.
- Konağın immün hücrelerinin yüzeyindeki Patern Tanıma Reseptörleri (PRR'ler), mikroorganizmaların üzerinde bulunan patojenle ilişkili moleküler paternleri (PAMP'ları) tanıyarak bağlanmaktadır. Bu PRR'ler; toll-like reseptörler (TLR), nükleotid oligomerizasyon bölgesi ve retinoik asit ile indüklenebilir gen (RIG)-1 olmak üzere üç yapıdan oluşmaktadır. Reseptöre bağlanıp tanıyarak özelleşmesini sağlayan asıl bölge TLR'dir (28).
- TLR'lerin etkileşimi, sitozolik nükleer faktör (NF)- $\kappa$  b'nin aktivasyonu ile bir sinyal kaskadı oluşturmaktadır. Aktif NF- $\kappa$ b, sitoplazmadan çekirdeğe doğru hareket ederek transkripsiyon alanlarına bağlanmaktadır ve konak hücrelerin inflamatuvar cevabında yer alan; TNF- $\alpha$ , IL-1, kemokinler [hücreler arası adezyon molekülü (ICAM)-1, vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM)-1 ve nitrik oksit (NO)] gibi proinflamatuvar sitokinleri aktive etmektedir (29).
- Edinilmiş bağışıklık sisteminden kaçış için her ikisi de tip 1 IFN salgılayarak fagositlerin IFN- $\gamma$  aracılı aktivasyonunu baskılamaktadır. Ayrıca PMN'lerin hiperaktivasyonunu tetikleyerek konak hücre ölümünün gerçekleşmesi için IL- $\alpha$  üretimini indüklenmektedir.
- IL  $\alpha$ ; TGF  $\beta$ , IL-6 ve IL-10 üretimini indüklemekte iken TGF- $\beta$  ve IL-6; matris metalloproteazları ve ROS üretimini sağlayan PMN'leri baskılayan T-helper (Th) 17 hücrelerini indüklemektedir.

- TGF- $\beta$ , hem Th1 hem de Th2 yanıtlarını azaltmak için IL-10 ile birleşen düzenleyici T hücrelerinin (Treg'ler) indüksiyonunu sağlamaktadır. T-hücresinin sürekli antijen uyarımı ile inaktif T hücresi oluşmasına yol açmakta olup mitokondriyal oksidatif fosforilasyonunun inhibisyonuna, dolayısıyla kendi hafızasını yok ederek hücre ölümüne neden olmaktadır (27).

Özetlemek gerekirse vajina ve endoservikal kanal, üst genital organları mikroorganizmalardan koruyan bir bariyer görevi görmektedir. Çeşitli yollarla bulaşan patojenler (özellikle cinsel yol ile) yukarıda maddelenen mekanizmalarla doğal ve edinilmiş bağışıklık sistemini baskılayarak bu bariyeri aşmakta böylece vajinada bulunan bakteriler üst genital organlara (endometriuma, ardından salpinkse ve overe) ve pelvik peritona tutunarak enflamatuvar süreci başlatmaktadır. PID bazen subklinik semptomlarla bazen akut bir şekilde karşımıza çıkabilmektedir. N. Gonorrhoeae ve C. Trachomatis için konakçı koruyucu mekanizmaların bilinmesi, PID nedenli infertilitenin ve diğer kronik sekellerin önlenmesi ve kombine aşı yaklaşımları geliştirmek için oldukça önemlidir.

#### 2.1.4 RİSK FAKTÖRLERİ

Cinsel aktif olmayan kadınlar ve tek partneri olan kadınlar PID açısından çok düşük risk grubundadırlar.

**-İrk-Etnik köken:** Afrika-Amerikalı kadınlar CYBH ve PID açısından yüksek riskli grupta bulunmaktadır (30).

**- Multipl Partner:** PID nedeniyle hastaneye yatırılan 712 kadın hastadan oluşan bir çalışmada son altı ay içinde dört veya daha fazla cinsel partnere sahip olmanın PID riskini 3,4 kat artırdığı gözlenmiştir (31).

**-Partnerde CYBH:** Gonokokal veya klamidyal enfeksiyona sahip olan erkeklerin yaklaşık %30'u asemptomatiktir. Semptomatiklerde ise; dizüri ve üretral akıntı görülmektedir. Gonokokal veya klamidyal enfeksiyonu olan bir erkek üst genital yola geçiş mekanizması ile bir kadının PID riskini artırmaktadır.

**-Yaş:** PID 15 ile 35 yaşları arasında sık görülmektedir. PID insidansı 35 yaşından küçük kadınlarda yedi kat daha fazladır (32). Patojen olarak C. Trachomatis ve N.Gonorrhoeae'nin postmenapozal kadınlarda PID etkeni olarak tespit edilme olasılığı çok daha düşüktür. Reenfeksiyon da yaşla ilişkili olup 15 yaşından önce PID geçiren hastalarda

30 yaşından sonra ilk PID geçirenlere kıyasla sekiz kat daha fazla reenfeksiyon gelişme olasılığı bulunmaktadır (13).

**-PID Öyküsü:** PID %25 nüks etme eğiliminde olup bir çalışmada PID öyküsü hastalarda sonraki epizodlar için risk 2,3 kat artmaktadır (13).

**-Kontraseptif Yöntemler:** Kontraseptif yöntemin seçimi, PID gelişme riskini etkilemez ancak bariyer yöntemlerin doğru kullanımı ile riskte önemli bir azalma sağlanmaktadır. Bariyer yöntemler gonokokal ve klamidyal enfeksiyonların geçişini %50'den fazla azaltan en etkili kontraseptif yöntemdir (33).

RİA, PID riskinde düşük miktarda artışa sebep olup takıldıktan sonraki ilk üç hafta içerisinde enfeksiyon gerçekleşmesi durumunda RİA ile ilişkilendirilmektedir (34). Bu süre sonrasında RİA ile ilişkili PID gelişme olasılığı çok nadir gözlenmektedir. RİA takılıyken PID gelişen kadınlarda bazı eski yayınlar RİA'nın çıkarılmasının daha iyi klinik sonuçlar oluşturacağını söylemesine rağmen, çoğu yeni kılavuz akut PID'de antibiyotik tedavisinden sonra ortalama 24-48 saat sonra çıkarılmasını önermektedir. Hatta klinik ve laboratuvarla istikrarlı iyileşme sağlanması durumunda RİA'nın yerinde bırakılması önerilmektedir (35). Ancak klinik iyileşme gecikirse RİA hemen çıkarılmalıdır. Uzun süreli RİA kullanımı nedeniyle oluşan pelvik aktinomikozis, kilo kaybı ve pelvik kitle şeklinde semptom verebilir. Yapılan çalışmada 475 Aktinomyces türünün %30' unun RİA ile ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır (36).

Oral kontraseptifler (OKS) ile PID arasında karmaşık bir ilişki vardır. Birkaç çalışma, OKS kullanımının, hem klamidya hem de gonokok enfeksiyonu insidansını yaklaşık iki kat artırdığını göstermektedir (37). Fakat, başka bir çalışmada ise OKS kullanımı ile PID riskinde %50'lik bir azalma gözlenmiştir (38). Vajinal enfeksiyonu olup OKS kullanan hastalarda endometrit kullanmayan hastalara göre dört kat daha yaygın iken salpenjit beş kat azalmış olarak bulunmuştur (39,40). Bu iki çalışma, OKS kullanan kadınlarda kullanmayan kadınlara göre PID'nin yayılma şiddetinin önemli ölçüde azaldığını göstermektedir.

**-Diğer Nedenler:** Madde bağımlılığı, düşük sosyoekonomik düzey, vajinal duş

### 2.1.5 KLİNİK

Klinik spektrum hafif pelvik semptomlardan daha şiddetli bir tablo olan TOA ve apse rüptürüne bağlı septik şoka varan ölçüde değişiklik gösterebilmekte olup karaciğer kapsülüne kadar yayılarak perihepatit tablosuna yol açabilmektedir (Fitz-Hugh-Curtis Sendromu). Bu durum %10 oranında görülmekte olup pelvik ağrıya en sık sağ üst kadranda ağrısının da eşlik ettiği gözlenmektedir. PID birkaç gün içinde gelişen akut bir tablo olabileceği gibi haftalar, aylar boyunca daha yavaş bir şekilde gelişen subklinik bir tablo ile kronikleşmiş bir süreç olarak da ortaya çıkabilmektedir. Yani çoğu hasta akut bulgular ile başvurmakta iken bazen tubal kaynaklı interfilite etyolojisi araştırılırken insidental olarak saptanabilmektedir (41).

**Kronik PID:** Sıklıkla aktinomikoz ve tüberküloza bağlı pelvik enfeksiyonu takiben uzun sürede gelişen subfebril ateş, kilo kaybı ve kronik pelvik ağrı semptomları ile karşımıza çıkan PID tablosudur.

**Subakut PID:** Daha önce hafif semptomatik bir öykü bulunmakta olup PID teşhisi konulamamıştır. Endometriyal biyopside hücre dokusunda artmış nötrofil ve plazma hücreleri görülerek tanı konulmaktadır. Yani akut tedavi gerektirmeyen fakat üst genital sistemde kalıcı sekellere neden olabilecek enflamatuvar bir süreçtir. Tubal faktör ile ilişkili infertilitesi olan kadınlar sıklıkla PID öyküsü vermezler, fakat altta yatan tablo araştırıldığında genelde geçirilmiş bir enflamatuvar süreç olduğu görülmektedir. Örnek olarak, 112 tubal kaynaklı nedenlerle infertilite öyküsü olan hastada yapılan bir çalışmada, hastaların 36'sında laparoskopide PID'yi düşündüren adezyonlar veya distal tüp oklüzyonu görülürken, sadece 11'inde tanı almış bir PID öyküsü bulunmaktadır (10).

**Akut PID:** Bilinen klasik triad yüksek ateş, pelvik ağrı ve bimanuel muayenede hassasiyet olmasıdır. Alt abdominal ağrı en önemli başvuru şikayetidir ve genellikle bilateralidir. Ağrı sürekli olarak rahatsızlık hissi biçiminde olabileceği gibi, cinsel ilişkiden ya da hareketlerden sonra artan karakterde de olabilmektedir. Ağrının menstrüasyon esnasında ya da hemen sonrasında başlaması da fikir vermektedir. Çoğunluğu hafif-orta şiddette olup sadece küçük bir kısmında şiddetli ağrı; muayenede daha fazla hassasiyet ve yüksek ateş gibi sistemik özellikler ile kendini gösteren peritonit veya pelvik apse gelişmektedir (41). Sıklıkla başvuru anında pürülan vajinal akıntı ve halsizlik sık görülen şikayetler arasındadır.

### 2.1.6 TANI

PID'li hastalar genellikle spesifik olmayan semptomlara sahiptir veya asemptomatik olduğu için tanı koymak zor olabilmektedir. PID teşhisi genellikle kesin ve spesifik olmayan klinik bulgulara dayanmakta olup tanıyı zorlaştırmaktadır. Bu yüzden tanıda şüphe esas olup ayırıcı tanılar ekarte edilerek tanı kesinleştirilmelidir. Alt karın ağrısının diğer nedenleri (ektopik gebelik, akut apandisit, over kisti, over torsiyonu veya fonksiyonel ağrı) düşünülmeli ve dışlanmalıdır. Pelvik veya alt karın ağrısı mevcutsa, PID dışında hastalık için bir neden belirlenemiyorsa veya aşağıdakilerden biri veya daha fazlası varsa, cinsel olarak aktif genç kadınlara ve CYBH riski taşıyan diğer kadınlara PID için ampirik tedavi başlanmalıdır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), PID tanısı için pelvik muayenede hassasiyet bulunan hastaların, zaman alan ve maliyetli ek laboratuvar testlerine ihtiyaç duymadan hızlı tedavi edildiği için profilaktik bir tanı ve tedavi yaklaşımı önermektedir (42).

**Tablo-2:**PID Tanı Kriterleri(33).

|                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>a) Major kriterler</b>                                                                                                        |
| 1. Başka bir sebebe bağlanamayan yaygın pelvik ağrı                                                                              |
| 2. Uterin hassasiyet                                                                                                             |
| 3. Adneksiyel hasasiyet                                                                                                          |
| 4. Servikal hassasiyet                                                                                                           |
|                                                                                                                                  |
| <b>b) Minör kriterler</b>                                                                                                        |
| 1. Ateş >38,5 °C                                                                                                                 |
| 2. Vajinal veya servikal pürülan akıntı                                                                                          |
| 3. Vajinal akıntının mikroskopik incelemesinde artmış lökosit görülmesi                                                          |
| 4. Eritrosit sedimentasyon hızında artış (>15 mm/saat)                                                                           |
| 5. CRP artışı (> 5 mg/L)                                                                                                         |
| 6. Vajen veya servikal kültürde Streptococcus agalactiae, E.coli, Klebsiella, N.Gonorrhoeae , C.Trachomatis' ten birinin üremesi |

**\*\*En az bir majör+bir minör kriter olması tanıyı kesinleştirmektedir.**

PID teşhisi için daha spesifik kriterler arasında;

-Histopatolojik endometrit kanıtı olan endometriyal biyopsi,

-Serbest pelvik sıvı veya tubo-ovaryan kompleksi olan veya kalınlaşmış, sıvı dolu tubaların görüldüğü transvajinal sonografik görünüm,

-Manyetik rezonans (MR) veya bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleme tekniklerinde PID ile uyumlu görünüm,

-PID ile uyumlu laparoskopik bulgular: tubal eritem, ödem, adezyon, pürülan eksuda varlığı (43)

### 2.1.7 AYIRICI TANI:

Akut PID'nin semptom ve bulgularının çeşitli olması ve birçok hastada da semptomların hafif görülmesinden dolayı tanısı oldukça zordur. Tanının ve dolayısıyla tedavinin de gecikmesi nedeniyle üst genital organlarda sekele sebep olabilmektedir. Tanının zorluğu ve hastalarda infertiliteye yol açması nedeniyle, PID'nin klinik tanısı için düşük bir eşik tutulmalıdır. Ayırıcı tanıları dışlandıktan sonra PID teşhisi genellikle kesin olmayan bulgulara dayanmakta olup klinik şüphelenme çok önemlidir. Sonuç olarak klinisyen acil bir jinekolojik vakayı atlamamak adına çok dikkatli olmalıdır.

| Pelvik İnflamatuvar Hastalıkta Ayırıcı Tanı | Beklenen Özellikler                 |
|---------------------------------------------|-------------------------------------|
| Ektopik Gebelik                             | Adet Rötarı , Pozitif Gebelik Testi |
| Over Kist Rüptürü/Torsiyonu                 | Ani başlayan ciddi ağrı             |
| Endometriozis                               | Kronik klinik ağrı                  |
| Sistit                                      | İdrar sıklığı yada dızürü           |
| Appendisit                                  | Sağ iliak fossada lokalize ağrı     |
| Divertikülit                                | Yaşlı kadınlarda barsak semptomları |
| İrritabl Barsak Sendromu                    | Yaygın karın ağrısı,Kabızlık,İshal  |
| Fonksiyonel Ağrı                            | Diğer nedenlerin dışlanması         |

**Tablo-3:** PID teşhisinde ayırıcı tanıları (41)

### 2.1.8 TEDAVİ

İlk tedavi; C. Trachomatis, N. gonorrhoeae, streptokok türleri, gram negatif enterik basiller (E. coli, Klebsiella ve Proteus) ve anaerobik organizmaları içerecek şekilde geniş spektrumlu kombine bir rejimden oluşmalıdır (44).

Çoklu parenteral ve oral antimikrobiyal rejimler, klinik ve mikrobiyolojik iyileşme sağlamada etkili olmaktadır. Uzun vadeli sekellerin önlenmesi, önerilen antimikrobiyallerin erken uygulanmasına bağlı olduğundan, olası tanı konur konmaz tedaviye başlanmalıdır. PID tanısı ve tedavisi için klinik şüphe esas olmalıdır.

Hafif-orta şiddette akut PID'si olan kadınlar için intramüsküler (IM) veya oral tedavi düşünülebilir. Çünkü bu rejimlerle tedavi edilen hastalar ile intravenöz (IV) tedavi edilenler arasındaki klinik sonuçlar benzer bulunmuştur (33).

|                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tablo-4: Pelvik İnflamatuvar Hastalık için Önerilen İntramüsküler veya Oral Tedavi Rejimleri (33).</b>                                                                                                    |
| <b>(Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021)</b>                                                                                                                                          |
| <b>1-) Seftriakson 500 mg * IM tek doz</b><br><b>Doksisiklin 100 mg oral, günde 2 kez, 14 gün,</b><br><b>Metronidazol 500 mg oral, günde 2 kez, 14 gün</b>                                                   |
| <b>2-) Sefoksitin 2 g IM tek doz ve probenesid 1 g oral olarak eş zamanlı olarak tek doz</b><br><b>Doksisiklin 100 mg oral, günde 2 kez, 14 gün,</b><br><b>Metronidazol 500 mg oral, günde 2 kez, 14 gün</b> |
| <b>3-) Diğer parenteral üçüncü kuşak sefalosporin (seftizoksim veya sefotaksim)</b><br><b>Doksisiklin 100 mg oral, günde 2 kez, 14 gün,</b><br><b>Metronidazol 500 mg oral, günde 2 kez, 14 gün</b>          |

PID'si olan kadınların üst genital yolundan anaerobik bakteriler de izole edildiğinden IM veya oral PID rejimlerine metronidazol eklenmesi, anaerobik organizmaları üst genital sistemden daha etkili bir şekilde yok edilmesini sağlamaktadır.

Yapılan bir çalışmada, BV ile ilişkili organizmaların PID'si olan kadınlarda çoğu kez etken olarak bulunduğu saptanmış olup bu nedenle PID'si olan tüm kadınlar için tedavi rejimlerinin BV ile ilişkili anaeroblara etkili antimikrobiyal ajanları içermesi gerektiğini öne sürmektedir (45).

İkinci kuşak bir sefalosporin olan sefoksitin, seftriaksondan daha iyi anaerobik etkinliğe sahip olmakla beraber probenesid ve doksisisiklin ile kombinasyon halinde PID'li kadınlar arasında kısa süreli klinik yanıtta etkili olmaktadır. Seftriakson, N. gonorrhoeae'ye karşı daha iyi etkinliğe sahiptir (46).

**Alternatif oral rejim:** Hastada sefalosporin alerjisi varsa, toplum prevalansı ve bireysel gonore riski düşükse ve takip olasılığı yüksekse, alternatif tedavi düşünülebilir. Levofloksasin 500 mg oral günde bir kez veya Moksifloksasin 400 mg oral günde bir kez Metronidazol 500 mg oral günde 2 kez 14 gün veya Azitromisin 500 mg IV 1-2 doz, ardından 250 mg oral 12-14 gün boyunca kombinasyon halinde uygulanmalıdır (47).

Hastaneye yatışın gerekli olup olmadığına ilişkin karar, hastanın aşağıdaki kriterlerden herhangi birini karşılayıp karşılamadığına bağlıdır:

- Cerrahi acil durumlar (örn: Apandisit),
- TOA varlığı,
- Gebelik,
- Şiddetli hastalık tablosu (bulantı- kusma veya ağızdan sıcaklık  $>38,3^{\circ}\text{C}$  veya  $>101^{\circ}\text{F}$ ),
- Ayaktan tedaviye uyumsuzluk veya intolerans,
- Oral veya IM tedaviye 24-48 saat içerisinde klinik yanıt alınamaması (33).

Bu kriterler dikkate alınarak yatış kararı verildikten sonra paranteral tedaviye geçilmektedir.

**Paranteral Tedavi:** Genellikle klinik iyileşmeden sonraki 24-48 saat içinde oral tedaviye geçiş düşünülmelidir. Doksisisiklin ve metronidazolün oral ve IV uygulanmasında benzer biyoyararlanım görülmekte olup oral metronidazol daha iyi emilmektedir. Şiddetli TOA bulguları veya tubo-ovaryan apsesi olmayan kadınlarda IV yerine oral rejim tercih edilebilir. Paranteral tedavi ile klinik düzelme sonrası doksisisiklin 100 mg 2 kez/gün ve metronidazol 500 mg 2 kez/gün ile oral tedaviye geçilerek 14 günlük antimikrobiyal tedavinin tamamlanması önerilmektedir.

|                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tablo-5:</b> Pelvik İnflamatuvar Hastalık için Önerilen Parenteral Tedavi Rejimleri                                                                     |
| <b>(Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021)</b>                                                                                        |
| <p>Seftriakson 1 g IV 24 saatte bir +</p> <p>Doksisiklin 100 mg oral veya IV her 12 saatte bir +</p> <p>Metronidazol 500 mg oral veya IV 12 saatte bir</p> |
| <p>Sefotetan 2 g IV her 12 saatte bir +</p> <p>Doksisiklin 100 mg oral veya IV 12 saatte bir</p>                                                           |
| <p>Cefoxitin 2 g IV her 6 saatte bir+</p> <p>Doksisiklin 100 mg oral veya IV 12 saatte bir</p>                                                             |

**Alternatif paranteral rejim:** Yukarıda sağlanan rejimlerle klinik iyileşme sağlanamazsa alternatif rejimlere geçilebilmektedir.

|                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tablo-6:</b> Pelvik İnflamatuvar Hastalık için Önerilen Alternatif Paranteral Tedavi Rejimleri                                                                                        |
| <b>(Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021)</b>                                                                                                                      |
| <p><b>Ampisilin-sulbaktam</b> 3 g IV 6 saatte bir +</p> <p><b>Doksisiklin</b> 100 mg oral veya IV 12 saatte bir</p>                                                                      |
| <p><b>Klindamisin</b> 900 mg IV 8 saatte bir +</p> <p><b>Gentamisin</b> yükleme dozu IV veya IM (2 mg/kg vücut ağırlığı), ardından günde 3 kez idame dozu (1,5 mg/kg vücut ağırlığı)</p> |

Klindamisin ve gentamisin alternatif paranteral rejimi kullanırken, 24-48 saat sonra klinik iyileşme gösteren kadınlarda, 14 günlük süreyi tamamlamak için klindamisine (günde 4 kez 450 mg oral) ve doksisikline (günde 2 kez 100 mg) geçilebilir.

Takip sırasında hastalık bulaşmasını en aza indirmek için, kadınlarda tedavi tamamlanana, semptomlar düzelene ve cinsel partnerleri tedavi edilene kadar cinsel

ilişkiden kaçınmaları önerilmektedir. Tedavi süresince tüm kontraseptif yöntemlere devam edilebilir. PID teşhisi konan tüm kadınlar gonore, klamidy, HIV ve sifiliz için test edilmelidir (48).

Yine takipler sırasında bir RİA kullanıcısı PID tanısı alırsa, RİA'nın hemen çıkarılması gerekmez. Ancak hasta önerilere göre tedavi almalı ve yakın klinik takibe alınmalıdır. Tedaviye başladıktan sonraki 48-72 saat içinde herhangi bir klinik iyileşme olmazsa, RİA'nın çıkarılması düşünülmelidir. Bakırlı RİA kullanan hastaları içeren bir çalışmada RİA'sı çıkarılan ve çıkarılmayan hastalar arasında tedavi sonuçlarının farklılık göstermediği görülmektedir. Ayrıca RİA'ların, PID için düşük oranda risk artışına neden olduğu unutulmamalıdır. RİA kullanıcıları arasında hafif artmış PID gelişme riskinin, RİA takıldıktan sonraki ilk üç hafta ile sınırlı olduğu görülmektedir (49).

## **2.2 TUBA-OVARYAN APSE**

TOA, pelvik inflamatuvar hastalığın bir sekeli olarak oluşan adneksin karmaşık enfeksiyöz bir kitlesidir. PID endometrit, salpenjit, ooforit, peritonit veya TOA ile sonuçlanabilir. TOA hastalarının çoğu reproduktif çağıdaki cinsel olarak aktif kadınlardan oluşmaktadır. TOA yüksek morbidite ve mortaliteye sahip olup sepsis ile ilişkili olduğunda, ölüm oranının %5-10'a kadar yükseldiği bildirilmektedir. Bu nedenle tanı ve tedavi için hızlı değerlendirme gerekmektedir (50).

### **2.2.1 EPİDEMİYOLOJİ**

PID'nin üreme çağındaki kadınlar arasındaki tahmini prevalansı %3,6-10 olup hastaneye yatırılan PID vakalarının %2,3-20'sinin, apse rüptürü veya sepsis gibi yaşamı tehdit eden bir durum olabilen TOA'ya dönüştüğü düşünülmektedir. ABD'de 1983-2000 yılları arasında yılda 200.000 hastanın PID nedeniyle hastaneye yatışı yapılmıştır. PID tanısıyla hastaneye yatışı yapılan hastaların yaklaşık %30'unda TOA bulunduğundan, ABD'de her yıl yaklaşık 66.000 TOA vakasının görüldüğü tahmin edilmektedir (2).

Geniş spektrumlu antibiyotik ve hızlı cerrahi müdahale gibi seçeneklerin gelişmesiyle, TOA ile ilişkili ölüm oranı çok büyük oranda azalmıştır ve 2019'da 740 kadın başına bir ölüm oranı bildirilmiştir. Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine, TOA'nın olası komplikasyonlarını önlemek için mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır. Antibiyotik

tedavisine yanıt oranı %70 civarında iken bazı dirençli vakalarda drenaj veya cerrahi müdahale gerekebilmektedir (51).

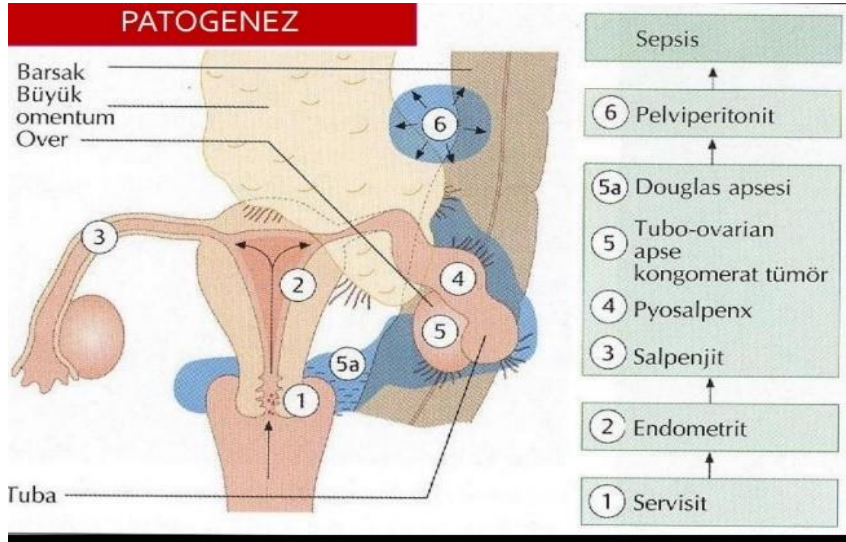
### 2.2.2 ETYOLOJİ

TOA polimikrobiyaldır ve tipik olarak anaerobik bakterilerden oluşmaktadır. En sık cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlarla ilişkili olup en yaygın bakteriler arasında E.Coli, B.Fragilis ve diğer Bacteroides türleri bulunmaktadır. Sıklık oranları: E. coli (%37), B.fragilis (%22), diğer Bacteroides türleri (%26), Peptostreptococcus (%18) ve Peptococcus (%11) şeklindedir. İlginç bir şekilde, ne N.Gonorrhoeae ne de C.Trachomatis tipik olarak TOA'da alınan kültürde izole edilememektedir. Bu organizmaların rolü, daha çok servisit veya PID gibi enfeksiyonlarla sınırlı görünmektedir. Bu nedenle N. gonorrhoeae'nin alt genital sistem florası tarafından üst genital sisteme geçişi kolaylaştırdığı, dolayısıyla ilerleyici enfeksiyon riskini dolaylı olarak artırdığı düşünülmektedir. Nadiren, özellikle bağışıklığı baskılanmış bir hastada veya Human İmmunodeficiency Virus (HIV)'lü hastalarda, Mycobacterium tuberculosis TOA'ya neden olabilmektedir (51). Uzun süre RİA kullanımı olan kişilerde ortaya çıkan TOA, genellikle belirli anaerobik patojen olan Actinomyces İsrailii ya da Aspergillus ile ilişkilidir (52).

### 2.2.3 PATOFİZYOLOJİ

TOA PID'nin geç bir komplikasyonu olarak ortaya çıkmaktadır. Ancak bazı hastalarda TOA gelişirken, çoğunluğunda neden gelişmediği hala tam olarak açıklanamamaktadır. Servikal enfeksiyon veya vajinal enfeksiyondan kaynaklanan patojenler önce endometriyuma ilerlemekte daha sonra fallop tüplerinden geçerken artan inflamasyonla yalnızca fallop tüpünün endoteline zarar vermekle kalmayıp hem salgı hem de siliyer hücreleri yok etmektedir. Aynı zamanda tüpün infundibulumunda ödem oluşturup iskemi ve nekroz nedeniyle tubal oklüzyona da neden olabilmektedir. Vakaların çoğunda peritonit görülebilmektedir. TOA tedavi edilmezse, komşu doku invazyonu ve yıkımı ile birlikte kontrolsüz enflamasyon yaygın doku ödemi ile birlikte bol miktarda pürülan eksüdaya neden olur. Bu ödem, hemostazı bozarak doku nekrozuna sebep olmaktadır (53). Tubal yapılar, karşı over dokusuna yapışabilmekte ve bunlarla birleşerek karmaşık bir kitle oluşturabilmektedir. Bu kompleks kitle içindeki nekroz, daha önce endojen pelvik florada bulunan çok sayıda anaerobik bakterinin çoğalmasına neden olarak apse formasyonuna dönüşmektedir. Enfeksiyonun kötüleşmesi sepsise neden olabilmektedir.

**Şekil-4:**TOA Yerleşim Yerleri ve Sepsis Patofizyolojisi(2).



Fakat yine de TOA'nın oluşum mekanizması tam olarak bilinmemektedir. En sık üst genital sistem enfeksiyonundan kaynaklanmakla beraber ayrıca barsakta kontrolsüz enflamatuvar hastalıklar, apandisit, adneksiyel cerrahi sonrası veya nadiren hematolojik yayılımı ilişkili enfeksiyonun lokal yayılımından da kaynaklanabilmektedir. Bu yüzden nadir olarak daha önce histerektomi geçirmiş hastalar, jinekolojik olmayan orgalardan lokal ve/veya hematojen yayılım nedeniyle TOA oluşumu açısından hala risk altında olabilmektedir (54).

#### 2.2.4 RİSK FAKTÖRLERİ

**Tablo-7:**TOA Risk Faktörleri(2).

|  |                                              |
|--|----------------------------------------------|
|  | Birden fazla cinsel partner                  |
|  | Cinsel partnerde CYBH                        |
|  | Uzun süreli RİA kullanım öyküsü              |
|  | Geçirilmiş PID öyküsü                        |
|  | Bariyer kontraseptif kullanmama              |
|  | Madde bağımlılığı, düşük sosyoekonomik düzey |
|  | Geçirilmiş pelvik cerrahi                    |
|  | Vajinal duş                                  |
|  | İmmünsupresyon (HIV,DM vb.)                  |

### 2.2.5 KLİNİK

Rüptüre olmayan TOA kliniği çoğunlukla PID ile benzerlik göstermektedir. TOA'da klasik triad; alt karın ağrısı, vajinal akıntı ve ateştir (55). Ayrıca bulantı veya anormal vajinal kanama da gözlenebilmektedir. TOA her zaman akut bir şekilde karşımıza çıkmayabilir. Klinik tablodaki bu varyasyonlar, TOA'lı geniş hasta serilerinden birinde gösterilmiştir. Hastaların yaklaşık % 40'ında başvuru anında ateş izlenmemiş, % 25'i akut karın ağrısından ziyade kronik ağrıdan şikayetçi iken % 23'ünde de beyaz küre sayısı normal olarak izlenmiştir(2). Özetle klinik tabloda tüm hastalarda bütün semptomlar görülmeyebilir, görülse bile aynı şiddette izlenmeyebilir. TOA'ların yaklaşık %15'inde görülen rüptür için şüphelenilecek bulgular; ateş, taşikardi, hipotansiyon ve artan solunum sayısıdır (56).

### 2.2.6 TANI

TOA, klinik bulgular ve radyolojik anormallikler ile karakterizedir. Hastalardan öncelikle tam bir anamnez alınmalı ve PID için risk faktörleri araştırılmalıdır. Ardından yapılacak olan fizik muayenede geçmeyen defans ve rebound pozitifliği önemli bir bulgudur(57). Spekulum ve bimanuel muayenede, uterusun ve her iki adneksin hassasiyeti değerlendirilmelidir. Mukopürülan akıntı ve servikal hassasiyet PID'nin göstergesidir ve eşlik eden uterin veya adneksiyel hassasiyet TOA için şüphe uyandırmalıdır (2). Şiddetli vakalarda sistemik sepsisin diğer göstergeleri; taşikardi, hipotansiyon ve artan solunum hızıdır.

Laboratuvar kesin tanı koydurmasa bile tanıyı güçlendirmemizde yardımcı olmaktadır. Kanda yüksek beyaz küre sayısı, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı ve artmış CRP görülmektedir (58). Ayrıca idrar, servikal ve kan kültürlerinde bakteri üremesi görülebilir.

Görüntüleme için; USG, BT veya MR kullanılabilir. Yaygın olarak kullanılsa da laparoskopi PID ve TOA tanısında hala altın standart olarak kabul edilmekte olup hem tanı hem de tedavide kullanılan bir yöntemdir. Oral ve IV kontrastlı BT'nin ultrasona göre daha iyi bir duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir ancak BT'de yüksek maliyet ve radyasyon maruziyeti olması nedeniyle USG daha ideal bir görüntüleme yöntemidir. Bu nedenle tanıda sık kullanılan görüntüleme yöntemi ilk sırada USG, ikinci sırada BT'dir.

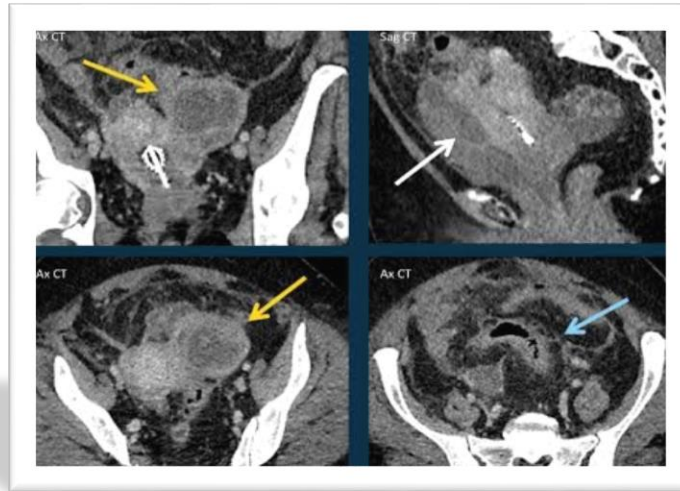
USG ile görüntülemeye; pyosalpenks, kısmi septalı ve kalın duvarlı, dilate, sıvı dolu bir kitle olarak görülmektedir. Kalınlaşmış olan tuba bir 'dişli çark' işaretine benzetilebilmektedir. Bu dişli çark işareti, TOA'nın hassas bir belirtici olup overler ödem

nedeniyle reaktif polikistik bir görünüm kazanabilir ve salpinkse yapışık hale gelebilir. USG’de adneksiyal yapıların bozulduğu, douglası dolduran multiloküle solid ve kistik alanların birlikte görüldüğü kompleks yapılar izlenmektedir. USG’nin TOA için sensitivitesi %98 iken, spesifitesi ise %93tür (2).



**Şekil-5:**TOA’nın Ultrasonografik Görüntüsü(59).

USG yetersizse veya semptomlar apandisit gibi başka bir patolojiyi düşündürüyorsa tanıyı kesinleştirmek için BT tercih edilebilir. TOA’nın BT’deki bulguları; kalın duvarlı boyutları artmış bir over ve iç kısmında sıvı-solid alandan oluşan komplike kitlelerdir. Kalınlaşmış tuba bazen bu kompleksle birlikte görülebilmektedir. Üreter en sık tutulan yapıdır ve hidronefroz ile ilişkili olabilmektedir (60).



**Şekil-6:**TOA’nın BT görüntüsü(59).

TOA MR'da, T1 sekans görüntülemeye daha düşük sinyal yoğunluğuna ve T2 sekans görüntülemeye daha yoğun sinyal oranına sahip olma eğilimindedir. MR'ın TOA tanısında USG'den daha yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğu bilinmekle birlikte MR'a erişebilirlik kolay olmadığı için kullanımı sınırlıdır.

Apse rüptürü kliniği ile başvuran bir hastada görüntülemeye komplike kitlenin etrafında yaygın serbest sıvı görülebilmektedir. Hem tanı hem tedavi edici yöntem olarak direk laparoskopi tercih edilmeli ancak ileri derecede adezyon varlığında laparotomi yapılmalıdır.

### 2.2.7 AYIRICI TANI

**-Jinekolojik nedenler:** Ovaryan kitle, rüptüre over kisti, ektopik gebelik, septik abortus, dejenere myom ve torsiyon

**-Gastrointestinal nedenler:** Apandisit, gastroenterit, divertikülit, divertikül apsesi, inflamatuvar barsak hastalıkları, barsak perforasyonu, mezenter iskemi, peptik ülser ve ileus

**-Genitoüriner nedenler:** Sistit, üretrit, pyelonefrit ve nefrolitiazis

**-Kardiyovasküler nedenler:** Aort anevrizması ve inferior miyokard enfarktüs

**-Metabolik nedenler:** Diyabetik ketoasidoz

**-Onkolojik nedenler:** Postmenopozal bir hastada TOA bulgusu, jinekolojik malignite ile ilişkili olabileceğinden sıklıkla cerrahi müdahale gereklidir. Postmenopozal hastalarda TOA'yı değerlendiren 199 hastanın dahil olduğu dokuz çalışmayı içeren sistematik bir derlemede, malignite riski %2,5 ila 47 arasında değişmektedir (61).

**-Obstetrik nedenler:** Plasenta dekolmanı ve eklampsi

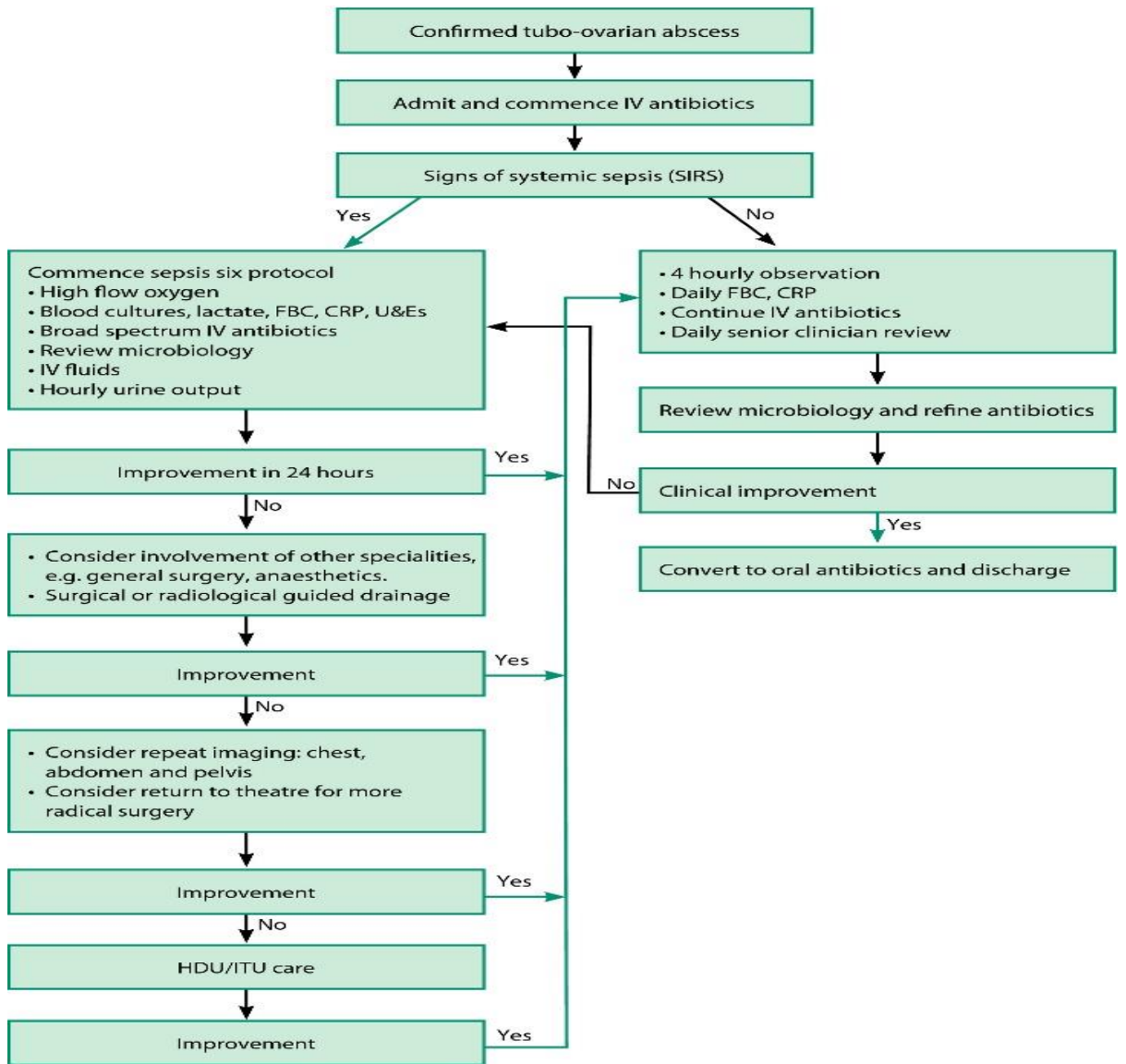
Hem TOA komplikasyonları açısından hem de ayırıcı tanıdaki hastalıkların tanı ve tedavisinin aciliyeti açısından klinik değerlendirme ve ek görüntüleme yöntemleri ile doğru tanıya kısa sürede ulaşmak çok önemlidir (62).

### 2.2.8 TEDAVİ

Eskiden TOA'lar daha önce total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi (TAH+BSO) ile tedavi edilmekteydi. Günümüzde yönetim, geniş spektrumlu antibiyotiklerin ortaya çıkması, gelişmiş görüntüleme ve drenaj teknikleriyle büyük ölçüde

değişmiştir. TOA'larda konservatif tedavide bile %70 veya daha iyi bir başarı oranı görülmektedir (53).

TOA şüphesi olan hastanın yönetimi, klinik bulgular ve ultrason ile belirlenmektedir (63). Sistemik sepsis varlığında uygun resüsitasyon ve hızlı cerrahi ile aynı zamanda geniş spektrumlu IV antibiyotik başlanması düşünülmelidir. Sepsis protokolü için; oksijen verilmeli, antibiyotiklere başlamadan önce kan kültürleri alınmalı, IV antibiyotiklere başlanmalı, serum laktatı ölçülmeli, IV sıvılara başlanmalı ve idrar çıkışı ölçülmelidir. Apse rüptüründen şüphelenilen akut karın durumunda acil ameliyat düşünülmelidir (64).



Şekil-7: Rüptüre TOA(Sepsis) Tablosunda Yönetim

TOA için tedavi modaliteleri arasında antibiyotik tedavisi, minimal invaziv drenaj prosedürleri, cerrahi veya bu müdahalelerin kombinasyonu yer almaktadır. Hasta sistemik olarak iyi ve klinik olarak stabil ise, herhangi bir cerrahi müdahaleden kaçınarak antibiyotik tedavisi ile başlangıç tedavisi düşünülmelidir (65). Çoğu zaman tek başına bu başlangıç tedavisi yeterli gelmekte olup yapılan çalışmalara göre aşağıdaki kriterlerin tümünü karşılayan hastalar için tek başına bu tedavi şekli düşünülmelidir (66).

-Tüm tedavi süreci boyunca TOA rüptürü (akut batın, sepsis) düşünülmeyen hemodinamik olarak stabil durumlar,

-Antibiyotik tedavisine yanıt veren klinik iyileşme,

-Çapı <7 cm olan apse,

-IV antibiyotik tedavisine yeterli yanıt alınması,

-Premenapozal durum

Yine aynı çalışmada görüntülemelerde apse çapı  $\geq 9$  cm olan hastaların, daha yüksek oranda cerrahi tedavi geçirme olasılığının olduğu belirtilmektedir (66). Başka bir çalışmada da, drenaj gerektireceği öngörülen apse boyutunun yaklaşık 7 cm üstü olduğu tespit edilmiştir (67).

Bazen çapı  $\geq 9$  cm olan apseleri olan hastalar hemodinamik olarak stabil ise ve bazı özel durumları varsa (örneğin; pelvik adezyonların varlığını düşündüren bir pelvik cerrahi öyküsü veya fertilite isteği) öncelikle antibiyotik tedavisine başlanabilir. Bu durumlarda, hastaya antimikrobiyal tedavinin başarısız olma riskinin yüksek olduğu ve cerrahi müdahale gerekebileceği konusunda ayrıntılı bilgi verilmelidir.

TOA'nın medikal tedavi ile başarı oranı %70 olup ne yazık ki yüksek nüks oranı görülebilmektedir. Başlangıç tedavisinde IV geniş spektrumlu antibiyotikler gereklidir. Başarılı antibiyotik tedavisi, apse lojuna yayılma ve yaygın patojenlere karşı etkili olmasına dayanmaktadır (63).

TOA'nın tipik olarak başlangıç tedavisi hastanın hastaneye yatırılarak IV olarak antibiyoterapisinin uygulanmasıdır. Hastalar önemli klinik iyileşme gösterirse bu tedavi kürünü tamamlamak için ayaktan oral antibiyotik tedavisine geçilebilir (33).

|                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>(Tablo-8: TOA Tedavisi İçin Önerilen Parantral Rejimler/<br/>Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021)</b>                                      |
| <b>1-) Seftriakson 1 g IV 24 saatte bir +</b><br><b>Doksisiklin 100 mg oral veya IV her 12 saatte bir +</b><br><b>Metronidazol 500 mg oral veya IV 12 saatte bir</b> |
| <b>2-) Sefotetan 2 g IV her 12 saatte bir +</b><br><b>Doksisiklin 100 mg oral veya IV 12 saatte bir</b><br><b>Metronidazol 500 mg oral veya IV 12 saatte bir</b>     |
| <b>3-) Cefoxitin 2 g IV her 6 saatte bir+</b><br><b>Doksisiklin 100 mg oral veya IV 12 saatte bir</b><br><b>Metronidazol 500 mg oral veya IV 12 saatte bir</b>       |
| <b>4-) Gentamisin 2 mg/kg yükleme dozu IV,</b><br><b>ardından 8 saatte bir 1.5 mg/kg IV Ampisilin ve 8 saatte bir Klindamisin 900 mg IV</b>                          |
| <b>5-) Ampisilin/Sulbaktam 3 g IV 6 saatte bir ve</b><br><b>Doksisiklin 100 mg IV veya oral 12 saatte bir</b>                                                        |

|                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>(Tablo-9: TOA Tedavisi İçin Önerilen Alternatif Parantral Rejimler<br/>Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021)</b>                                     |
| <b>1-Ampisilin (6 saatte bir 2 g IV) + klindamisin (8 saatte bir 900 mg IV) + gentamisin</b><br><b>(2 mg/kg yükleme dozu ardından her 8 saatte bir 1.5 mg/kg IV veya IM).</b> |
| <b>2-Levofloksasin (günde bir kez 500 mg IV) +metronidazol (12 saatte bir 500 mg IV)</b>                                                                                      |
| <b>3-Silastatin + imipenem (6 saatte bir 500 mg IV).</b>                                                                                                                      |

Yapılan çalışmalarda, farklı antibiyotik tedavi rejimleri neredeyse eşdeğer (yaklaşık %70) etkinlik göstermiştir. Fakat bazı veriler, üçlü tedavinin ikili tedaviden daha etkili olduğunu göstermektedir (68). Fakat bu konu hakkında kesin bir uzlaşma olmayıp rejimlerin birbirine üstünlüğü kanıtlanamamıştır.

Antibiyotik tedavisi başladıktan sonra hasta 48-72 saat hastanede takip edilmeli, klinik iyileşme kaydedildikten ve ateş düzeldikten sonra, antibiyotikler oral preparatla değiştirilmeli ve tedavi 14 güne tamamlanmalıdır. TOA'nın ideal tedavi süresine dair herhangi bir kanıt yoktur; ancak büyük bir apse varlığında veya jinekolojik müdahale

sonrasında klinik cevaba göre daha uzun bir seyir düşünülebilir. Çoğu görüş, takipteki görüntülemelerde apse düzelene kadar antibiyotik tedavisine devam edilmesi gerektiğini savunmaktadır. Bazen toplam dört ila altı haftalık oral antibiyotik tedavisi gerekebilmektedir (63).

|                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tablo-10: TOA Tedavisinde Uygulanan Oral Rejimler(33).</b><br><b>Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021</b> |
| Metronidazol (500 mg oral günde iki kez) + doksisisiklin (100 mg oral günde iki kez).                                              |
| Klindamisin (günde dört kez oral 450 mg) + doksisisiklin (günde iki kez oral 100 mg).                                              |
| Levofloksasin (günde bir kez oral 500 mg) + metronidazol (günde iki kez oral 500 mg).                                              |
| Moksifloksasin (günde bir kez oral 400 mg) + metronidazol (günde iki kez oral 500 mg).                                             |
| Azitromisin (1. günde oral bir kez 500 mg, ardından sonraki günlerde günde bir kez 250 mg) + metronidazol (günde iki kez 500 mg).  |
| Ofloksasin (günde iki kez oral 400 mg) + metronidazol (günde iki kez oral 500 mg).                                                 |
| Amoksisilin-klavulanat XR (uzatılmış salım: günde iki kez oral 2 g).                                                               |

Vizitler sırasında kliniğin sepsis tablosuna ilerleyişi açısından dikkatli olunmalı; nabız, kan basıncı, sıcaklık, solunum hızı ve oksijen satürasyonları yakından takip edilmelidir. Sıvı dengesi ve idrar çıkışı dikkatle izlenmeli, kan parametreleri, özellikle de WBC sayısı ve CRP seviyeleri günlük olarak kontrol edilmelidir. Görüntüleme en fazla üç güne bir tekrarlanmalı, venöz tromboemboli profilaksisi için kompresyon çorapları giydirilmeli ve düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) başlanmalıdır. Klinisyen tarafından hasta her 24 saatte en az iki kez vizite edilmeli, anestezi, mikrobiyoloji ve radyolojiyle birlikte multidisipliner bir yaklaşım sergilenmelidir.

Antibiyotiklere 48-72 saat içerisinde yanıt alınamaması (klinik belirtiler ve kan parametreleri) durumunda cerrahi müdahale veya TOA'nın görüntüleme eşliğinde boşaltılması gerekmektedir.

CRP düzeyi artışı, başarısız tıbbi tedavinin bir belirleyicisi olarak da kullanılabilir. PID'si olan 94 hastanın dahil olduğu prospektif bir kohort çalışmasında >49,3 mg/L CRP düzeylerinin TOA'nın güçlü bir laboratuvar belirteci olduğu (%85 duyarlılık ve %93 özgüllük) ve hastanede yatış sırasında artan CRP değerlerinin cerrahi müdahale ihtiyacının olabileceği hakkında güçlü bir şekilde öngöründe bulunduğu gösterilmiştir (69).

Klinik olarak düzelmeyen hastalar için görüntüleme eşliğinde drenaj mı yapılacağı yoksa cerrahiye mi geçileceği konusunda fikir birliği yoktur. Genel durumu stabil olan ancak tek başına antibiyotiklere yanıt alınamayan hastalarda görüntüleme eşliğinde perkütan veya transvajinal drenaj tercih edilmektedir. Klinik olarak ciddi şekilde kötüleşen hastalar için, hemen ameliyata geçmek daha uygun olacaktır. Antibiyoterapi ile düzelmeyen ve minimal invaziv drenajın pek mümkün olmadığı hastalarda da cerrahiye geçilmelidir (70).

Görüntüleme eşliğinde drenaj iyi tolere edilen, hastanede kalış süresini kısaltan, cerrahi ve anestezi ile ilişkili komplikasyonları önleyen minimal invaziv bir yöntemdir. Gjelland ve arkadaşları, antibiyotik uygulanan ve ardından transvajinal USG eşliğinde drenaj uygulanan kadınların %93,4'ünün başarılı bir şekilde iyileştiğini ve bu kadınların %62,3'ünün ilk drenajdan sonraki 48 saat içinde ağrılarının tamamen geçtiğini bildirmiştir. Başarılı olunduğunda, semptomlarda hızlı iyileşme, pireksinin düzelmesi ve hastanede yatış süresinin kısalması beklenmektedir. Başarı oranı %83 ile %100 arasında değişmektedir. Araştırmaların sonucuna göre başarı oranlarını yükseltmek için drenaj işleminin rutin olarak her hastaya uygulanması gerektiğini öne sürmektedirler (71).

Drenaj perkütan, transvajinal ve transrektal olmak üzere çeşitli şekillerde yapılabilir. Kullanılan yaklaşım apsenin konumuna, mevcut teknolojiye ve işlemi yapan hekimin tecrübesine bağlı olarak değişmektedir. Aspire edilen her sıvı mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilmelidir. Çalışmalarda daha küçük, uniloküler sıvı koleksiyonlarında drenaj prosedürleri için daha yüksek başarı oranları bildirilmektedir. Bu nedenle, birçok karmaşık TOA koleksiyonunun multiloküler yapısı, klinik uygulamadaki başarı oranını azaltmakla beraber cerrahi müdahaleye geçiş düşündürmektedir (72).

TOA'da cerrahi olarak çeşitli seçenekler vardır: L/S veya L/T şekilde apsenin boşaltılması, tek taraflı veya çift taraflı salpingo-ooferektomi veya buna histerektominin eklenmesi gibi. Cerrahi şekline karar vermede ise önceki cerrahi öykü, fertilitate koruyucu cerrahi isteği, eşlik eden inflamatuvar barsak hastalığı (İBS), apsenin boyutu gibi bir dizi

faktör rol oynamaktadır. Hasta ve cerrah laparoskopik prosedür için uygunsa çok daha hızlı iyileşme süresi gibi faydalar nedeni ile ön planda tercih edilmelidir (73).

Fertilitenin korunması isteniyorsa, pelvis boşluğunun bol miktarda irrigasyonu ile pelvik apsenin drenajı planlanmalıdır. Kalan püvy veya sıvıyı drene edebilmek için büyük bir dren konulmalıdır. Fertilitasını tamamlamışsa, histerektomi ve salpingo-ooferektomi düşünülmeli, böylece nüks ihtimali ve bunun sonucunda olası ileri cerrahi ihtiyacı azaltılmalıdır.

Buchweitz ve ark. laparoskopik adezyolizis ve apse drenajı ile beraber antibiyoterapi yaklaşımının %90'ının başarı ile sonuçlandığını sadece %10'unda daha fazla cerrahiye ihtiyaç duyulduğunu belirtmektedir (74). Laparoskopik drenaj ve adezyolizis, laparoskopik salpenjektomi veya salpingo-ooferektomi gibi daha radikal prosedürlerle karşılaştırdığında radikal yaklaşımda barsak perforasyonu, internal iliak arter laserasyonları, yüksek postoperatif ateş, barsak obstrüksiyonu ve postoperatif pelvik ağrı gibi intraoperatif ve postoperatif komplikasyon oranını çok daha az görülmektedir(74).

Ameliyat sonrası IV antibiyotik tedavisine devam edilmeli, iyileşme göstermiyorsa veya sürekli dalgalanan ateş varsa, subfrenik apse veya daha nadiren intratorasik apse gibi nadir komplikasyonları dışlamak için daha fazla görüntüleme gerekmektedir. Antibiyoterapi alan bazı hastalar için daha sonra elektif cerrahi gerekebilir. Bunun nedeni, kronik ağrı, kalıcı bir adneksiyal kitle veya tekrarlayan antibiyotik kürleri gibi nedenlerdir. Akut TOA atağından sonraki ilk altı haftadan sonra planlanmalıdır. Çünkü bu dönemde enflamasyon ve doku kalitesi özellikle zayıf olmaktadır.

### **2.3 CRP VE DİĞER BİYOBELİRTEÇLER**

Hastalıkların tanı ve tedavisinin takibinde kullanılan biyobelirteçler belirli fizyolojik ve patolojik süreçleri tanımlayabilen göstergelerdir (75).

PID ve TOA'nın mortalite ve morbiditenin en aza indirilebilmesi için en kısa sürede tanı konulması ve uygun antibiyoterapinin başlanması çok önemli olup, klinik muayene ile tanının doğruluk oranını artırmak ve daha etkili tedavi için mikrobiyolojik örnekler alınmalı ve biyobelirteçler etkili şekilde kullanılmalıdır. Uygun biyobelirteç seçmek için testin patofizyolojik yapısını, yanlış pozitif ve yanlış negatif değerlerini, klirens süresini bilmek gerekmektedir. PID ve TOA için çok sayıda biyobelirteç bu amaçla kullanılmakta olup bunlar arasında güvenilir olup pratikte en çok kullanılanı CRP'dir.

CRP, ilk olarak pnömokokal pnömonide kullanılan bir biyobelirteç olup inflamasyon varlığında TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-1 $\beta$  gibi sitokinlerin kontrolünde sentezlenmektedir (3). CRP, pentraxin ailesinden ligand bağlayıcı plazma proteini olup beş adet özdeş protein subünitinden oluşmaktadır. Normal plazma düzeyi 0.3-1.7 mg/L olup inflamatuvar uyarıya yanıt olarak yükselmektedir. CRP'nin serum konsantrasyonları yaklaşık altı-sekiz saat içinde 5 mg/L'nin üzerine çıkmakta ve 48 saat içinde pik seviyesine ulaşmaktadır. Yarılanma ömrü 19 saat olup sitokin ve IL-6 cevabına bağlı olarak salgılanmaktadır. CRP bazı sitokinleri artırarak inflamatuvar süreci başlatan bir mediatördür (76). İnflamasyondan bağımsız da yüksek oranlarda bulunabilmektedir. Özellikle yaşlı ve yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatan hastalarda CRP düzeyleri sepsis olmadan; yanık, akut pankreatit, travma, inflamatuvar hastalık, malignite ve miyokard enfarktüsü nedeniyle de yükselebilmektedir (76). Ayrıca CRP salınımı immünsupresif ilaçlardan etkilenebilmekte ve laboratuvarında belirlenen eşik değere göre duyarlılık ve özgüllüğü değişkenlik gösterebilmektedir. Bu nedenle kesin tanıda kullanılmayıp tanıyı destekleyici faktörler arasında yer almaktadır.

Diğer nadir kullanılabilen biyobelirteçler arasında; prokalsitonin ve sitokinler (IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) sayılabilir.

## **2.4 PROTEAZLAR/SERİN PROTEAZLAR/SERİN PROTEAZ İNHİBİTÖRLERİ/KALLİSTATİN(SERPİN A4)**

### **2.4.1 PROTEAZLAR (PEPTİDAZLAR)**

Proteazlar proteinlerin peptit bağlarını hidrolize ederek proteinlerin yıkımını sağlarlar ve katalitik mekanizmalarına göre;

1. Serin proteazlar,
2. Treonin proteazlar ,
3. Sistein proteazlar,
4. Aspartat proteazlar ,
5. Glutamik asit proteazlar ,
6. Metallo proteazlar.

olmak üzere altı ana sınıfa ayrılırlar (77).

Proteazlar; koagülasyon, kompleman aktivasyonu, fibrinolizis, embriyogenezis, menstruasyon, hormon aktivasyonu, fertilizasyon gibi çok farklı fonksiyonlarda rol oynamaktadır (78).

#### 2.4.2 SERİN PROTEAZLAR

Serin proteazlar, substrat bağlama bölgelerinde serin molekülünü kullanarak, peptit bağlarını parçalamaktadırlar. Proteolizis için katalitik aktivitenin serin tarafından başlatılması nedeniyle serin proteaz olarak adlandırılmaktadırlar (79).

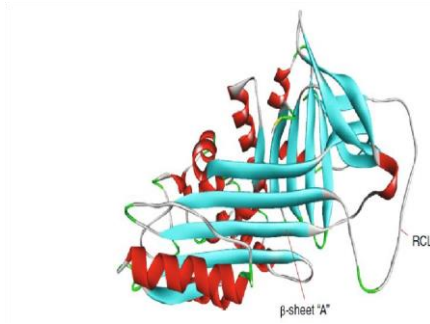
#### 2.4.3 SERPİNLER (SERİN PROTEAZ İNHİBİTÖRLERİ)

Serpinler, serin proteaz inhibitörü olup aktivasyonunu çeşitli mekanizmalarla antagonize etmektedir. Bu mekanizmada serpin, hedef serin proteazına substratı taklit eden bir peptit yapısı sunmaktadır. Bu peptit yapıya bağlı proteazın konformasyonel yapısı değişerek proteazı geri dönüşümsüz olarak etkisiz hale getirmekte olup farklı canlılarda serpinlerin 1500'e yakın üyesi tanımlanmıştır. Serpinler çoğunlukla katalitik reaksiyonların inhibisyonundan sorumludur. Antitripsin, antikomotripsin, protein C inhibitör, plazminojen aktivatör-2 buna örnek gösterilmektedir (80).

#### 2.4.4 SERPİNLERİN YAPISI VE FONKSİYONLARI

Serpinler yarı kararlı moleküllerdir. Üç ayrı fonksiyonel ünite içerir:

1. Reaktif merkez halka,
2. Üç adet  $\beta$  yaprağı,
3. Dokuz adet  $\alpha$  heliksi



**Şekil 8 :** Serpinin Yapısı(81).

( $\alpha$  heliks kırmızı,  $\beta$  yaprakları turkuaz. RCL: reaktif merkez halkayı ifade etmektedir.)

İnsanlarda serpin dizilimi ile ilişkili hastalıklar serpinopatiler olarak tanımlanmıştır ve değişik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. En sık; kanama diyatezi bozuklukları, siroz, amfizem, demans, multipl skleroz, lenfomadır. Serpin A4 (kallistatin) ise daha çok renal ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (82).

#### 2.4.5 SERPİN ÇEŞİTLERİ VE ADLANDIRILMASI

Serpinler bulundukları dokudaki lokalizyonları ya da görevlerine göre adlandırılmaktadırlar ve insanlarda tanımlanmış olan serpinlerin sınıflaması 2005 yılında güncellenmiştir. Serpin A, B, C, D, E, F, G, H, I gruplarına ayrılmakta olup, alt grupları ile birlikte 36 serpin türü tanımlanmıştır (83) .

**Tablo-11:**Serpin Çeşitleri ve Adlandırılması(83).

| SERPİN    | ÖZEL İSİM                             | PROTEAZ FONKSİYONU                                           | HASTALIKLAR LA İLİŞKİSİ                       |
|-----------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| SERPİNA1  | Antitripsin                           | Nötrofil elastaz inhibisyonu                                 | Eksikliği amfizemle, sirozla sonuçlanır       |
| SERPİNA2  | Antitripsin ilişkili protein          | Karakterize değil olasılıkla pseudogen                       |                                               |
| SERPİNA3  | Antikimotripsin                       | Ekstraselüler Katepsin G inhibisyonu                         | Eksikliği amfizem ve alzheimer ile sonuçlanır |
| SERPİNA4  | Kallistatin                           | Ekstraselüler Kallikrein inhibisyonu                         | Renal ve kardiyovasküler hasar                |
| SERPİNA5  | Protein C inhibitör                   | Ekstraselüler Aktif Protein C inhibisyonu                    | Anjiyoödem, multipl skleroz                   |
| SERPİNA6  | Kortikosteroid bağlayan protein       | Ekstraselüler, inhibitör değil Kortizolun bağlanması         | Eksikliği kronik yorgunluk ile ilişkili       |
| SERPİNA7  | Tiroksin bağlayan protein             | Ekstraselüler, inhibitör değil tiroksinin bağlanması         | Eksiklik hipotiroidizmle sonuçlanır           |
| SERPİNA8  | Anjiyotensinojen                      | Reninin katalizlediği reaksiyonla anjiyotensinojene dönüşür. | Esansiyel hipertansiyonla ilişkili bulunmuş   |
| SERPİNA9  | Senterin                              | Doğal B hücreye dönüşüm                                      | Lenfoma                                       |
| SERPİNA10 | Protein Z bağımlı proteinaz inhibitör | Ekstraselüler, Faktör Z ve XI inhibisyonu                    | VTE riskinde artış                            |
| SERPİNA11 | XP-170754.3                           | Karakteristik değil                                          |                                               |
| SERPİNA12 | Vaspin                                | İnsülin duyarlı adiponektin                                  | İnsülin rezistansı                            |
| SERPİNA13 | XM-370772                             | Karakterize değil                                            |                                               |

|                  |                                    |                                                                              |                                                |
|------------------|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>SERPİNB1</b>  | Monosit nötrofil elastaz inhibitör | İntraselüler, Nötrofil elastazın inhibisyonu                                 |                                                |
| <b>SERPİNB2</b>  | Plazminojen aktivatör inhibitör-2  | İntraselüler, plazminojen aktivatörün inhibisyonu                            |                                                |
| <b>SERPİNB3</b>  | Skumöz hücreli karsinom antijen-1  | İntraselüler, Katepsin L ve V inhibisyonu                                    |                                                |
| <b>SERPİNB4</b>  | Skumöz hücreli karsinom antijen-2  | İntraselüler, katepsin G ve kimaz inhibisyonu                                |                                                |
| <b>SERPİNB5</b>  | Maspın                             | İntraselüler, inhibitör değil, metastaz inhibisyonu. (mekanizması net değil) | Meme ve prostat kanseri metastazı ile ilişkili |
| <b>SERPİNB6</b>  | Proteinaz inhibitör 6              | İntraselüler, Katepsin G inhibisyonu                                         |                                                |
| <b>SERPİNB7</b>  | Megsin                             | İntraselüler, megakaryosit maturasyonu                                       | Ig A nefropati                                 |
| <b>SERPİNB8</b>  | Sitoplazmik antiproteinaz 8        | İntraselüler, furin inhibisyonu                                              |                                                |
| <b>SERPİNB9</b>  | Sitoplazmik antiproteinaz 9        | İntraselüler, granzyme B inhibisyonu                                         |                                                |
| <b>SERPİNB10</b> | Bomapın                            | İntraselüler, trombin ve tripsin inhibisyonu                                 |                                                |
| <b>SERPİNB11</b> | Epipin                             | İntraselüler                                                                 |                                                |
| <b>SERPİNB12</b> | Yukopin                            | İntraselüler, tripsin inhibisyonu                                            |                                                |
| <b>SERPİNB13</b> | Headpin                            | İntraselüler, katepsin L ve K inhibisyonu                                    |                                                |
| <b>SERPİNC1</b>  | Antitrombin                        | Ekstraselüler, trombin ve faktör Xa inhibitörü                               | ANA pozitif sistemik lupus eritromatozis       |
| <b>SERPİND1</b>  | Heparin kofaktör II                | Ekstraselüler, trombin inhibitörü                                            | Tromboza eğilim                                |
| <b>SERPİNE1</b>  | Plazminojen aktivatör inhibitör-1  | Ekstraselüler, trombin ve faktör Xa, PA, tPA ve plasmin inhibitörü           | Anormal kanama                                 |
| <b>SERPİNE2</b>  | roteaz neksin I                    | Ekstraselüler, PA ve tPA inhibisyonu                                         |                                                |

|                 |                                           |                                                 |                                               |
|-----------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| <b>SERPİNE3</b> | Hs 512272                                 | Karakteristik değil                             |                                               |
| <b>SERPİNF1</b> | Pigment epitelyum derive faktör           | İnhibitör değil, güçlü antianjiyotik molekül    | Osteogenezis imperfekta                       |
| <b>SERPİNF2</b> | Alfa-2 antiplasmin                        | Ekstraselüler, plasmin inhibitörü               | Fibrinolitik aktivitenin durdurulması, kanama |
| <b>SERPİNG1</b> | C <sub>1</sub> inhibitör                  | C <sub>1</sub> esteraz inhibitör                | Anjiyoödem                                    |
| <b>SERPİNH1</b> | 47kDa ısı şok protein                     | Kollajen için şaperon molekülü, inhibitör değil |                                               |
| <b>SERPİNİ1</b> | Nöroserpin                                | Ekstraselüler, tPA ve PA ve plasmin inhibitörü  | Polimerazasyonu demansla sonuçlanır           |
| <b>SERPİNİ2</b> | Myoepitelyum ilişkili proteinaz inhibitör | Ekstraselüler, kanser metastazı inhibisyonu     |                                               |

#### 2.4.6 KALLİSTATİN(SERPİN A4)

Kallistatin 1992 yılında Chao ve ark. tarafından keşfedilen bir insan serin proteinaz inhibitörü olup ilk olarak bir doku kallikrein bağlayıcı protein olarak tanımlanmıştır ve kallikreini inhibe ettiği gösterilmiştir (4).

Kallistatin; asıl olarak karaciğerde sentezlenmekle beraber böbrek, kalp, retina ve kan damarlarında da sentezlenmektedir (84). Dokuda en yüksek kallistatin düzeyi böbreklerde, vücut sıvılarında en yüksek kallistatin düzeyi ise plazmada saptanmaktadır (85).

Kallistatinin multifonksiyonel etkileri olduğu bilinmektedir. Hayvan modellerinde ve hücre kültüründe yapılan çalışmalarda kallistatinin anti-anjiyogenez, anti-oksidasyon, anti-apoptoz ve anti-inflamasyon dahil olmak üzere birçok etkilere sahip olduğu bulunmuştur (86). İnsanlar üzerinde de kallistatinin inflamasyonu, apoptozisi, oksidatif stresi, anjiyogenezisi ve fibrozisi azalttığı gösterilmiştir(87).

Kallistatinin en önemli biyomekanizması kallikrein-kinin sistemini inhibe ederek vazodilatasyon yapması ve dolayısı ile vasküler permeabiliteyi artırmasıdır. Vasküler permeabilitede artış da antienflamatuvar ve analjezik etkiyi sağlamaktadır. Doku kallikreini düşük moleküler ağırlıklı bir serin proteaz olup inaktif kininojeni kinin peptitlerine dönüştürüp düz kas kontraksiyonunu, vasküler permabilite artışını ve inflamasyonu etkilemektedir. Doku kallikrein-kinin sistemi kan basıncının düzenlenmesinde, renal

sodyum atılımında hayati rol oynamaktadır (88). Deneysel çalışmalarda doku kallikreinine bağlanan kallistatinin kallikreini inhibe ederek; antianjiyogenetik, antiapoptotik ve antienflamatuvar etki sağladığı gösterilmiştir (89). Böylece Kallistatinin doku kallikrein-kinin sisteminin inhibisyonu ile antienflamatuvar etki yanında vazodilatör etki ile kardiyovasküler ve renal hasarda end-organ koruyucu fonksiyonlara sahip olduğu gösterilmiştir (5).

Kardiyak iskemi ve renal hasar oluşturulan fare modellerinde kallistatinin kardiyak ve renal fonksiyonları üzerindeki etkilerini; oksidatif stresi, apoptozisi ve doku remodellingini azaltıp endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) salınımını artırarak sağladığı gösterilmiştir (90).

Anjiyogenezis hem fizyolojik ve hem patolojik süreçlerde rol oynayan yeni kapillerlerin oluşumudur. Patolojik anjiyogenezis ise tümör gelişimi, diyabetik retinopati gibi patolojik durumlarla ilişkilidir. Kallistatin  $\alpha$ -1 antitripsin, kallistatin ve antitrombin III gibi serpinler antianjiyogenetik serpinlerdir (82). Kallistatin seviyesi Chao ve ark. tarafından gebelerin plazmasında, Hatcher ve ark. tarafından da diyabetik farelerin plazmasında düşük olarak bulunmuştur (91). Tse ve ark. da kallistatinin hepatoselüler karsinomda anjiyogenezisi baskıladığını kanıtlamışlardır (92). Bu çalışmalar kallistatinin anjiyogenezis inhibisyonuna yol açtığını düşündürmektedir. Anjiyogenezisin bilinen en güçlü stimülatörü VEGF'dir. Zhang ve ark. ise in vitro kallistatinin meme kanserindeki VEGF salınımını inhibe ettiğini göstermiştir. Ayrıca tümör büyümesi, tümör anjiyogenezisi ve metastazın baskılanması açısından da başarılı bulmuşlardır (93).

Özetle kallistatin hipertansiyonu, inflamasyonu, apoptozisi, oksidatif stresi, anjiyogenezisi ve fibrozisi azaltmaktır.

Chen ve ark. septik şoktaki farelerde kallistatinin inflamasyondan koruyucu etkisi olduğunu ve mortaliteyi azalttığını bildirmişlerdir (94). Lu ve ark. kallistatin grup A streptokok enfeksiyonu olan farelerde tedavi amaçlı kullanmışlar, lokal doku hasarı ve bakteri sayısında azalma saptamışlar ve lokal enfeksiyon alanında inflamatuvar sitokin düzeylerinde (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) azalma tespit etmişlerdir(95).

Umemura ve ark. kallistatinin endotelial progenitör hücrelerin migrasyonunu, adezyonunu ve proliferasyonunu artırıp, TNF- $\alpha$  aracılı apoptozisi ve kaspaz aktivitesini inhibe ederek fosfoinositid-3 kinaz (PI3K) ve eNOS yolağı üzerinden vasküler hasara karşı koruyucu etki gösterdiğini saptamışlardır (96).

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 KALLİSTATİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN YÖNTEM

Bu tez çalışması Sağlık Bakanlığı Üniversitesi (SBÜ) Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde, kurumumuz etik kurulunun onayı (referans no: 18/12) alınarak prospektif olarak gerçekleştirildi. Çalışmaya Ekim 2022-2023 tarihleri arasında SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Kadın Doğum Servisi ve Polikliniklerine kasık ağrısı, kötü kokulu akıntı, ilişki sırasında şiddetli ağrı, ateş şikayetleri ile başvuran, 18-55 yaş aralığında, muayenesinde servikal hassasiyeti olan, vajinal muayenede kötü kokulu akıntı gözlenen, CRP ve WBC yüksekliği olan, USG’de komplike apse ile uyumlu heterojen lezyon gözlenen ve diğer ayırıcı tanılar ekarte edildikten sonra PID ve TOA tanısı konularak servise yatırılan hastalar çalışmaya alındı. Katılımcılardan sözlü ve yazılı bilgilendirilmiş onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi ve çalışmamız 1964 Helsinki Bildirgesi'nde belirtilen etik kurallara uygun olarak yürütüldü.

##### **Dahil etme kriterleri:**

- 1-18-55 yaş aralığındaki kadın hastalar,
- 2-Pelvik ağrı ile başvuran, fizik muayenede alt kadranslarda defans rebound bulunan, bimanuel vajinal muayenede uterin veya servikal hassasiyeti olan, pürülan endoservikal ve vajinal akıntısı olan hastalar (öykü ve fizik muayenede PID ve TOA ile uyumlu klinik tablo)

##### **Hariç tutma kriterleri:**

1. PID ve TOA’ya eşlik eden başka bir akut inflamatuvar süreç varlığı (apandisit, nekrozitan fasiit, kolesistit),
2. Romatoid artrit, polikistik over sendromu gibi kronik inflamatuvar hastalığı olanlar,
3. Pelvik ağrıya neden olabilecek akut tablolar (ektopik gebelik, torsiyon, kist rüptürü gibi)

Hastalardan yatışları sırasında tam kan sayımı, biyokimya ve CRP gibi kan parametreleri alındı. Hastaların yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi (BMI), gravide, parite, son adet tarihi (SAT), ek hastalık varlığı, geçirilmiş operasyonlar, kullandıkları ilaçlar, vajinal ve fizik muayeneleri, USG ve diğer görüntüleme yöntemleri veri tabanına kayıt edildi.

Çalışmada apsenin görüntülenmesinde USG (Hitachi HI VISION Avius) cihazı kullanıldı ve tek bir klinisyen tarafından (Dr.Meryem Büşra Birsen) değerlendirildi.

PID ve TOA tanısı Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021 majör ve minör kriterleri dikkate alınarak konuldu(33).

PID ve TOA ön tanısı olan hastalar jinekoloji servisine yatırılarak takip ve tedavisine başlandı. Tedavi öncesinde her hastadan rutin olarak ölçümleri yapılan biyokimyasal markerlara (WBC, CRP, vajinal kültür) ilave olarak bir biyokimya tüpüne kallistatin için kan örneği alındı. Alınan örnek 2000 g'de 10 dk santrifüj edilerek eksi 80 santigrat derecede saklandı.

Olgulardan ilk başvuru esnasında alınmış olan hemogram, hemotokrit, lökosit, nötrofil, lenfosit, platelet, hs-CRP gibi kan parametrelerinin değerlendirilmesi Coulter LH-750 cihazı (Beckman Coulteri Brea; CA, USA) ile yapıldı. Nötrofil-Lenfosit oranı (NLR) mutlak nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile, Platelet-Lenfosit oranı (PLR) ise mutlak nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile, vücut kitle indeksi (VKİ) ise boyun metre cinsinden karesinin vücut ağırlığına bölünmesi şeklinde hesaplandı.

Kontrol grubuna Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi'nde elektif ameliyat planı olan hastalar dışlama kriterlerince ekarte edilerek dahil edildi. Bu grubun çoğunluğunu sterilizasyon istemi olan kadın hastalar oluşturdu. Alınan kanlar aynı şekilde santrifüje edildikten sonra eksi 80 santigrat derecede saklandı.

### **3.2 SERUM KALLİSTATİN BİYOKİMYASAL ÖLÇÜMÜ**

Çalışmaya 30 olgu ve 30 kontrol grubu olmak üzere toplam 60 kadın hasta dahil edildi. Numune sayısı hedeflenen sayıya ulaşıncaya serum kallistatin ölçümü SBÜ Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi Biyokimya Anabilim Dalından Doç Dr. Hamit Yaşar Ellidağ tarafından yapıldı.

Kallistatin düzeyi ölçümünde, Human Kallistatin Elisa kiti (Katalog No: E3392Hu 96 Tests) kullanıldı. ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile çalışıldı. Plazma kallistatin düzeyleri µg/ml olarak ifade edildi.

Serum kallistatin ölçümünde ELISA kiti yöntemi olarak Sandwich-ELISA kullanılmaktadır. Kitte verilen mikro ELISA plakası, Human SERPINA4' e özel bir antikor ile kaplanmıştır. Her bir numune, uygun mikro ELISA plaka tüplerine ilave edildi. Ardından Human SERPINA4 ve Avidin-Horseradish Peroxidase (HRP) konjugatı için spesifik tespit antikoruna pipetlenerek her tüpe inkübe edildi. İnkübe edilen tüplerde sadece Human SERPINA4 tespit antikoruna ve Avidin-HRP konjugatı içeren tüpler mavi renkte görünmektedir. Enzim substrat reaksiyonu inhibitör çözeltisi eklenerek sonlandırılmakta ve

renk geri sarıya dönmektedir. Optik dansite (OD)  $450 \text{ nm} \pm 2 \text{ nm}$  dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülüp numunelerde bulunan Human SERPINA4 konsantrasyonu, numunelerin OD' sini standart eğrisine göre hesaplandı.

**Tablo-12:** Kallistatin Kitinin Çalışma Prensibi (<https://www.bt-laboratory.com>)

|                                       |                       |
|---------------------------------------|-----------------------|
| <b>Test yöntemi</b>                   | <b>Sandwich-ELISA</b> |
| <b>Format</b>                         | <b>96T</b>            |
| <b>Test süresi</b>                    | <b>1.5 saat</b>       |
| <b>Saptama yöntemi</b>                | <b>Kolorimetrik</b>   |
| <b>Örnek tipi</b>                     | <b>Serum, plazma</b>  |
| <b>Tüp Başına Gerekli Örnek Hacmi</b> | <b>100µl</b>          |
| <b>Duyarlılık</b>                     | <b>0,022ng/ml</b>     |
| <b>Saptama Aralığı</b>                | <b>0,05-20 ng/mL</b>  |
| <b>Depolama</b>                       | <b>2-8 °C</b>         |
| <b>Hedef Protein</b>                  | <b>SERPINA4</b>       |
| <b>Reaktivite Türü</b>                | <b>İnsan</b>          |

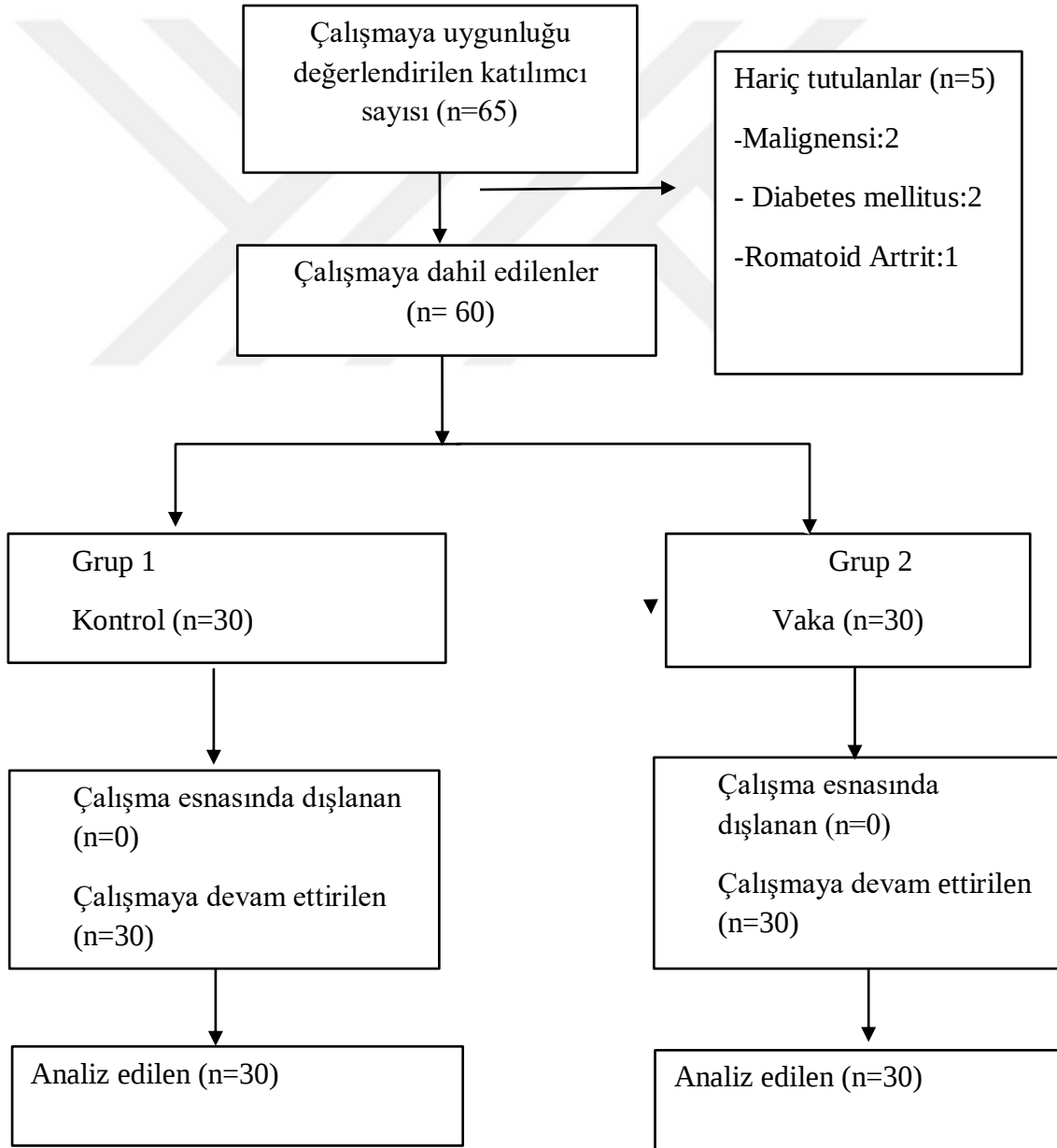
### 3.3 İSTATİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirme için IBM statistics 22 programı kullanılmış, genel istatistik analizi programda yapılmış, verilerin normal dağılıma uygunluk testi için Shapiro-Wilk testi kullanılmış ve bu testlere göre  $p > 0.05$  ise normal dağılım olarak değerlendirilmiştir. Normal dağılım olarak değerlendirilmeyen veriler için Skewness ve Kurtosis değerleri bakılmış ayrıca normal Q-Q PLOT grafikler de kullanılmıştır. Testimizdeki verilerden normal dağılım gösteren verilerimiz Student's-t testi ve One Way ANOVA testleri ile değerlendirilmiş normal dağılım göstermeyen verilerimiz ise Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis testleri ile değerlendirilmiştir. Artan azalan değerlere göre değişen bağımlı değişenimiz için bağımsız değişkenlerin cut-off değerleri ROC eğrisi analizi ile hesaplanmıştır. Sayısal veriler arasında korelasyon varlığı normal dağılım gösteren veriler için Pearson ve normal dağılım göstermeyen veriler için ise Spearman's korelasyon testleri kullanılmıştır. Testlerimizde  $p < 0,05$  durumunda istatistiksel anlamlılık var olarak kabul edilmiştir.

## 4.BULGULAR

01 Ekim 2022 ve 30 Ekim 2023 tarihleri arasında Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Acil Servisi ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniklerine başvuran PID VE TOA tanılı hastalar(n=30) ile aktif şikayeti olmayan elektif operasyon amacı ile başvuran hastalardan (n=30) toplam 60 hasta çalışmaya dahil edildi. Şekil 9'da gösterilen dahil etme ve hariç tutma kriterlerine uygun olarak 60 hasta değerlendirildi.

**Şekil-9:** Çalışmamızın Akış Şeması



**Tablo-13:** Katılımcıların Sosyodemografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

|                                   |              | <b>Kontrol</b><br><b>(n=30)</b> | <b>Vaka grubu</b><br><b>(n=30)</b> | <b>p değeri</b>   |
|-----------------------------------|--------------|---------------------------------|------------------------------------|-------------------|
| <b>Yaş (yıl)</b>                  |              | 42,13±11,36                     | 37,5±8,53                          | 0,079             |
| <b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>     |              | 24,0 (22,0-25,0)                | 22,95 (21,85-24,92)                | 0,594             |
| <b>Medeni Hal</b>                 | <b>Bekar</b> | 1 (%3,3)                        | 15 (%50)                           | <b>&lt;0,001*</b> |
|                                   | <b>Evli</b>  | 29 (%96,7)                      | 15 (%50)                           | <b>&lt;0,001*</b> |
| <b>Gravide (Gebelik Sayısı)</b>   |              | 2,5 (1,0-3,0)                   | 3,0 (2,0-4,0)                      | <b>0,044*</b>     |
| <b>Parite (Doğum Sayısı)</b>      |              | 2,0 (0,75-2,0)                  | 3,0 (2,0-4,0)                      | <b>&lt;0,001*</b> |
| <b>Menapoz_Durumu (n, %)</b>      |              | 6 (%20)                         | 6 (%20)                            | 0,100             |
| <b>Menapoz Süre (yıl)</b>         |              | 0 (0-0)                         | 0 (0-0)                            | 0,703             |
| <b>RİA Öyküsü (n, %)</b>          |              | 0 (%0)                          | 22 (%73,3)                         | <b>0,005*</b>     |
| <b>RİA süresi (yıl)</b>           |              | -                               | 0 (0-3,5)                          | -                 |
| <b>Tüp Ligasyon Öyküsü (n, %)</b> |              | 0 ( %0)                         | 1 (%3,3)                           | 0,100             |
| <b>Geçirilmiş Cerrahi (n, %)</b>  |              | 3 (%10)                         | 14 (%46,7)                         | <b>0,003*</b>     |

VKİ: Vücut kitle indeksi, RİA: Rahim içi araç

\*İstatistiksel olarak anlamlı

Katılımcıların sosyodemografik yapısı Tablo 13'te belirtilmiştir. Gruplar arasında yaş (42,13±11,36 vs 37,5±8,53; p=0,079), VKİ [24,0 (22,0-25,0) vs 22,95 (21,85-24,92); p=0,594] açısından karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Yine gruplar arasında medeni hal [bekar 1 (%3,3), evli 29 (%96,7) vs bekar 15(%50,0), evli 15(%50,0); p<0,001], gebelik sayısı[2,5 (1,0-3,0) vs 3,0 (2,0-4,0); p=0,044], parite sayısı[2,0 (0,75-2,0) vs 3,0 (2,0-4,0); p<0,001], öz geçmişinde RİA öyküsü [0 (%0) vs 22 (%73,3); p=0,005], geçirilmiş cerrahi öyküsü [3 (%10) vs 14 (%46,7); p=0,003] açısından karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur.

**Tablo-14:** Vaka Grubunun Klinik Özellikleri

|                                |             | Kontrol Grubu<br>(n=30) | Vaka Grubu<br>(n=30) | p değeri<br>(Gruplar) |
|--------------------------------|-------------|-------------------------|----------------------|-----------------------|
| Sadece Medikal Tedavi (n %)    |             | -                       | 13 (%43,3)           | -                     |
| Medikal+ Drenaj Tedavi (n %)   |             | -                       | 6 (%20,0)            | -                     |
| Medikal+ Cerrahi Tedavi (n %)  |             | -                       | 11 (%36,7)           | -                     |
| Apse<br>Lokalizasyonu<br>(n %) | Sağ         | -                       | 14 (%46,7)           | -                     |
|                                | Sol         | -                       | 14(%46,7)            | -                     |
|                                | Bilateral   | -                       | 1(%3,3)              | -                     |
|                                | PID         | -                       | 1(%3,3)              | -                     |
| Morfoloji (n %)                | Uniloküle   | -                       | 5(%16,7)             | -                     |
|                                | Kompleks    | -                       | 13(%43,3)            | -                     |
|                                | Pyosalpenks | -                       | 11(%36,7)            | -                     |
|                                | PID         | -                       | 1(%3,3)              | -                     |
| Apse Çapı (cm)                 |             | -                       | 5,26±2,01            | -                     |
| Apse Hacmi (cm <sup>3</sup> )  |             | -                       | 106,25 (48,0-231,0)  | -                     |
| Medikal tedavi<br>(n %)        | RBM         | -                       | 20 (%66,7)           | -                     |
|                                | RBM+RİA Ç   | -                       | 2 (%6,7)             | -                     |
|                                | GK          | -                       | 5 (%16,7)            | -                     |
|                                | GK+RİA Ç.   | -                       | 3 (%10,0)            | -                     |
| Hastanede Kalış Süresi(Gün)    |             | -                       | 4,0 (1,0-9,75)       | -                     |

PID: Pelvik inflamatuvar hastalık, RBM:Rocephin-Biteral-Monodoks GK:Gentamisin-Klindamisin

Vaka grubunun klinik özellikleri Tablo 14’te sunulmuştur. Vaka grubunda apsenin lokalizasyonu, morfolojisi ve boyutları incelendiğinde; apsenin 14 (%46,7) hastada sağda, 14(%46,7) hastada solda, 1(%3,3) hastada bilateral, 1(%3,3) hastada ise apse bulunmayıp sadece PID olduğu görüldü. Apsenin 5 (%16,7) hastada uniloküle, 13(%43,3) hastada kompleks, 11(%36,7) hastada pyosalpenks formasyonunda olduğu 1 (3%3,3) hastada ise apse bulunmayıp sadece PID olduğu izlendi. Apse boyutu ortalama 5,26±2,01 cm olarak, hacmi ise 106,25 cm<sup>3</sup> (48,0-231,0) olarak ölçülmüştür.

Vaka grubundaki 30 hastadan 13(%43,3) hasta sadece medikal tedavi ile iyileşti. 6 (%20) hasta medikal tedavi ve USG eşliğinde apse denajı ile, 11 (% 36,7) hasta ise medikal tedavi ve cerrahi operasyon ile sağlığına kavuştu.

Vaka grubunda sadece medikal tedavi ile iyileşen hastalardan 20 (%66,7) hastaya rocephine+biteral+monodoks IV antibiyoterapi rejimi; 2 (%6,7) hastaya rocephine+biteral+monodoks antibiyoterapi rejimi ve RİA çıkarılması işlemi uygulandı. Beş (%16,7) hastaya gentamisin+klindamisin IV antibiyoterapi rejimi; 3 (%10) hastaya ise gentamisin+klindamisin IV antibiyoterapi rejimi ve RİA çıkarılması işlemi uygulandı. Hastaların hastanede kalış süresi ortalama 4,0 (1,0-9,75) gün olarak hesaplandı.

**Tablo-15:** Vaka Grubunda Kallistatin Değerinin ve Aps Çapının Tedavi Şekli ile İlişkisi

|                           | Sadece Medikal Tedavi (Grup 1, n=13) | Medikal+ Drenaj Tedavi (Grup 2, n=6) | Medikal+ Cerrahi Tedavi (Grup 3, n=11) | p değeri |         |        |
|---------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------|----------|---------|--------|
|                           |                                      |                                      |                                        | 1 vs 2   | 1 vs 3  | 2 vs 3 |
| <b>Kallistatin Değeri</b> | 4,91±4,64                            | 4,74±3,59                            | 2,08±1,40                              | 0,141    |         |        |
| <b>Aps Çapı (cm)</b>      | 3,53±1,49                            | 7,16±1,32                            | 6,27±1,01                              | <0,001*  | <0,001* | 0,379  |

\* İstatiksel olarak anlamlı

Çalışmamızda vaka grubunda sadece medikal tedavi uygulanan hastalar (grup-1, n=13), medikal +drenaj tedavisi uygulanan hastalar (grup-2, n=6) ve medikal+ cerrahi tedavi uygulanan hastalar (grup-3, n=11) arasında kallistatin düzeyleri (4,91±4,64vs 4,74±3,59vs 2,08±1,40; p=0,141) açısından karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Yine vaka grubunda sadece medikal tedavi uygulanan hastalar (grup-1,n=13), medikal +drenaj tedavisi uygulanan hastalar (grup-2, n=6) ve medikal+ cerrahi tedavi uygulanan hastalar (grup-3, n=11) arasında apse çapı (3,53±1,49vs 7,16±1,32vs 6,27±1,01; (p<0,001), (p<0,001), (p=0,379) açısından karşılaştırılmış ve sadece medikal tedavi uygulanan hasta grubu apse çapı ile diğer iki hasta grubu apse çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Cerrahi tedavi ve drenaj tedavisi uygulanan hasta grupları apse çapı arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilememiştir.

**Tablo-16:** Kallistatin Değerinin Apse Lokalizasyonu, Morfolojisi ve Boyutu ile İlişkisi

|                               |                   | KALLİSTATİN     |
|-------------------------------|-------------------|-----------------|
| Apse<br>Lokalizasyonu<br>(n ) | Sağ(n=14)         | 4,25±3,90       |
|                               | Sol(n=14)         | 3,69±3,81       |
|                               | Bilateral(n=1)    | 1,98            |
|                               | PID(n=1)          | 2,04            |
|                               | p değeri          | 0,889           |
| Apse<br>Morfolojisi<br>(n )   | Uniloküle(n=5)    | 3,89±3,66       |
|                               | Kompleks(n=13)    | 3,59±2,68       |
|                               | Pyosalpenks(n=11) | 4,27±4,16       |
|                               | PID(n=1)          | 2,04            |
|                               | p değeri          | 0,938           |
| Apse Çapı                     | <7 cm             | 3,03(2,04-4,68) |
|                               | ≥7cm              | 1,75(0,53-4,12) |
|                               | p değeri          | 0,113           |

\*İstatistiksel olarak anlamlı

Vaka grubunda apse odağı sağda olan hastalar (grup-1, n=14), solda olan hastalar (grup-2, n= 14), bilateral olan hastalar (grup-3, n=1) ve odağı bulunmayıp sadece PID olan hastalar (grup-4, n=1) arasında kallistatin düzeyleri (4,25±3,90vs 3,69±3,81vs 1,98vs 2,04 ; p=0,889) açısından karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Vaka grubunda apse odağı uniloküle izlenen hastalar (grup-1, n=5), kompleks izlenen hastalar (grup-2, n=13), pyosalpenks izlenen hastalar (grup-3, n=11) ve odağı bulunmayıp sadece PID olan hastalar (grup-4, n=1) arasında kallistatin düzeyleri (3,89±3,66vs 3,59±2,68vs 4,27±4,16vs 2,04; p=0,938) açısından karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır

Vaka grubunda apse odağı 7cm'den küçük olan hastalar (grup -1), 7 cm ve daha büyük olan hastalar (grup-2) arasında kallistatin düzeyleri (3,03 (2,04-4,68) vs 1,75 (0,53-4,12); p=0,113) açısından karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

**Tablo-17:** Gruplar Arasında Laboratuvar Değerlerinin Kıyaslanması

|                                                        |    | Kontrol Grubu    | Vaka Grubu          | p değeri |
|--------------------------------------------------------|----|------------------|---------------------|----------|
|                                                        |    | (n=30)           | (n=30)              |          |
| Hemoglobin (Hb)<br>(10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> ) |    | 12,61±1,30       | 11,47±1,77          | 0,008*   |
| Lökosit (WBC)<br>(10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )   |    | 7,9 (6,15±9,7)   | 17,0 (11,6-19,65)   | <0,001*  |
| Trombosit (PLT)<br>(10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> ) |    | 285,63±78,06     | 407,03±131,96       | <0,001*  |
| Nötrofil (NEU)<br>(10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )  |    | 4,6 (3,6-6,12)   | 13,6 (9,25-16,1)    | <0,001*  |
| Lenfosit (LYM)<br>(10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )  |    | 2,51±0,71        | 2,33±0,69           | 0,307    |
| Nötrofil Lenfosit Oranı (NLR)                          |    | 2,11±0,93        | 6,18±2,20           | <0,001*  |
| Trombosit Lenfosit Oranı (PLR)                         |    | 123,16±52,63     | 184,39±63,90        | <0,001*  |
| hs-CRP (mg/l)                                          |    | 1,20 (5,55-1,92) | 240 (138,25-291,01) | <0,001*  |
| Kallistatin (ng/ml)                                    |    | 7,18±3,15        | 3,83±3,69           | 0,006*   |
| Kültür Pozitifliği (n, %)                              |    | -                | 4 (%13,3)           | -        |
| İdrar Lökosit                                          |    | 1 (0,75-3)       | 3 (1-6,5)           | 0,038*   |
| İdrar Lökosit Esteraz (n, %)                           | 0  | 0                | 22 (%73,3)          | -        |
|                                                        | +  | 0                | 6 (%20)             | -        |
|                                                        | ++ | 0                | 2 (%6,7)            | -        |
| İdrar Bakteri                                          |    | 0                | 3 (%10,0)           | -        |

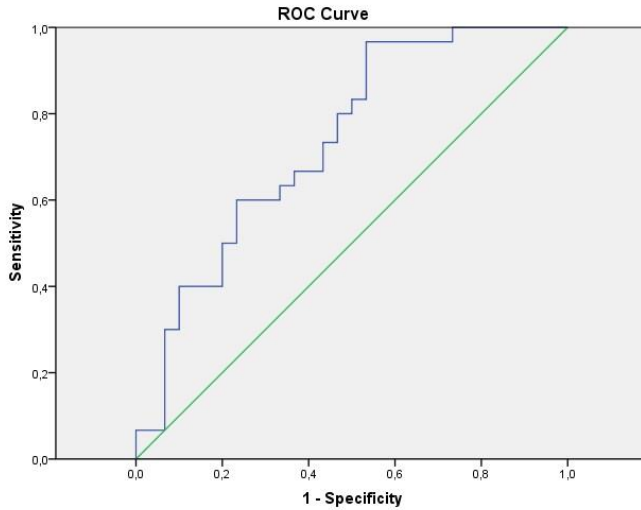
Hb: Hemoglobin, Htc: Hemotokrit, WBC: White Blood Cell (Beyaz Kan Hücresi), NLR: Neutrophil to Lymphocyte Ratio (Nötrofil-Lenfosit Oranı), PLR: Platelet Lymphocyte Ratio (Platelet-Lenfosit Oranı), hs-CRP: High Sensitive C-reaktif Protein (Yüksek Sensitif C-reaktif Protein)

\*İstatistiksel olarak anlamlı

Katılımcıların laboratuvar sonuçları Tablo 17’de verilmiştir. Gruplar arasında serum Hb ( $12,61 \pm 1,30$  vs  $11,47 \pm 1,77$ ;  $p: 0,008$ ), WBC [ $7,9(6,15 \pm 9,7)$  vs  $17,0(11,6-19,65)$ ;  $p < 0,001$ ], nötrofil [ $4,6(3,6-6,12)$  vs  $13,6(9,25-16,1)$ ;  $p < 0,001$ ], lenfosit ( $2,51 \pm 0,71$  vs  $2,33 \pm 0,69$ ;  $p = 0,307$ ), platelet ( $285,63 \pm 78,0$  vs  $407,03 \pm 131,96$ ;  $p < 0,001$ ), NLR ( $2,11 \pm 0,93$  vs  $6,18 \pm 2,20$ ;  $p < 0,001$ ), PLR ( $123,16 \pm 52,63$  vs  $184,39 \pm 63,90$ ;  $p < 0,001$ ), hs-CRP [ $1,20(5,55-1,92)$  vs  $240(138,25-291,0)$ ;  $p < 0,001$ ], kallistatin [ $7,18 \pm 3,15$  vs  $3,83 \pm 3,69$ ;  $p = 0,006$ ] ve idrar lökosit seviyeleri [ $1(0,75-3)$  vs  $3(1-6,5)$ ;  $p = 0,038$ ] açısından istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.

Serum kallistatin seviyeleri ROC analizi ile değerlendirildi (Şekil 10).

**Şekil-10:** Kallistatin ROC Eğrisi



**Tablo-18:** İstatistiksel Olarak Anlamlı Bulunan Kallistatin Düzeyinin ROC Eğrisi Analizi Sonucu Belirlenen Sensitivite ve Spesifiteleri

|                    | AUC   | Cut off değeri | %95 CI      | Sensitivite | Spesivite | PPD | NPD | p değeri      |
|--------------------|-------|----------------|-------------|-------------|-----------|-----|-----|---------------|
| <b>Kallistatin</b> | 0,746 | 2,81           | 0,609-0,862 | %73         | %64       | %66 | %61 | <b>0,002*</b> |

Çalışmamızda incelediğimiz istatistiksel anlamlı bulunan kallistatin düzeyinin ROC eğrisi analizine göre cut off değeri belirlenmiş ve bu değerlerin sensitivite ve spesifite yüzdeleri Tablo 18’de verilmiştir. ROC analizinde eğri altındaki alan (AUC: 0,746) serum kallistatin için istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p = 0,002$ ) ve cut off değeri  $\geq 2,81$  [%95

CI (Güven Aralığı) 0,609-0,862, duyarlılık %73, özgüllük %64]. Serum kallistatinin pozitif öngörü değeri %66, negatif öngörü değeri ise %61 idi.

**Tablo-19:** Kallistatin Değeri ile Yaş, Apse Çapı ve CRP Arasında Korelasyon İlişkisi

|                  | TOA           |                   |
|------------------|---------------|-------------------|
|                  | r             | p                 |
| <b>YAŞ</b>       | <b>-0,405</b> | <b>0,026*</b>     |
| <b>APSE ÇAPI</b> | <b>-0,429</b> | <b>0,019*</b>     |
| <b>CRP</b>       | <b>-0,932</b> | <b>&lt;0,001*</b> |

(r:korelasyon katsayısı)

\*İstatistiksel olarak anlamlı

Sadece vaka grubunda bakılan kallistatin düzeyi ile yaş, apse çapı ve CRP arasında korelasyon anlamlılıklarının değerlendirilmesi tablo 19’da verilmiş olup yaş ( $r = -0,405$ ;  $p = 0,026$ ) ve apse çapı ( $r = -0,42$ ;  $p = 0,019$ ) ile arasında ters yönde zayıf korelasyon görülmüş iken CRP ( $r = -0,932$ ;  $p < 0,001$ ) ile negatif yönde kuvvetli korele olarak izlenmiştir.

## 5.TARTIŞMA

Serum kallistatin düzeyi enfeksiyon ve inflamasyona yanıt olarak azalan önemli bir antienflamatuvar akut faz reaktandır. Çalışmamızda da PID/TOA'lı hastalarda serum kallistatin düzeylerini sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük değerde bulduk ve yaptığımız ROC analizinde çalışma grubuna göre PID/TOA tanısında cut-off değerini 2,81 olarak anlamlı bulduk. (AUC:0,736; CI:0,609-0,862; Sensitivite:%73; spesifite:%64; PPD:66; NPD:61)

TOA ile ilgili çalışmalar değerlendirildiğinde her yaş grubundaki kadında görüldüğü saptanmıştır. Fakat çoğunluğu üreme çağındaki kadınlar oluşturmaktadır. Haqverdiyev ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TOA gelişen olgular 18–65 yaş aralığındaki kadınlardan oluşsa da, olguların ortama yaş değeri  $40.7 \pm 8.6$  olup literatür ile uyumludur (97). Hastaların %16.9'u postmenopozal kadınlar tarafından oluşturulma olup literatürde ise %14-18 oranındadır (98). Bizim çalışmamızda dahil edilen hastaların kontrol grubunun yaş ortalaması  $42,13 \pm 11,3$  olarak ve vaka grubunun yaş ortalaması  $37,5 \pm 8,53$  olarak hesaplandı. Bizim vaka grubumuzun 6 (%20)'sinin ise postmenapozal olduğu görüldü.

BMI, vücut kompozisyonunun değerlendirilmesinde en sık kullanılan parametredir. Sezgin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BMI ortalaması 28.72 (25.71-31.18) kg/m<sup>2</sup> olarak saptanmıştır (99). Bizim çalışmamıza dahil edilen katılımcılardan kontrol grubunun VKİ ortalaması 24.0 (22,0-25.0), vaka grubunun ise 22,95 (21,85-24,92) olarak hesaplandı. Bizim çalışmamızdaki hastaların BMI değerleri literatürdeki çalışmalardan farklı olarak düşük tespit edildi.

Literatürde birçok çalışmada TOA ile RİA arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Demirtaş ve ark. yaptığı çalışmada TOA grubundaki %62.5 hastada RIA saptanmıştır (100). Sezgin ve ark. yaptığı çalışmada ise %40 olarak saptanmıştır (99). Bizim 30 kişiden oluşan vaka grubumuzun 22'sinde (%73.3) RİA öyküsü olduğu kaydedildi. Literatürle uyumlu olduğu görüldü.

TOA ile parite arasında net bir ilişki saptanmamıştır. Parite sayısı ile riskin arttığı belirtilmektedir. Bu artışın sorumlusu olarak artan parite ile gelişen servikal hasar ve serviks dilatasyonu suçlanmaktadır (101). Sezgin ve ark. yaptığı çalışmada gravida  $2.60 \pm 1.83$ , parite  $1.80 \pm 1.38$  olarak saptanmıştır (99). Çalışmamızda benzer şekilde; çalışmaya dahil edilen katılımcılardan kontrol grubunun gebelik ve doğum sayıları sırasıyla 2,5 (1,0-3,0) ve 2,0

(0,75-2,0) olarak; vaka grubunun ise 3,0 (2,0-4,0) ve 3,0 (2,0-4,0) olarak hesaplandı ve sonuçlarımız literatür ile uyumlu idi.

PID tanısı konulurken çoğu olguda fizik muayene ve USG'de spesifik bir bulgu bulunmamakla beraber klinik muayene ve görüntüleme yöntemleri ile şüphelenilen tanının doğruluk oranını artırmak ve daha erken ve etkili tedavi sağlamak için mikrobiyolojik örnekler ve biyobelirteçler etkili şekilde kullanılmalıdır. Uygun biyobelirteç seçmek için testin patofizyolojik yapısı, yanlış pozitif ve yanlış negatif değerleri, klirens süresi, yarılanma ömrü gibi özelliklerini bilmek gerekmektedir. PID ve TOA için çok sayıda biyobelirteç bu amaçla kullanılmakta olup bunlar arasında en iyi tanımlanmış ve pratikte en çok kullanılan CRP'dir. Normal plazma düzeyi 0.3-1.7 mg/L olup inflamatuvar uyarıya yanıt olarak yükselmektedir. Yarılanma ömrü 19 saat olup sitokinleri artırarak inflamatuvar süreci başlatan bir mediyatördür. Fakat inflamasyondan bağımsız durumlarda da yüksek oranlarda bulunabilmektedir. Özellikle yaşlı ve YBÜ'de sepsis dışı nedenlerle yatan hastalarda, travma, yanık, akut pankreatit, inflamatuvar hastalık, malignite ve miyokard enfarktüsü gibi durumlarda da yükselebilmektedir (76). Ayrıca CRP salınımı immünsüpresif ilaçlardan etkilenebilmekle beraber farklı laboratuvarca belirlenen eşik değere göre duyarlılık ve özgüllüğü de değişkenlik gösterebilmektedir. Peiper ve arkadaşlarının yaptığı 120 akut PID olgusunu içeren çalışmada hastaların laboratuvar testleri incelenmiştir. PID'nin kesin teşhisinde endometriyal biyopsi ya da laparoskopi kullanmışlardır. Çalışmada artmış plazma lökosit, sedimentasyon, CRP ve vajinal lökosit sensitivitesini sırasıyla %57, %70, %71 ve %78 olarak saptanmıştır. Bu sonuçlara göre bu testlerden hiçbirinin üst genital traktus enfeksiyonu için patognomonik olmadığını bildirmişlerdir (102). Bu nedenlerle kesin tanıda kullanılmayıp tanıyı destekleyici faktörler arasında yer almaktadır. Çalışmamızda kontrol grubunda yer alan katılımcıların CRP ortalaması 1,20(5,55-1,92) olup vaka grubundaki hastaların 240 (138,25-291,0) olarak bulundu. Her iki grup arasında CRP seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlendi. Biz inflamasyonda biyobelirteç olarak kullanılan CRP'yi çalışmamızda yüksek olarak bulduk.

Planladığımız bu tez çalışmasında biyobelirteç olarak en sık kullanılan CRP tanı koymada yeterince özgül ve spesifik olmadığı için, daha doğru tanı ve tedavi olanağını sağlamak amacı ile tanıda kallistanin biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini araştırdık. Bizim çalışmamızda kontrol grubunda olan katılımcıların kallistatin ortalaması  $7,18 \pm 3,15$  olup vaka grubundaki hastaların  $3,83 \pm 3,69$  olarak bulundu. Her iki grup arasında serum

kallistatin seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Yani kallistatinin tanıda anlamlı bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini tespit ettik.

PID tanısında CRP, lenfosit, lökosit ve nötrofil sayısı gibi non-spesifik belirteçler de kullanılmaktadır. Doğal bağışıklık sistemi enflamasyonun hızlı ve etkin bir şekilde kontrol altına alınabilmesi için patojene karşı özgün olmayan cevabı içermektedir. Nötrofiller lökosit popülasyonun %55-70'ini oluşturup doğal immün sistemin en önemli hücreleridir. Edinsel immün yanıtta ise dentritik hücreler antijenleri yakalayarak lenfositlere antijen sunumunu gerçekleştirir. Kanda inaktif olarak dolaşan lenfositler antijen sunumunu takiben aktifleşirler. Bu durum nötrofillerin hızlı aktive olup enflamatuvar bölgeye daha hızlı gelmesini, edinsel cevabın geç olgunlaşmasıyla birlikte lenfositlerin nötrofillerden çok daha geç bölgeye gelmesini açıklamaktadır (27). Böylece kandaki nötrofil sayısını lenfosit sayısına bölerek elde ettiğimiz NLR değeri akut dönemde anlamlı derecede yükselmiştir. Bizim çalışmamız da literatürdeki bu bilgiyi desteklemekte olup kontrol grubunda olan katılımcıların NLR ortalaması  $2,11 \pm 0,93$  vaka grubundaki hastaların  $6,18 \pm 2,20$  olarak bulundu. Her iki grup arasında NLR ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlendi. Yani diğer nonspesifik inflamatuvar biyobelirteçler de tanıyı güçlendirici kriterler olarak kullanılmakta olup bu literatür bilgisini çalışmamız ile desteklemiş olduk.

TOA görülen hastalarda, görüntüleme yöntemleri ile tespit edilen ortalama TOA çapı 6-7 cm olarak saptanmıştır. Haqverdiyev ve ark. yaptığı çalışmada USG sonuçları değerlendirildiğinde abse çapının ortanca değeri 6 cm idi (97). Sezgin ve ark. yaptığı çalışmada  $6,48 \pm 3,40$  cm olarak saptanmıştır (99). Çalışmamızda ise ortalama apse çapı  $5,26 \pm 2,01$  cm olarak ölçüldü. Aksakal ve ark. yaptığı çalışmada medikal yolla tedavi olan hastaların apse boyutu  $52,78 \pm 16,63$  mm, cerrahi yolla tedavi edilen hastaların apse boyutu  $67,57 \pm 19,86$  mm olarak saptamıştır (103). Güngördük ve ark. yaptığı çalışmada antibiyoterapi ile tedavi olan hasta grubunda TOA çapı  $5,6 \pm 2,2$  cm iken, cerrahi yolla tedavi olan hasta grubunda  $8,7 \pm 3,5$  cm olarak saptanmıştır (104). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde sadece medikal tedavi uygulanan hastaların apse çapı  $3,53 \pm 1,49$  medikal + drenaj tedavisi uygulanan hastaların apse çapı  $7,16 \pm 1,32$  ve medikal + cerrahi tedavi uygulanan hastaların apse çapı  $6,27 \pm 1,01$  cm'dir. Bizim çalışmamızda da medikal tedavi diğer invaziv girişimlerle kıyaslandığında ( $p < 0,001$ ) istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Bu sonuca göre apse boyutu arttıkça medikal yolla tedavinin başarı şansı azalarak cerrahi tedavi gereksinimi artmaktadır.

Kallistatin ile ilgili daha çok renal ve kardiyovasküler sistem üzerinde çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bunlardan bazıları; kallistatinin pulmoner hipertansiyonla ilişkisi, Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında kallistatinin VEGF-A, TNF- $\alpha$  VE Nf- $\kappa$ B düzeylerinin incelenmesi, Diyabetik olmayan kronik böbrek yetmezlikli obez hastalarda serum kallistatin düzeyinin metabolik parametrelerle ilişkisidir. İnflamatuvar süreç ile alakalı olarak pnömonili hastaların prognozunda kallistatinin yeri, Yoğun Bakım Ünitesi'nde takip edilen sepsisli hastalarda kallistatin düzeyleri ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Ancak şu ana kadar literatürde PID/TOA olan hastalarda serum kallistatin düzeyini araştıran herhangi bir çalışma olmayıp bu tez çalışması bir ilktir.

PID/TOA vakalarında inflamatuvar biyobelirteçleri değerlendiren diğer çalışmalara göre çalışmamız prospektif olup, literatürdeki diğer çalışmalara göre daha fazla sosyodemografik ve obstetrik veri içermektedir. Gruplar arasında homojenizasyon daha fazla olup bias oranı daha düşüktür.

## 6.SONUÇ

PID/TOA tanısı alan hastalar ve sağlıklı kontrol grubu arasında laboratuvar değerlerini, inflamatuvar biyobelirteçler ile serum kallistatin düzeylerini karşılaştırdığımız çalışmamızda hs-CRP, NLR, PLR, hemoglobin, lökosit, nötrofil, trombosit ve kallistatin oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Bu da bize serum kallistatin seviyelerinin PID/TOA tanısında kullanılabilecek bir biyobelirteç olduğunu göstererek diğer inflamatuvar belirteçlerin tanıyı güçlendirici kriterler arasında yer aldığı literatür bilgisini pekiştirmiştir.

Ayrıca vaka grubunda; apse odağı uniloküle, kompleks, pyosalpenks ve odağı bulunmayıp sadece PID olan hastalar arasında kallistatin düzeyleri açısından karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yine apse odağı sağda olan, solda olan, bilateral olan ve odağı bulunmayıp sadece PID olan hastalar kallistatin düzeyleri açısından karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Apse odağı  $<7\text{cm}$  ve  $\geq 7\text{cm}$  olan hastalar kallistatin düzeyleri açısından karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Bu da bize kallistatin düzeyinin apse lokalizasyonundan, morfolojisinden ve boyutundan bağımsız olduğunu göstermiştir.

Vaka grubunda yalnızca medikal tedavi ile medikal ve invaziv tedavi alan hastalar kıyaslandığında kallistatin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Yani kallistatinin hastalığın prognoz ve yönetiminde kullanılabilecek bir biyobelirteç olmadığını göstermiştir. Ancak sadece medikal tedavi ile medikal ve invaziv tedavi alan hastalar karşılaştırıldığında apse çapı arasında anlamlı bir fark saptanmıştır.

Ve son olarak bakılan kallistatin düzeyi ile yaş, apse çapı ve CRP arasında korelasyon anlamlılıkları değerlendirildiğinde yaş ve apse çapı ile arasında ters yönde zayıf korelasyon görülmüş iken CRP ile negatif yönde kuvvetli korelasyon saptanmıştır.

Bu çalışmanın sonucunun doğrulanması için daha büyük sayıda katılımcıyı içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

## 7.KAYNAKLAR

1. Curry A, Williams T, Penny ML. Pelvic Inflammatory Disease: Diagnosis, Management, and Prevention. *Am Fam Physician*. 15 Eylül 2019;100(6):357-64.
2. Beigi RH, Editörleri B, Sharp HT, Marrazzo J. Tubo-over apsesinin epidemiyolojisi, klinik belirtileri ve tanısı.
3. Tillett WS, Francis T. SEROLOGICAL REACTIONS IN PNEUMONIA WITH A NON-PROTEIN SOMATIC FRACTION OF PNEUMOCOCCUS. *J Exp Med*. 30 Eylül 1930;52(4):561-71.
4. Chao J, Tillman DM, Wang MY, Margolius HS, Chao L. Identification of a new tissue-kallikrein-binding protein. *Biochem J*. 15 Ekim 1986;239(2):325-31.
5. Liu Y, Bledsoe G, Hagiwara M, Shen B, Chao L, Chao J. Depletion of endogenous kallistatin exacerbates renal and cardiovascular oxidative stress, inflammation, and organ remodeling. *Am J Physiol Renal Physiol*. 15 Ekim 2012;303(8):F1230-1238.
6. Yin H, Gao L, Shen B, Chao L, Chao J. Kallistatin inhibits vascular inflammation by antagonizing tumor necrosis factor-alpha-induced nuclear factor kappaB activation. *Hypertens Dallas Tex* 1979. Ağustos 2010;56(2):260-7.
7. Chao J, Yin H, Yao YY, Shen B, Smith RSJ, Chao L. Novel role of kallistatin in protection against myocardial ischemia-reperfusion injury by preventing apoptosis and inflammation. *Hum Gene Ther*. Aralık 2006;17(12):1201-13.
8. Ford GW, Decker CF. Pelvic inflammatory disease. *Dis--Mon DM*. Ağustos 2016;62(8):301-5.
9. Gradison M. Pelvic inflammatory disease. *Am Fam Physician*. 15 Nisan 2012;85(8):791-6.
10. Xu SX, Gray-Owen SD. Gonococcal Pelvic Inflammatory Disease: Placing Mechanistic Insights Into the Context of Clinical and Epidemiological Observations. *J Infect Dis*. 16 Ağustos 2021;224(12 Suppl 2):S56-63.
11. Hillier SL, Bernstein KT, Aral S. A Review of the Challenges and Complexities in the Diagnosis, Etiology, Epidemiology, and Pathogenesis of Pelvic Inflammatory Disease. *J Infect Dis*. 16 Ağustos 2021;224(12 Suppl 2):S23-8.
12. Mitchell C, Prabhu M. Pelvic inflammatory disease: current concepts in pathogenesis, diagnosis and treatment. *Infect Dis Clin North Am*. Aralık 2013;27(4):793-809.
13. Ross J. Pelvic inflammatory disease: Pathogenesis, microbiology, and risk factors. *Pelvic Inflamm Dis*.
14. Yeh JM, Hook EW 3rd, Goldie SJ. A refined estimate of the average lifetime cost of pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Dis*. Mayıs 2003;30(5):369-78.
15. Jennings LK, Krywko DM. Pelvic Inflammatory Disease. İçinde: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
16. Ghanem KG, Tuddenham S. Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar için tarama.

17. Ravel J, Moreno I, Simón C. Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol*. Mart 2021;224(3):251-7.
18. Paavonen JA, Brunham RC. Vaginitis in Nonpregnant Patients: ACOG Practice Bulletin Number 215. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2020;135(5). Erişim adresi: [https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2020/05000/Vaginitis\\_in\\_Nonpregnant\\_Patients\\_\\_ACOG\\_Practice.40.aspx](https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2020/05000/Vaginitis_in_Nonpregnant_Patients__ACOG_Practice.40.aspx)
19. Medzhitov R, Janeway CAJ. Innate immunity: the virtues of a nonclonal system of recognition. *Cell*. 31 Ekim 1997;91(3):295-8.
20. Chaplin DD. Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol*. Şubat 2010;125(2 Suppl 2):S3-23.
21. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*. 19 Mart 2010;140(6):805-20.
22. Chavakis T, Mitroulis I, Hajishengallis G. Hematopoietic progenitor cells as integrative hubs for adaptation to and fine-tuning of inflammation. *Nat Immunol*. Temmuz 2019;20(7):802-11.
23. Heath WR, Carbone FR. Dendritic cell subsets in primary and secondary T cell responses at body surfaces. *Nat Immunol*. Aralık 2009;10(12):1237-44.
24. Jenkins MK, Khoruts A, Ingulli E, Mueller DL, McSorley SJ, Reinhardt RL, vd. In vivo activation of antigen-specific CD4 T cells. *Annu Rev Immunol*. 2001;19:23-45.
25. Sharpe AH. Mechanisms of costimulation. *Immunol Rev*. Mayıs 2009;229(1):5-11.
26. Barriere SL, Lowry SF. An overview of mortality risk prediction in sepsis. *Crit Care Med*. Şubat 1995;23(2):376-93.
27. Darville T. Pelvic Inflammatory Disease Due to *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis*: Immune Evasion Mechanisms and Pathogenic Disease Pathways. *J Infect Dis*. 16 Ağustos 2021;224(12 Suppl 2):S39-46.
28. Cinel I, Dellinger RP. Advances in pathogenesis and management of sepsis. *Curr Opin Infect Dis*. Ağustos 2007;20(4):345-52.
29. Movat HZ, Cybulsky MI, Colditz IG, Chan MK, Dinarello CA. Acute inflammation in gram-negative infection: endotoxin, interleukin 1, tumor necrosis factor, and neutrophils. *Fed Proc*. Ocak 1987;46(1):97-104.
30. Leichter JS, Chandra A, Aral SO. Correlates of self-reported pelvic inflammatory disease treatment in sexually experienced reproductive-aged women in the United States, 1995 and 2006-2010. *Sex Transm Dis*. Mayıs 2013;40(5):413-8.
31. Lee NC, Rubin GL, Grimes DA. Measures of sexual behavior and the risk of pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol*. Mart 1991;77(3):425-30.
32. Weström L. Incidence, prevalence, and trends of acute pelvic inflammatory disease and its consequences in industrialized countries. *Am J Obstet Gynecol*. 01 Aralık 1980;138(7 Pt 2):880-92.

33. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, vd. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. 2021;70(4).
34. Lee NC, Rubin GL, Borucki R. The intrauterine device and pelvic inflammatory disease revisited: new results from the Women's Health Study. *Obstet Gynecol.* Temmuz 1988;72(1):1-6.
35. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep.* 05 Haziran 2015;64(RR-03):1-137.
36. Hall V, Talbot PR, Stubbs SL, Duerden BI. Identification of clinical isolates of actinomyces species by amplified 16S ribosomal DNA restriction analysis. *J Clin Microbiol.* Ekim 2001;39(10):3555-62.
37. Louv WC, Austin H, Perlman J, Alexander WJ. Oral contraceptive use and the risk of chlamydial and gonococcal infections. *Am J Obstet Gynecol.* Şubat 1989;160(2):396-402.
38. Rubin GL, Ory HW, Layde PM. Oral contraceptives and pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol.* 15 Kasım 1982;144(6):630-5.
39. Wølner-Hanssen P, Svensson L, Mårdh PA, Weström L. Laparoscopic findings and contraceptive use in women with signs and symptoms suggestive of acute salpingitis. *Obstet Gynecol.* Ağustos 1985;66(2):233-8.
40. Ness RB, Keder LM, Soper DE, Amortegui AJ, Gluck J, Wiesenfeld H, vd. Oral contraception and the recognition of endometritis. *Am J Obstet Gynecol.* Mart 1997;176(3):580-5.
41. Ross J, Chacko MR. Pelvic inflammatory disease: Clinical manifestations and diagnosis. *Pelvic Inflamm Dis.*
42. Haggerty CL, Ness RB. Diagnosis and treatment of pelvic inflammatory disease. *Womens Health Lond Engl.* Temmuz 2008;4(4):383-97.
43. Charvériat A, Fritel X. [Diagnosis of pelvic inflammatory disease: Clinical, paraclinical, imaging and laparoscopy criteria. CNGOF and SPILF Pelvic Inflammatory Diseases Guidelines]. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* Mayıs 2019;47(5):404-8.
44. Wiesenfeld HC. Pelvik inflamatuvar hastalık: Yetişkinlerde ve ergenlerde tedavi. *Pelvic Inflamm Dis.*
45. Sweet RL. Treatment of acute pelvic inflammatory disease. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2011;2011:561909.
46. Wiesenfeld HC, Meyn LA, Darville T, Macio IS, Hillier SL. A Randomized Controlled Trial of Ceftriaxone and Doxycycline, With or Without Metronidazole, for the Treatment of Acute Pelvic Inflammatory Disease. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 08 Nisan 2021;72(7):1181-9.
47. Savaris RF, Fuhrich DG, Duarte RV, Franik S, Ross J. Antibiotic therapy for pelvic inflammatory disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 24 Nisan 2017;4(4):CD010285.

48. Ha MM, Belcher HME, Butz AM, Perin J, Matson PA, Trent M. Partner Notification, Treatment, and Subsequent Condom Use After Pelvic Inflammatory Disease: Implications for Dyadic Intervention With Urban Youth. *Clin Pediatr (Phila)*. Ekim 2019;58(11-12):1271-6.
49. Chen MJ, Kim CR, Whitehouse KC, Berry-Bibee E, Gaffield ME. Development, updates, and future directions of the World Health Organization Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. Şubat 2017;136(2):113-9.
50. Kairys N, Roepke C. Tubo-Ovarian Abscess. İçinde: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
51. Tang H, Zhou H, Zhang R. Antibiotic Resistance and Mechanisms of Pathogenic Bacteria in Tubo-Ovarian Abscess. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:958210.
52. Burkman RT. Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease: evolving perspectives on the data. *Obstet Gynecol Surv*. Aralık 1996;51(12 Suppl):S35-41.
53. Wiesenfeld HC, Sweet RL. Progress in the management of tuboovarian abscesses. *Clin Obstet Gynecol*. Haziran 1993;36(2):433-44.
54. Soper DE, Goje OJ. Histerektomi sonrası pelvik apse.
55. Lareau SM, Beigi RH. Pelvic inflammatory disease and tubo-ovarian abscess. *Infect Dis Clin North Am*. Aralık 2008;22(4):693-708.
56. Chia CC, Huang SC. Ruptured tubo-ovarian abscess in a postmenopausal woman presenting with septic shock: a case report and literature review. *Taiwan J Obstet Gynecol*. Mart 2006;45(1):89-91.
57. McClean KL, Sheehan GJ, Harding GK. Intraabdominal infection: a review. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. Temmuz 1994;19(1):100-16.
58. Halperin R, Svirsky R, Vaknin Z, Ben-Ami I, Schneider D, Pansky M. Predictors of tuboovarian abscess in acute pelvic inflammatory disease. *J Reprod Med*. Ocak 2008;53(1):40-4.
59. Velcani A, Conklin P, Specht N. Sonographic features of tubo-ovarian abscess mimicking an endometrioma and review of cystic adnexal masses. *J Radiol Case Rep*. 2010;4(2):9-17.
60. Hiller N, Sella T, Lev-Sagi A, Fields S, Lieberman S. Computed tomographic features of tuboovarian abscess. *J Reprod Med*. Mart 2005;50(3):203-8.
61. Gil Y, Capmas P, Tulandi T. Tubo-ovarian abscess in postmenopausal women: A systematic review. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. Kasım 2020;49(9):101789.
62. Kendall JL, Moreira ME, Editörleri B, Zachrison KS, Khurana B. Acil serviste karın ağrısı olan erişkinin değerlendirilmesi.
63. Beigi RH, Editörleri B, Sharp HT, Marrazzo J. Tubo-over apsesinin yönetimi ve komplikasyonları.

64. PEDOWITZ P, BLOOMFIELD RD. RUPTURED ADNEXAL ABSCESS (TUBOOVARIAN) WITH GENERALIZED PERITONITIS. *Am J Obstet Gynecol*. 15 Mart 1964;88:721-9.
65. Granberg S, Gjelland K, Ekerhovd E. The management of pelvic abscess. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. Ekim 2009;23(5):667-78.
66. Dewitt J, Reining A, Allsworth JE, Peipert JF. Tuboovarian abscesses: is size associated with duration of hospitalization & complications? *Obstet Gynecol Int*. 2010;2010:847041.
67. Fouks Y, Cohen A, Shapira U, Solomon N, Almog B, Levin I. Surgical Intervention in Patients with Tubo-Ovarian Abscess: Clinical Predictors and a Simple Risk Score. *J Minim Invasive Gynecol*. Nisan 2019;26(3):535-43.
68. McNeeley SG, Hendrix SL, Mazzoni MM, Kmak DC, Ransom SB. Medically sound, cost-effective treatment for pelvic inflammatory disease and tuboovarian abscess. *Am J Obstet Gynecol*. Haziran 1998;178(6):1272-8.
69. Ribak R, Schonman R, Sharvit M, Schreiber H, Raviv O, Klein Z. Can the Need for Invasive Intervention in Tubo-ovarian Abscess Be Predicted? The Implication of C-reactive Protein Measurements. *J Minim Invasive Gynecol*. Şubat 2020;27(2):541-7.
70. Gerzof SG, Johnson WC, Robbins AH, Nabseth DC. Expanded criteria for percutaneous abscess drainage. *Arch Surg Chic Ill* 1960. Şubat 1985;120(2):227-32.
71. Gjelland K, Ekerhovd E, Granberg S. Transvaginal ultrasound-guided aspiration for treatment of tubo-ovarian abscess: a study of 302 cases. *Am J Obstet Gynecol*. Ekim 2005;193(4):1323-30.
72. Gerzof SG, Robbins AH, Johnson WC, Birkett DH, Nabseth DC. Percutaneous catheter drainage of abdominal abscesses: a five-year experience. *N Engl J Med*. 17 Eylül 1981;305(12):653-7.
73. Shigemi D, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Laparoscopic Compared With Open Surgery for Severe Pelvic Inflammatory Disease and Tubo-Ovarian Abscess. *Obstet Gynecol*. Haziran 2019;133(6):1224-30.
74. Buchweitz O, Malik E, Kressin P, Meyhoefer-Malik A, Diedrich K. Laparoscopic management of tubo-ovarian abscesses: retrospective analysis of 60 cases. *Surg Endosc*. Ekim 2000;14(10):948-50.
75. van Engelen TSR, Wiersinga WJ, Scicluna BP, van der Poll T. Biomarkers in Sepsis. *Crit Care Clin*. Ocak 2018;34(1):139-52.
76. Özçiftci Yılmaz P, Karacan E. The effects of C-reactive protein/albumin ratio and hematologic parameters on predicting the prognosis for emergency surgical patients in intensive care. *Ulus Travma Ve Acil Cerrahi Derg Turk J Trauma Emerg Surg TJTES*. Ocak 2021;27(1):67-72.
77. Elsässer B, Goettig P. Mechanisms of Proteolytic Enzymes and Their Inhibition in QM/MM Studies. *Int J Mol Sci*. 22 Mart 2021;22(6).

78. Johnson SR, Granton JT, Mehta S. Thrombotic arteriopathy and anticoagulation in pulmonary hypertension. *Chest*. Ağustos 2006;130(2):545-52.
79. Hedstrom L. Serine protease mechanism and specificity. *Chem Rev*. Aralık 2002;102(12):4501-24.
80. Almonte AG, Sweatt JD. Serine proteases, serine protease inhibitors, and protease-activated receptors: roles in synaptic function and behavior. *Brain Res*. 17 Ağustos 2011;1407:107-22.
81. Silverman GA, Bird PI, Carrell RW, Church FC, Coughlin PB, Gettins PG, vd. The serpins are an expanding superfamily of structurally similar but functionally diverse proteins. Evolution, mechanism of inhibition, novel functions, and a revised nomenclature. *J Biol Chem*. 07 Eylül 2001;276(36):33293-6.
82. Law RHP, Zhang Q, McGowan S, Buckle AM, Silverman GA, Wong W, vd. An overview of the serpin superfamily. *Genome Biol*. 2006;7(5):216.
83. Potempa LA, Qiu WQ, Stefanski A, Rajab IM. Relevance of lipoproteins, membranes, and extracellular vesicles in understanding C-reactive protein biochemical structure and biological activities. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:979461.
84. Wolf WC, Harley RA, Sluce D, Chao L, Chao J. Localization and expression of tissue kallikrein and kallistatin in human blood vessels. *J Histochem Cytochem Off J Histochem Soc*. Şubat 1999;47(2):221-8.
85. Chao J, Schmaier A, Chen LM, Yang Z, Chao L. Kallistatin, a novel human tissue kallikrein inhibitor: levels in body fluids, blood cells, and tissues in health and disease. *J Lab Clin Med*. Haziran 1996;127(6):612-20.
86. Lin WC, Chen CW, Chao L, Chao J, Lin YS. Plasma kallistatin in critically ill patients with severe sepsis and septic shock. *PloS One*. 2017;12(5):e0178387.
87. Shen B, Hagiwara M, Yao YY, Chao L, Chao J. Salutary effect of kallistatin in salt-induced renal injury, inflammation, and fibrosis via antioxidative stress. *Hypertens Dallas Tex* 1979. Mayıs 2008;51(5):1358-65.
88. Bhoola KD, Figueroa CD, Worthy K. Bioregulation of kinins: kallikreins, kininogens, and kininases. *Pharmacol Rev*. Mart 1992;44(1):1-80.
89. Chao J, Stallone JN, Liang YM, Chen LM, Wang DZ, Chao L. Kallistatin is a potent new vasodilator. *J Clin Invest*. 01 Temmuz 1997;100(1):11-7.
90. Gao L, Li P, Zhang J, Hagiwara M, Shen B, Bledsoe G, vd. Novel role of kallistatin in vascular repair by promoting mobility, viability, and function of endothelial progenitor cells. *J Am Heart Assoc*. 18 Eylül 2014;3(5):e001194.
91. Hatcher HC, Ma JX, Chao J, Chao L, Ottlecz A. Kallikrein-binding protein levels are reduced in the retinas of streptozotocin-induced diabetic rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Mart 1997;38(3):658-64.

92. Tse LY, Sun X, Jiang H, Dong X, Fung PWC, Farzaneh F, vd. Adeno-associated virus-mediated expression of kallistatin suppresses local and remote hepatocellular carcinomas. *J Gene Med*. Mayıs 2008;10(5):508-17.
93. Zhang J, Yang Z, Li P, Bledsoe G, Chao L, Chao J. Kallistatin antagonizes Wnt/ $\beta$ -catenin signaling and cancer cell motility via binding to low-density lipoprotein receptor-related protein 6. *Mol Cell Biochem*. Temmuz 2013;379(1-2):295-301.
94. Chen LM, Chao L, Chao J. Beneficial effects of kallikrein-binding protein in transgenic mice during endotoxic shock. *Life Sci*. 1997;60(17):1431-5.
95. Lu SL, Tsai CY, Luo YH, Kuo CF, Lin WC, Chang YT, vd. Kallistatin modulates immune cells and confers anti-inflammatory response to protect mice from group A streptococcal infection. *Antimicrob Agents Chemother*. Kasım 2013;57(11):5366-72.
96. Umemura T, Higashi Y. Endothelial progenitor cells: therapeutic target for cardiovascular diseases. *J Pharmacol Sci*. Eylül 2008;108(1):1-6.
97. Hagverdiyev E. Tubo-ovaryan Abseler Klinik Özellikleri, Risk Faktörleri ve Tedavilerinin Retrospektif Değerlendirilmesi: Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2016.
98. Gockley AA, Manning-Geist BL, Boatın AA, Gu X, Cohen S. Tubo-ovarian abscesses in postmenopausal women: Clinical presentation and outcomes. *Maturitas*. Temmuz 2019;125:20-6.
99. BurakSezgin MN BurcuKasap. Outcomes of surgical practice on tubo-ovarian abscess in an academic hospital. *ET J*. 2021;7(1):80-7.
100. Demirtas O, Akman L, Demirtas GS, Hursitoglu BS, Yilmaz H. The role of the serum inflammatory markers for predicting the tubo-ovarian abscess in acute pelvic inflammatory disease: a single-center 5-year experience. *Arch Gynecol Obstet*. Mart 2013;287(3):519-23.
101. Landers DV, Sweet RL. Tubo-ovarian abscess: contemporary approach to management. *Rev Infect Dis*. Ekim 1983;5(5):876-84.
102. Peipert JF, Boardman L, Hogan JW, Sung J, Mayer KH. Laboratory evaluation of acute upper genital tract infection. *Obstet Gynecol*. Mayıs 1996;87(5 Pt 1):730-6.
103. Ertürk Aksakal S, Güvenç Saçinti H, KiYkac Altınbaş Ş, Tapisiz ÖL, EngiN-Üstün Y. Tuboovaryan apseli hastalarda sistemik inflamatuvar belirteçlerin medikal tedavi başarısızlığını öngörmedeki yeri. *Ege Tıp Derg*. 13 Haziran 2022;61(2):184-91.
104. Güngördük K, Guzel E, Asicioğlu O, Yildirim G, Ataser G, Ark C, vd. Experience of tubo-ovarian abscess in western Turkey. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. Ocak 2014;124(1):45-50.