



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ANKARA SAĞLIK  
UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

**ENDOMETRİOMA TANISI OLAN REPRODÜKTİF  
DÖNEMDEKİ KADINLARDA ‘CYSTEINE-RICH HEPARIN-  
BINDING PROTEIN(CCN-1 PROTEIN)’ SEVİYESİNİN  
ÖLÇÜLMESİ VE HASTALIĞIN şİDDETİ İLE İLİşKİSİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Özge SAYGILI İRHAN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

ANKARA/2024



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

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

**ENDOMETRİOMA TANISI OLAN REPRODÜKTİF  
DÖNEMDEKİ KADINLARDA ‘CYSTEINE-RICH HEPARIN-  
BINDING PROTEIN(CCN-1 PROTEIN)’ SEVİYESİNİN  
ÖLÇÜLMESİ VE HASTALIĞIN ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Özge SAYGILI İRHAN**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Yusuf ÜSTÜN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

ANKARA/2024

## TEŞEKKÜR

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ndeki eğitim sürecim boyunca büyük bir sabırla bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak mesleğime olan sevgimin, saygımın ve kendime dair güvenimin oluşmasını sağlayan başta bölüm başkanımız ve tez danışmanım Prof. Dr. Yusuf ÜSTÜN başta olmak üzere Doç. Dr. Murat Gözüküçük'e, Doç. Dr. Yetkin Karasu'ya, Doç. Dr. Utku Akgör'e, Op. Dr. Gülay Taktakoğlu'na, Op. Dr. Canan Dura Deveci'ye, Op. Dr. Sabri Kurtay'a, Op. Dr. Esra Nuhoglu Bilgin'e, Op. Dr. Ayşegül Akyol Karahanoğlu'na, Op. Dr. Hakan Arslan'a, Op. Dr. Mustafa Can Akdoğan'a ve Op. Dr. Elif Demir'e çok teşekkür ederim. Ayrıca hastanemiz biyokimya bölümü hocalarından Doç. Dr. Mehmet Şenes hocamıza ve Dr. Ömer Çakmak' a destekleri için teşekkür ederim.

Tüm heyecanları, gerginlikleri ve sevinçleri beraber yaşadığımız, aynı koltuklarda uyuyup uyandığımız kıdemlim ve çömezim olan tüm asistan arkadaşlarıma çok teşekkür ederim. Aramızdaki sevgi ve dayanışma asistanlık sürecinin en özel kısmıdır.

Canım eşkıdemim Dr. Damla ÖZDEMİR'e her zaman yanımda olduğu, mantıklı yorumları ile beni her zaman sakinleştirmeyi başardığı için teşekkür ederim.

Tüm hayatları boyunca benim ihtiyaçlarımı ve mutluluğumu en büyük öncelikleri ve amaçları olarak gören ve bunun için uğraşan güzel annem Fatma SAYGILI, canım babam İhsan SAYGILI ve canım abim Anıl SAYGILI'ya sonsuz teşekkürler.

Son olarak sevgili eşim Mehmet Can İRHAN'a teşekkür etmek istiyorum. Yaptığım en ufak girişimsel işlemlerde bile en zor cerrahi operasyonları tamamlamışım gibi beni takdir ettiği ve benimle gurur duyduğu için teşekkür ederim. Senin bana olan inancın ve güvenin sayesinde mesleğime duyduğum heyecanı hep koruyabiliyorum.

**Özge SAYGILI İRHAN**

**Ankara 2024**

# İÇİNDEKİLER

|                                                                                  |      |
|----------------------------------------------------------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR.....                                                                    | i    |
| İÇİNDEKİLER .....                                                                | ii   |
| KISALTMALAR .....                                                                | iv   |
| TABLolar LİSTESİ .....                                                           | vi   |
| ŞEKİLLER LİSTESİ .....                                                           | vii  |
| ÖZET.....                                                                        | viii |
| ABSTRACT.....                                                                    | x    |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                                                           | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                                          | 4    |
| 2.1. EPİDEMİYOLOJİ.....                                                          | 4    |
| 2.2. ETİYOLOJİ.....                                                              | 5    |
| 2.2.1. Teoriler .....                                                            | 5    |
| 2.1.1.1. Retrograd mensturasyon ve implantasyon teorisi .....                    | 6    |
| 2.1.1.2. Çölemik metaplazi teorisi.....                                          | 6    |
| 2.1.1.3. İndüksiyon teorisi.....                                                 | 7    |
| 2.1.1.4. Embriyonik kalıntı teorisi.....                                         | 7    |
| 2.1.1.5. Lenfatik ve vasküler invazyon teorisi .....                             | 7    |
| 2.1.1.6. Kök hücre teorisi .....                                                 | 7    |
| 2.2.2. Genetik ve Epigenetik.....                                                | 8    |
| 2.2.3. Hormonlar.....                                                            | 10   |
| 2.2.4. İmmünoloji .....                                                          | 12   |
| 2.2.5. Anjiogenez ve CCN-1 (Cry61-Cystein Rich Heparin Binding Protein 61) ..... | 14   |
| 2.3. TANI .....                                                                  | 18   |
| 2.3.1. Klinik Tanı.....                                                          | 19   |
| 2.3.2. Fizik Muayene .....                                                       | 20   |
| 2.3.3. Labaratuvar Testleri.....                                                 | 20   |
| 2.3.4. Görüntüleme Yöntemleri .....                                              | 21   |
| 2.3.5. Cerrahi Tanı .....                                                        | 23   |
| 2.4. KLASİFİKASYON .....                                                         | 25   |
| 2.4.1. Amerikan Üreme Tıbbı Klasifikasyon Sistemi .....                          | 25   |
| 2.4.2. ENZIAN Klasifikasyonu .....                                               | 27   |
| 2.4.3. Endometriozis Fertilite İndeksi (EFI).....                                | 29   |

|                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------|----|
| 2.5. TEDAVİ.....                                                      | 30 |
| 2.5.1. Medikal Tedavi.....                                            | 31 |
| 2.5.2. Cerrahi Tedavi .....                                           | 32 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER .....                                           | 34 |
| 3.1. ETİK KURUL ONAYI .....                                           | 34 |
| 3.2. ÇALIŞMA TÜRÜ .....                                               | 34 |
| 3.3. ÇALIŞMANIN EVRENİ VE DIŞLAMA KRİTERLERİ .....                    | 34 |
| 3.4. VERİLERİN TOPLANMASI .....                                       | 35 |
| 3.5. KAN DEĞERİ ÖLÇÜMLERİ .....                                       | 36 |
| 3.6. ULTRASON GÖRÜNTÜLEMESİ VE ANTRAL FOLİKÜL SAYIMI....              | 37 |
| 3.7. VİSUEL AĞRI SKORLAMASI.....                                      | 38 |
| 3.8. İSTATİKSEL ANALİZ .....                                          | 38 |
| 4. BULGULAR.....                                                      | 39 |
| 4.1. İSTATİSTİKSEL BULGULAR.....                                      | 39 |
| 4.1.1. Betimsel İstatistikler ve Gruplar Arası Farkların Analizi..... | 39 |
| 4.1.2. Korelasyon Analizi .....                                       | 42 |
| 4.1.3. Endometrioma Grubunda CCN-1 ile USG İlişkisi .....             | 46 |
| 4.1.4. Endometrioma Evreleri ile CCN-1 Arasındaki İlişkiler .....     | 47 |
| 4.1.5. Endometrioma Hastalığını Açıklayabilecek Değişkenler.....      | 48 |
| 4.1.6. Karar Ağacı Modelleri.....                                     | 52 |
| 4.1.7. CCN-1 Endometriomayı Açıklayabilecek Bir Değişken mi?.....     | 55 |
| 5. TARTIŞMA .....                                                     | 56 |
| 6. SONUÇ .....                                                        | 60 |
| 7. KAYNAKÇA.....                                                      | 61 |
| 8. ÖZGEÇMİŞ .....                                                     | 68 |
| 9. EKLER.....                                                         | 69 |
| EK-1: ETİK KURUL KARARI.....                                          | 69 |
| EK-2: AYDINLATILMIŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU .....                          | 72 |
| EK-3: HASTA TAKİP FORMU .....                                         | 73 |

## KISALTMALAR

|                 |                                                 |
|-----------------|-------------------------------------------------|
| <b>CCN-1</b>    | : Cry61-Cystein Rich Heparin Binding Protein 61 |
| <b>VEGF</b>     | : Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü            |
| <b>DIE</b>      | : Derin İnflamatif Endometriozis                |
| <b>TCDD</b>     | : Tetraklorohidrabenzodioksin                   |
| <b>DES</b>      | : Dietilstilbestrol                             |
| <b>sTAR</b>     | : Steroidojenik Akut Düzenleyici Protein        |
| <b>E1</b>       | : Östron                                        |
| <b>E2</b>       | : Östrodiol                                     |
| <b>17β-HDS</b>  | : 17-beta Hidroksisteroid Dehidrogenaz          |
| <b>IL-1alfa</b> | : İnterlökin-1 Alfa                             |
| <b>TNF-β</b>    | : Tümör Nekrozis Faktör-β                       |
| <b>HOXA10</b>   | : Homebox A10                                   |
| <b>DNMT</b>     | : DNA Metiltransferaz                           |
| <b>NK</b>       | : Natural Killer Cell                           |
| <b>ICAM-1</b>   | : Hücre İçi Adezyon Molekülü-1                  |
| <b>sICAM-1</b>  | : Çözülebilir Hücre İçi Adezyon Molekülü        |
| <b>LFA-1</b>    | : Lenfosit Fonksiyon İlişkili Antijen-1         |
| <b>FasL</b>     | : Fas-ligand                                    |
| <b>MMP-9</b>    | : Matriks Metalloproteinaz                      |
| <b>FGF-a</b>    | : Fibroblast Büyüme Faktörü a                   |
| <b>FGF-b</b>    | : Fibroblast Büyüme Faktörü b                   |
| <b>TGF-alfa</b> | : Transforme Edici Büyüme Faktörü Alfa          |
| <b>TGF-β</b>    | : Transforme Edici Büyüme Faktörü β             |
| <b>HGF</b>      | : Hepatosit Büyüme Faktörü                      |
| <b>TNF-alfa</b> | : Tümör Nekroze Edici Faktör                    |
| <b>IL-8</b>     | : İnterlökin-8                                  |
| <b>VEGFR-1</b>  | : Vasküler Endoteial Büyüme Faktörü Reseptörü-2 |
| <b>VEGFR-2</b>  | : Vasküler Endoteial Büyüme Faktörü Reseptörü-2 |
| <b>EGF</b>      | : Epidermal Büyüme Faktörü                      |
| <b>IGF-1</b>    | : insülin Benzeri Büyüme Faktörü-1              |

|              |                                          |
|--------------|------------------------------------------|
| <b>PDGF</b>  | : Platelet Derive Büyüme Faktörü         |
| <b>ECM</b>   | : Ekstrasellüler Matriks                 |
| <b>COX-2</b> | : Siklooksijenaz-2                       |
| <b>OCI</b>   | : Oosit Yaklama inhibitörü               |
| <b>rASRM</b> | : Revize Amerikan Üreme Tıbbı Skorlaması |
| <b>EFI</b>   | : Endometriozis Fertilite İndeksi        |
| <b>IVF</b>   | : In-vitro Fertilizasyon                 |



## TABLÖLAR LİSTESİ

|                  |                                                                                                                                                     |    |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1.</b>  | Demografik Değişkenlerde Betimsel İstatistikler ve Gruplar Arası İstatistiksel Farklar .....                                                        | 39 |
| <b>Tablo 2.</b>  | Klinik Bulgularda Betimsel İstatistikler ve Gruplar Arası İstatistiksel Farklar .....                                                               | 40 |
| <b>Tablo 3.</b>  | Tüm Hastalara Ait Değişkenler Arasındaki Korelasyonlar.....                                                                                         | 43 |
| <b>Tablo 4.</b>  | Endometrioma Grubuna Ait Değişkenler Arasındaki Korelasyonlar.....                                                                                  | 45 |
| <b>Tablo 5.</b>  | USG Ölçümleri Betimsel İstatistikleri .....                                                                                                         | 46 |
| <b>Tablo 6.</b>  | USG Ölçümleri ile CCN-1 Arasındaki Korelasyonlar .....                                                                                              | 46 |
| <b>Tablo 7.</b>  | Endometrioma Evreleri Evre 1 ve Evre 2-3 Olan Hastalardaki CCN-1 Seviyelerinin Betimsel İstatistikleri ve Gruplar Arası İstatistiksel Farklar ..... | 47 |
| <b>Tablo 8.</b>  | Endometrioma ve Kontrol Grubu Hastalarını Açıklayabilecek Tüm Değişkenlerle Kurulan Lojistik Regresyon Modeli Sonuçları .....                       | 50 |
| <b>Tablo 9.</b>  | Endometrioma ve Kontrol Grubu Hastalarını Açıklayabilecek CA125 Haricindeki Değişkenlerle Kurulan Lojistik Regresyon Modeli Sonuçları .....         | 50 |
| <b>Tablo 10.</b> | Endometrioma ve Kontrol Grubu Hastalarını Geriye Dönük Değişken Seçimiyle Seçilen Değişkenlerle Kurulan Lojistik Regresyon Modeli Sonuçları .....   | 51 |
| <b>Tablo 11.</b> | Karar Ağacı Model Performans Metrikleri .....                                                                                                       | 52 |
| <b>Tablo 12.</b> | CCN-1'in kontrol ve çalışma gruplarındaki değerleri.....                                                                                            | 55 |



## ŞEKİLLER LİSTESİ

|                  |                                                                                                                                        |    |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 1.</b>  | Endometriotik lezyonlarda transkripsiyon faktörlerinin hipermetilasyon ve hipometilasyonuna bağlı artan ve azalan ekspresyonları ..... | 10 |
| <b>Şekil 2.</b>  | Endometriozis patogeneğinde östrojen regülasyon mekanizması.....                                                                       | 11 |
| <b>Şekil 3.</b>  | Endometiozis patogeneğinde östrojen pozitif feed-back mekanizması.....                                                                 | 12 |
| <b>Şekil 4.</b>  | İmmünolojik sinaps oluşumunda LFA-1 ve ICAM-1 .....                                                                                    | 13 |
| <b>Şekil 5.</b>  | Fas ve Fas-L ilişkili Apoptozis .....                                                                                                  | 14 |
| <b>Şekil 6.</b>  | CCN-1/Cry61 Geni ve Modular Yapılanması.....                                                                                           | 17 |
| <b>Şekil 7.</b>  | Transvajinal Ultrasonda Endometrioma .....                                                                                             | 22 |
| <b>Şekil 8.</b>  | Manyetik Rezonans Görüntülemesi ile Endometrioma .....                                                                                 | 23 |
| <b>Şekil 9.</b>  | Laparoskopik endometrioma görüntüsü .....                                                                                              | 24 |
| <b>Şekil 10.</b> | Amerikan Üreme Tıbbı Derneği Rezive Endometriozis Klasifikasyon Sistemi .....                                                          | 27 |
| <b>Şekil 11.</b> | ENZIAN Klasifikasyonu.....                                                                                                             | 29 |
| <b>Şekil 12.</b> | Endometriozis Fertilité İndeksi (EFI) .....                                                                                            | 30 |
| <b>Şekil 13.</b> | Endometrioma ve Kontrol Gruplarındaki CA19-9 Dağılımları .....                                                                         | 41 |
| <b>Şekil 14.</b> | Endometrioma ve Kontrol Gruplarındaki CA125 Dağılımları .....                                                                          | 41 |
| <b>Şekil 15.</b> | Endometrioma ve Kontrol Gruplarındaki CCN-1 Dağılımları .....                                                                          | 42 |
| <b>Şekil 16.</b> | Evre 1 ve Evre 2-3 Gruplarındaki CCN-1 Dağılımları .....                                                                               | 48 |
| <b>Şekil 17.</b> | Karar Ağacı Modeli.....                                                                                                                | 49 |
| <b>Şekil 18.</b> | Karar Ağacı Modelleri ROC Eğrileri .....                                                                                               | 54 |
| <b>Şekil 19.</b> | CCN-1'in Endometrioma ve Kontrol grubundaki değerlerinin dağılımı .....                                                                | 55 |

## ÖZET

**Amaç:** Endometriozis, reproduktif yaştaki kadınların %10'unu etkileyen kronik pelvik ağrıya ve infertiliteye neden olan yaygın bir jinekolojik hastalıktır. Endometriozis gelişimi ile ilgili ilk ortaya konulan ve en çok kabul gören hipotez; retrograd menstrüasyon teorisi. Dökülen endometrium dokusunun retrograd akımına ek olarak peritoneal yüzeylere ve ovaryan dokuya implantasyonu için bozulmuş immünolojik mekanizmasına ek olarak yeni kan damarları oluşumu gereklidir. Bu çalışmada endometrioma tanılı hastalarda ektopik endometrial dokuda eksprese edildiği ve anjiogenezi regüle ettiği saptanan CCN-1 (Cry61-Cystein rich heparin binding protein 61)'in serum seviyelerini değerlendirmeyi amaçladık.

**Yöntem:** Bu prospektif, tek merkezli, vaka kontrol çalışmasında; endometrioma tanılı, reproduktif dönemdeki (18-45 yaş) 30 hasta çalışma grubuna ve aynı yaş grubundaki tanımlanabilen jinekolojik patolojisi olmayan 32 kontrol grubu hastası çalışmaya dahil edildi. Son 6 ay içerisinde herhangi bir sebep ile oral kontraseptif, progestojen ve GnRH analogu kullanımı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen her hastanın demografik verileri ve klinik özgeçmişleri gibi parametreler kaydedilmiştir. CCN-1 serum örneklerinde ELİSA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile çalışıldı.

**Sonuçlar:** Endometrioma tanılı hastaların serumlarında kontrol grubuna göre CCN-1(Cry61-Cystein rich heparin binding protein 61) seviyeleri anlamlı olarak yüksek saptandı. CA-125 ile kıyaslandığında endometrioma tanısında sensitivite ve spesifitesi daha düşük bulundu. CA125 ile kullanıldığında tanıda sensitivitede ve spesifitede artış izlendi.

**Tartışma:** Endometriozis tanılı hastalarda CA125 ile görüntüleme yöntemleri birlikte kullanıldığında endometrioma tanısı için daha güvenilir sonuçlar elde edilebilir. Sonuçlar, farklı biyobelirteçlerin kombinasyonunu içeren çoklu bir yaklaşımın, endometriozisli hastalarda endometrioma için daha sağlam bir tanı stratejisi sunabileceğini desteklemektedir. Bu bulguları doğrulamak ve CCN-1 ve CA-125'in klinik kullanımını daha geniş bir bağlamda keşfetmek için daha büyük örneklemelerle ve çeşitli popülasyonlarla ilgili daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ayrıca, CCN-1'in endometrioma patogenezindeki altta yatan mekanizmalarının araştırılması, hastalığın ve biyomoleküler belirteçlerinin daha derin bir anlayışına katkıda bulunabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Endometrioma, Anjiogenez, CCN-1(Cry61-Cystein rich heparin binding protein 61)



## ABSTRACT

**Objectives:** Endometriosis is a prevalent gynecological disorder affecting 10% of women in reproductive age, leading to chronic pelvic pain and infertility. The most widely accepted hypothesis regarding the development of endometriosis is the retrograde menstruation theory. In addition to the retrograde flow of shed endometrial tissue, the disrupted immunological mechanisms necessary for implantation on peritoneal surfaces and ovarian tissue, as well as the formation of new blood vessels, are crucial. This study aims to evaluate the serum levels of CCN-1 (Cystein rich heparin binding protein 61), which has been identified to be expressed in ectopic endometrial tissue and to regulate angiogenesis, in patients diagnosed with endometrioma.

**Methods:** In this prospective, single-center, case-control study, a total of 30 patients diagnosed with endometrioma in the reproductive age group (18-45 years) and 32 control patients without identifiable gynecological pathology in the same age range were included. Patients with any use of oral contraceptives, progestogens, or GnRH analogs for any reason in the last 6 months were excluded from the study. Parameters such as demographic data and clinical history were recorded for each patient included in the study. CCN-1 levels in serum samples were analyzed using the Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) method.

**Results:** The CCN-1 (Cystein rich heparin binding protein 61) levels in the sera of patients diagnosed with endometrioma were found to be significantly higher compared to the control group. When compared to CA-125, it exhibited lower sensitivity and specificity in the diagnosis of endometrioma. However, when used in conjunction with CA-125, an increase in both sensitivity and specificity was observed.

**Discussion:** The combined use of CCN-1 and CA-125 in patients diagnosed with endometriosis may yield more reliable results for the diagnosis of endometrioma.

The findings of this study indicate that CCN-1 levels are significantly elevated in the sera of patients with endometrioma, suggesting its potential as a diagnostic marker for this condition. However, when compared to CA-125 alone, CCN-1 exhibited lower sensitivity and specificity in diagnosing endometrioma. The

incorporation of CA-125 alongside CCN-1 led to an improvement in both sensitivity and specificity, highlighting the potential synergistic effect of these biomarkers in enhancing diagnostic accuracy.

The results support the idea that a multimodal approach, involving the combination of different biomarkers, may provide a more robust diagnostic strategy for endometrioma in patients with endometriosis. Further studies with larger sample sizes and diverse populations are warranted to validate these findings and explore the clinical utility of CCN-1 and CA-125 in a broader context. Additionally, investigating the underlying mechanisms of CCN-1 in the pathogenesis of endometrioma could contribute to a deeper understanding of the disease and its biomolecular markers.

**Keywords:** Endometrioma, Angiogenesis, CCN-1 (Cystein rich heparin binding protein 61)

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endometriozis, endometrial stromal dokunun ve glandların uterus dışında ektopik olarak bulunması ile karakterize bir hastalık olup en sık overler, pelvik periton yüzeyi ve rektovajinal septumda izlenir. Daha nadir olarak perikard, plevra, diyafram yüzeyinde ve farklı organlarda bulunabilir. Kronik, benign, yaygın görülen, östrojen bağımlı ve inflamatuvar bir hastalıktır. En sık görülen semptomlar dismenore, dispareni ve subfertilitedir. Tutulum yerine göre diskezi, hematokezya, hematüri, hemoptizi gibi semptomlar görülebilir. Reprodüktif dönemdeki kadınların %6 ile %10'unu etkiler. Bu kadınların %35 ile %50'sinde pelvik ağrı ve subfertilite problemleri izlenir (1). Hastalığın kronik ve ilerleyici olması ve lezyon büyüklüğünden bağımsız olarak semptom şiddetinin değişiklik göstermesi hastaların günlük hayatındaki fiziksel aktivitelerini kısıtlamakta, yaşam kalitelerini düşürmektedir. Sebep olduğu kronik ağrılar ve subfertilite problemleri hastalarda fiziksel problemlere ek duygusal ve ruhsal problemlere de sebep olmaktadır (2). Ortalama tanı alma yaşı 25 ile 45 yaş arasındadır (3).

Endometriozis klasifikasyonu lezyonun lokalizasyonuna ve histopatolojik incelemeye göre yapılır. Süperfisiyal endometriozis, ovaryan endometriotik kistler ve derin infiltratif endometriozis üç alt tipidir. Süperfisiyal endometriozis nadiren semptomatik olur. Pelvik kavitedeki organların yüzeylerinde ve sıklıkla peritona tutunmuş olarak bulunur. Ovaryan endometriotik kistler, 'endometrioma' veya 'çikolata kisti' olarak bilinirler. Yoğun içerikli sıvı bulunduran bu kistlerin boyutu değişiklik gösterir. Nadir olarak ovaryan kanserlerle ilişkili olabilirler. Derin infiltratif endometriozis (DIE), pelvik kavite içerisindeki veya dışarısındaki viseral organlardaki 5 mm'den derin invazyon derinliği olan endometriotik lezyonlardır. Organlarda ve anatomik boşluklarda yapısal değişiklikler oluşturarak şiddetli semptomlara neden olur (4).

Endometriozis etiopatogenezi tam anlaşılabilmiş değildir. Yıllar içerisinde birden fazla teori ortaya atılmıştır; ancak bunların hiçbiri tek başına etiyojolojiyi aydınlatmada yeterli değildir. Retrograd menstruasyon ve implantasyon, çöломik metaplazi, indüksiyon, embriyonik kalıntı, vasküler disseminasyon ve kök hücre

teorileri endometriozis etiyopatogenezini açıklamak için öne sürülen teorilerdir. Günümüzde her bir teorinin endometriozis oluşumunda rol aldığı düşünülmektedir (5).

İlk olarak ortaya konulan ve en çok kabul gören teori retrograd menstruasyon ve implantasyon teorisidir. Endometrial dokunun fallop tüplerinden peritoneal kaviteye yayılımı ve implantasyonu fikri üzerinden oluşturulmuştur. Her menstrual siklusa %75-90 oranında retrograd kanama gerçekleşir ancak çok az kadında ötopik endometrial doku ektopik odak olarak çeşitli peritoneal yüzeylere tutunup endometriozis gelişmesine neden olmaktadır. Her menstrual siklusa retrograd kanama ile abdominal kavitede izlenen ötopik endometrial dokunun implantasyonunu engelleyen süreç makrofajlar, lenfositler ve natural killer hücreler tarafından bu dokuların parçalanması ile sağlanır. Endometriozis oluşmasına sebep olan implantasyonlarda ise bu inflamatuvar mekanizmanın çalışmasında meydana gelen aksama ve sonrasında gelişen neovaskülarizasyon rol oynamaktadır (6).

Ektopik endometrial dokunun implantasyon mekanizması uzun süredir hem genetik hem de moleküler düzeyde araştırılmaktadır. Yapılan çalışmalarda endometriozis tanısı olan hastalarda ektopik endometrial dokularda artmış ve düzensiz bir östrodiol sinyal mekanizması saptanmıştır. Östrodiol ayrıca ektopik endometrial dokularda bir ekstrasellüler matriks proteini olan bağ dokusu büyüme faktörü CCN-1 (Cry61-Cystein rich heparin binding protein 61) geni ekspresyonunda eş zamanlı bir artışa sebep olur. CCN-1'in, VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) başta olmak üzere pro-anjiyojenik büyüme faktörlerinin ekspresyonunu arttırarak ektopik lezyonlarda neo-vaskülarizasyonu arttırdığı ve hücre çoğalmasını ve büyümesini destekleyerek endometriotik odakların devamını sağladığı gösterilmiştir (7).

Endometriozisin tanısında altın standart yöntem laparoskopik görüntüleme ve histopatolojik incelemedir; ancak invaziv yöntem olması kısıtlayıcıdır. Periferik venöz kan örneklemesinden, peritoneal sıvı aspirasyonundan elde edilen örneklerde bakılacak spesifitesi ve sensitivitesi yüksek bir belirteç henüz bulunamamıştır.

Bu çalışmada amaç ektopik endometrial dokuların implantasyonundaki neovaskülarizasyon prosesinde önemli bir faktör olan CCN-1 proteinin endometrioma tanısı alan reproduktif dönemdeki kadınların serumdaki seviyesini ölçmektir. CCN-1 seviyesinin kandaki düzeyinin endometrioma lezyon büyüklüğü, semptom şiddeti ve

yumurtalık rezervi ile olan ilişkisini inceleyerek tanı ve tedavi süreçlerine katkı sağlayabileceğimiz yeni bilgiler edinmek hedeflenmektedir.





## 2. GENEL BİLGİLER

Carl Rokitansky endometriozis hastalığını keşfeden bilim adamı olarak bilinir; ancak 1920’de Thomas Cullen tarafından endometriozisin üç en önemli özelliğini açıklayarak hastalığın tüm klinik ve morfolojik özelliklerini ortaya koymuştur. Bunlar endometrial epitel hücrelerinin kavite dışında saptanması, bu epitel hücrelerin endometrial glandlardan ve stromadan oluştuğunun keşfi ve hastalığın non-neoplastik natürünün anlaşılmasıdır. Endometriozis isimlendirmesi John A. Sampson tarafından yapılmıştır. John A. Sampson, 1927’de ‘Retrograd Menstruasyon Teorisini’ tanımlayarak etiyopatogenezin aydınlatılmasında büyük bir adım atılmasına katkı sağlamıştır (8).

### 2.1. EPİDEMİYOLOJİ

Endometriozis reproduktif dönemdeki kadınların %10-15’ini etkileyen bir hastalıktır. Kronik pelvik ağrı şikâyeti olan kadınların %70’inde endometriozis saptanmaktadır. Endometriozis tanı yöntemlerindeki güçlükler 18-45 yaş arası hastalarda tanı konulma zamanında ortalama 6,7 yıllık bir gecikmeye sebep olabilmektedir. Bu gecikme hastaların hayat kalitesinde düşüslere ve hastalığın progresif natüründen dolayı ileri komplikasyonların gelişmesine sebep olabilmektedir (9). Yüzeyel endometriozis, endometriozis tanısı alan hastaların %15-50’sini oluşturur. Endometrioma reproduktif dönemdeki kadınların % 10’unda saptanırken infertilite nedeni ile tedavi gören kadınlarda %50 oranında görülmektedir. DIE’nin prevelansı %2’dir. Tüm endometriozis tanısı olan hastaların %20’sini oluşturmaktadır (10).

Aseptomatik endometriozis prevelansı sterilizasyon amacı ile elektif cerrahi yapılan hastalarda insidental olarak %1-7, reproduktif dönemde pelvik ağrı şikayeti olan kadınlarda %12-32, infertilite ve subfertilite şikayeti olan kadınlarda %9-50 ve dismenore şikayeti olan adölesanlarda %50’dir (11).

Endometriozis kesin tanısı cerrahi olarak konulduğu için tanı alma yaşı net olmamakla beraber ortalama 25-45 yaş arasında değişmektedir. Endometriozis, östrojen bağımlı bir hastalık olup reproduktif dönemde sık görülür. Menarş öncesi ve

postmenopozal dönemde nadir olarak saptanır. Endometriozis tanısı ile cerrahi tedavi uygulanan hastalar %5'ten daha azı postmenapozal dönemdeki hastalardır (12).

Etnik köken ve endometriozis arasındaki ilişki uzun süredir araştırılmaktadır. Siyah ırkta daha az sıklıkla saptandığını gösteren çalışmalar mevcuttur; ancak bu çalışmaların tarihsel önyargılarından etkilenmiş olabileceği belirtilmekte olup endometriozisin etnisite ile ilişkisi tartışmalıdır (13).

Erken menarş yaşı, uzun menstrüel siklus süresi ve uzun boy daha yüksek endometriozis riski ile ilişkilidir; paritede artış, daha yüksek vücut kitle indeksi (BMI) ve sigara içmek ise riskin azalması ile ilişkilidir (14).

Endometriozisin güçlü bir kalıtım paterni izlemektedir. Genel popülasyon ile kıyaslandığında endometriozis tanısı olan bir kadının birinci derece akrabalarında endometriozis görülme riski 3 ila 15 kat arasında artış göstermektedir (15). Monozigotik ya da dizigotik ikizlerde hastalık sıklıkla iki kardeşte de görülmektedir. İkiz olmayan etkilenmiş kardeşlerde ise hastalığın semptomları benzer yaşlarda başlamaktadır (16). Çeşitli kimyasallara intrauterin maruziyetin endometriozis görülme sıklığını arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Primatlarda yapılan çalışmada tetraklorohidrabenzodioksin (TCDD) maruziyetinin endometriozis prevelansında ve semptom şiddetinde artışa sebep olduğu gösterilmiş (17). Antenatal dönemde dietilstilbestrol (DES)'e maruz kalan annelerin çocuklarında endometriozis prevelansında %80 artış izlenmiştir (18).

## **2.2. ETİYOLOJİ**

Endometriozisin etiyopatogenezi için uzun yıllardır çalışmalar devam etmekte olup birden fazla teori ortaya atılmıştır. Bu teoriler tek tek tüm etiyolojiyi aydınlatmakta yeterli değildir. Hastalığın etiyopatogenesinde bu teorilerin her birinin rol aldığı düşünülmektedir.

### **2.2.1. Teoriler**

1. Retrograd Menstruasyon ve İmplantasyon Teorisi
2. Çölemik Metaplazi Teorisi
3. İndüksiyon Teorisi

4. Embriyonik Kalıntı Teorisi
5. Lenfatik ve Vasküler İnvazyon Teorisi
6. Kök Hücre Teorisi

#### **2.1.1.1. Retrograd mensturasyon ve implantasyon teorisi**

'Sampson Teorisi' olarak bilinir. 1925 yılında yayınlandığı ilk hali ile kabul görmektedir. Menstruasyon sırasında endometrial hücreleri içeren menstrual kanın periton boşluğuna yayılması ve endometrial hücrelerin çeşitli peritoneal yüzeylere implantasyonu ile endometriozisin etiopatogenezi açıklanmaya çalışılmıştır. İmplantasyona sebep olan ektopik endometrial dokular, immün sistem, periton ve fallop tüpleri ile ilgili karmaşık fizyolojik süreçlerin araştırılmasına devam edilmektedir. İmplantasyon sonrası ektopik endometrial dokuların büyümesinde anjiogenez süreci aktiftir. Erken menarş yaşı, uzun menstrual siklus süresi ve hipermenore endometriozis insidansını artırır (19).

Endometriozis patofizyolojisinin açıklanmasında primer mekanizmalardan biri olduğu düşünülmektedir. Menstrual siklus sırasında kadınlarda yaygın olarak retrograd kanama olduğu bilinmektedir. Menstrual siklus sırasında laparoskopik sterilizasyon işlemi yapılan kadınlarda retrograd kanama değerlendirilmiş ve %75'inde peritoneal kavitede menstrual kan izlenmiştir (20). İn-vitro yapılan deneylerde endometrial stromal hücrelerin kültürde çoğalabilmekte ve peritoneal mezotel hücrelerine implante olup penetre olabilmektedir (21). Bu teoriyi destekleyen bir başka kanıt da müllerian anomali nedeni ile retrograd kanama izlenmeyen kadınlarda endometriozis gelişme sıklığının azalmasıdır (22).

#### **2.1.1.2. Çölemik metaplazi teorisi**

Çölemik Metaplazi Teorisi, plevral ve peritoneal yüzeylerdeki mezotelyal hücrelerin metaplazi ile endometrial glandlara ve stromaya dönüştüğü hipotezine dayanır.

Endometriozisin retrograd menstrual kanamanın izlenmediği menarş öncesi adolesanlardaki, organik veya organik olmayan patolojilere bağlı primer amenoresi olan hastalardaki ve postmenapozal dönemdeki endometriozis gelişimini açıklayamaya çalışan bir teoridir (23). İmplantasyon Teorisinin açıklamakta yetersiz

kaldığı anatomik predominant olarak sağ akciğer dokusunda gelişen pulmoner ve plevral endometirozisi çölemik metaplazi açıklayabilmektedir. Metaplazi sürecini artmış östrojen uyarısına bağlı geliştiği düşünülmektedir (24). Yüksek doz östrojen tedavisi alan erkeklerde endometriozis gelişimini gösteren vaka serileri mevcuttur. Bu durum metaplazinin indüklenmesinde östrojenin etkisini göstermektedir (25).

#### **2.1.1.3. İndüksiyon teorisi**

Çölemik Metaplazi Teorisini destekleyen bir teoridir. Metaplazinin menstrual akım veya başka bir uyaran ile indüklendiğini ileri sürmektedir. Yapılan tavşan deneylerinde teoriyi destekleyen bulgular olsa da primat deneylerinde İndüksiyon Teorisini destekleyen kanıtlar elde edilememiştir (26).

#### **2.1.1.4. Embriyonik kalıntı teorisi**

Embriyonik Kalıntı Teorisinde peritoneal kavitede müllerian kanaldan orijin alan hücrelerin çeşitli uyaranlarla endometrial dokulara dönüşümünün indüklendiği düşünülmektedir. Bu hipotez embriyonik müllerian sistemin migrasyon yolu üzerindeki (rektovajinal septum dahil) görülen endometriozis odaklarının varlığını açıklayabilmektedir. Aynı zamanda erkeklerde görülen endometriozis olgularında odakların müllerian kanalın embriyonel artıklarından geliştiğini desteklemektedir (27).

#### **2.1.1.5. Lenfatik ve vasküler invazyon teorisi**

Endometrial dokuların lenfatik sistem ve sistemik dolaşım yolu ile ekstrauterin dokulara yayıldığını öne sürer. Pelvik bölgede odağı bulunan endometriozisli hastaların yapılan otopsi serilerinde pelvik lenf nodlarında %29 oranında endometriotik odaklar saptanmıştır. İzole retroperitoneal lezyon saptanan hastalarda zengin lenfatik ağa bağlı yayılım görüşünü desteklemektedir. Bu teoriye göre akciğerlerde ve perikard üzerinde görülen endometriozis vasküler yayılım ile oluşmaktadır (28).

#### **2.1.1.6. Kök hücre teorisi**

Kök Hücre Teorisine göre neonatal dönemde retrograd uterin kanama ile endometriumdan dökülen kök hücrelerin implantasyonu ile gerçekleşir. Yenidoğanların %5' inde görülen geç intrauterin dönemde fetüsün endometriyumunda

oluşan desidualizasyonun erken neonatal dönemde deskuamasyonu ile oluşan vajinal kanama bu hipotezi destekler (29). Neonatal dönemde görülen endoservikal kanaldaki tıkanıklık endometrial hücrelerin peritoneal kaviteye regürjitasyonuna sebep olarak kök hücre teorisini destekler. Kök hücre teorisi Samson'ın Retrograd Menstruasyon Teorisine benzerdir (30).

Kemik iliğinden köken alan hücreler implante oldukları farklı vücut bölgelerinde endometrial dokuya dönüşebilirler. Epizyotomi onarımı, sezeryan ve pelvik alanı ilgilendiren cerrahiler sonrasında endometrial dokunun sağlıklı dokulara direkt inokülasyonu ile abdominal skarlarda ve perine bölgesinde endometriozis gelişebilmektedir.

Hastalığın patogenezi anlatan birden fazla teorinin her biri patogenezin aydınlatılmasına katkı sağlamaktadır. Retrograd menstrual kanama kadınlarda yaygın olarak görülmesine rağmen neden her kadında endometriozis gelişmesine neden olmamaktadır? Hastalığın çok farklı anatomik bölgelerdeki prenzantasyonun altında yatan sebepler nelerdir? Hastalığın yaygınlığı ile semptomların şiddeti arasındaki korelasyon neden zayıftır? Bu ve benzeri önemli soruların cevabı halen devam etmekte olan immünolojik, genetik, hormonal ve çevresel etmenleri inceleyen çalışmalarla aydınlatılmaya çalışılmaktadır.

### **2.2.2. Genetik ve Epigenetik**

Endometriozis çevresel faktörlerin de etkili olduğu poligenetik ve kompleks bir hastalıktır. İnsanlarda ve Rhesus maymunlarında aynı ailen gelen gruplarda spontan endometriozis gelişme insidansı benzer bulunmuştur. Endometriozis tanısı olan kadınların birinci derece akrabalarında endometriozis prevalansı 6-7 kat yüksektir. Monozigotik ikizlerde daha fazla olmak üzere dizigotik ikizlerde de hastalık sıklıkla beraber ortaya çıkar ve tanı alma yaşları benzerdir (31). Endometriozis gelişmesinde predispozan olan genler ektopik endometrial odakların oluşması için periton inazyonunu, inflamasyon sürecini, proliferasyonu ve angiogenezi kontrol eden mediatörlerin üretimini kontrol etmektedirler (32). Bu genlerde DNA metilasyonu, histon modifikasyonu ve mikroRNA (miRNA) mekanizmaları ile meydana gelen epigenetik değişiklikler ektopik endometrial dokulardaki apoptosise direnç, immün yanıtı kaçılabilecek ve östrojen pozitif feed-back mekanizmalarını

yönetir. Böylece endometrial dokunun kavite dışarısına implantasyonu ve devamlılığı mümkün olur (33).

Yapılan epigenetik çalışmalarda saptanan gen düzeyindeki değişikliklerin endometriozisin gelişmesindeki rolleri aydınlatılmaya çalışılmıştır. DNMT (DNA Metiltransferaz) gen ailesi epigenetik regülasyondaki önemli bir proses olan genomik DNA metikasyonunu yöneten bir gen ailesidir. Endometrioziste DNMT gen ailesinin fazla eksprese edildiği saptanmıştır. DNMT1 (DNA Metiltransferaz1), DNMT3A (DNA Metiltransferaz 3A) ve DNMT3B (DNA Metiltransferaz 3B) ekspresyonundaki değişikliklerin gösterilmesi endometriozisin bir epigenetik hastalık olduğunu göstermedeki ön önemli kanıtlardır.

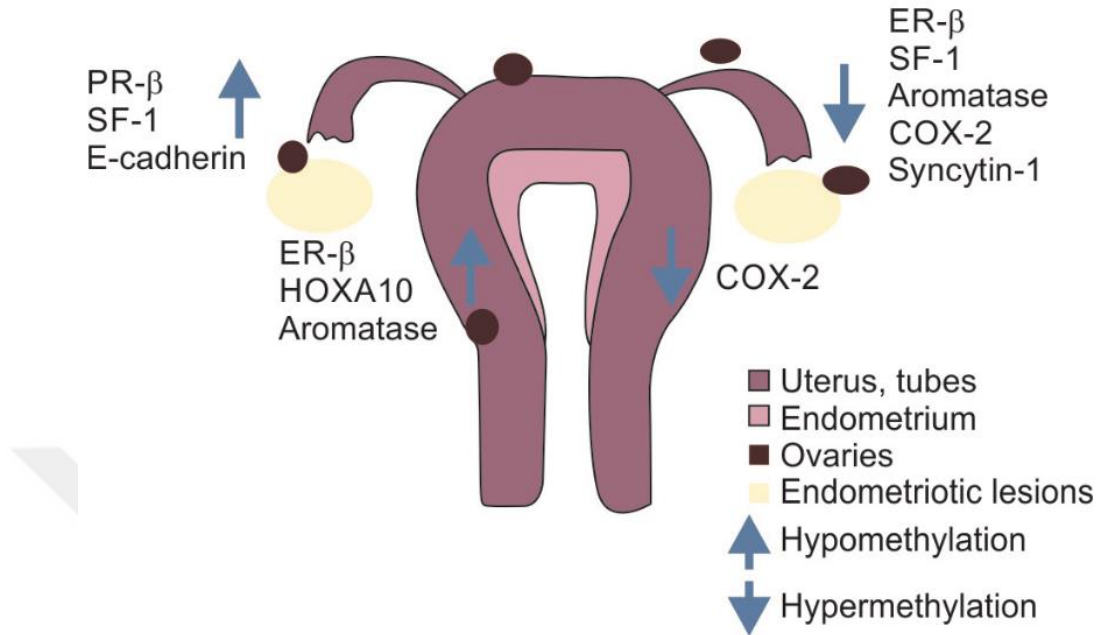
HOXA10 (Homebox A10), homebox gen ailesine ait bir transkripsiyon faktörüdür. Menstrual siklus süresince implantasyon için gerekli olan endometrial gelişimin düzenlemesinde önemli bir fonksiyonu vardır. Endometriozis tanısı olan hastaların endometriumunda HOXA10 promotor bölgesindeki hipermetilasyona bağlı ekspresyonunda anlamlı düşüş saptanmıştır. Bu düşüşün azalmış fertilite oranları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Endometrioziste oluşan progesteron direnci, PR-B (Progesteron Reseptörü B)'de promotor bölgedeki hipermetilasyona bağlı progesteron reseptörü ekspresyonundaki azalmaya ile ilişkilendirilmiştir.

Steriojenik faktör-1 (SF-1), östrojen biyosentezindeki basamaklarda görev alan enzimleri eksprese eden steriojenik genlerin aktivasyonunda rol alan bir transkripsiyon faktörüdür. Ötopik endometrial dokuda ekspresyonu izlenmezken, endometriozisli hastalardaki ektopik endometrial dokularda ekspresyonu izlenmektedir. Ektopik endometrial dokulardaki artmış ekspresyonu promotor bölgedeki hipometilasyona bağlanmıştır. Aynı zamanda ER- $\beta$  (Östrojen Reseptörü  $\beta$ )'yı kodlayan gen bölgesinin hipometilasyonu ile over eksprese edildiği saptanmıştır. Bu durum endometriozisin östrojen bağımlı patofizyolojisini açıklamaktadır.

Endometriotik hücrelerde bir interselüler adezyon molekülü olan E-kaderin üretimi yoktur. E kaderin aynı zamanda epitelyal tümörler hücrelerinde metastaz-supresör proteini olarak bilinir. E-kaderin ekspresyonundaki azalama ektopik endometrial

dokulardaki invazyon mekanizmasını açıklamaktadır. Bu down regülasyon E-kaderin kodlayan gen bölgesindeki metilasyon sonucu oluşmaktadır (34).

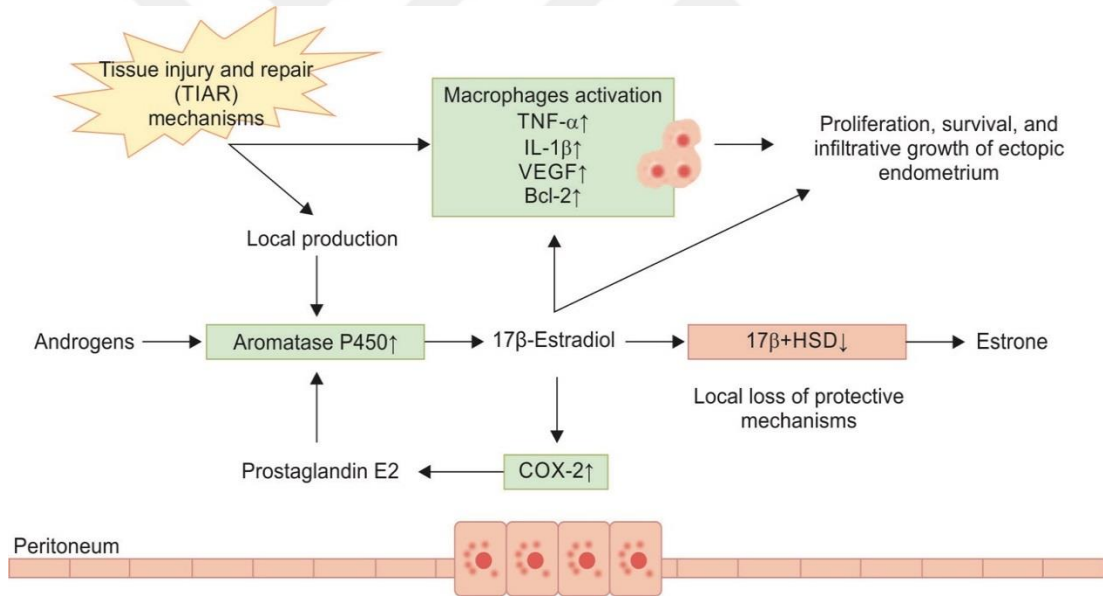


**Şekil 1.** Endometriotik lezyonlarda transkripsiyon faktörlerinin hipermetilasyon ve hipometilasyonuna bağlı artan ve azalan ekspresyonları (35)

### 2.2.3. Hormonlar

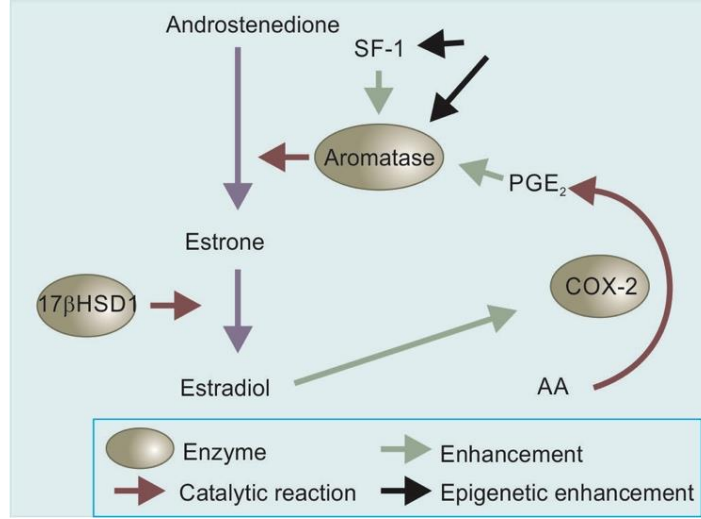
Endometriozis oluşumu ektopik endometrial dokuların peritoneal yüzeylere implantasyonu; implante olduğu bölgede hücre bölünmeleri ve metabolik faaliyetlerini devam etmesi ile mümkündür. Bu süreç farklı genetik regülasyonlar ile kontrol edilen biyokimyasal mediatörler ve hormonlarla yönetilir. Ektopik endometrial dokularda seviyesi en yüksek izlenen hormon östrojendir. Steroidojenik Akut Düzenleyici Protein (sTAR) ve aromataz aktivitesi östrojen üretiminde iki önemli basamakta yer alırlar. Ötopik endometrial hücrelerde aromataz aktivitesi izlenmezken endometriozis tanılı kadınların hem ötopik hem de ektopik endometrial dokularında artmış aromataz aktivitesi izlenmiştir (36). Endometriotik odaklarda adrenal ve over kaynaklı androsteneidon, aromataz enzim aktivitesi ile östron (E1)'a dönüştürülmektedir. Östron (E1), 17-beta hidroksisteroid dehidrogenaz (17β-HDS) aktivitesi ile potent östrojen formu olan östrodiol (E2) dönüştürülmektedir. Ektopik endometrial dokularda yüksek seviyede bulunan östrodiol (E2) ve sitokinler (IL-1alfa, TNF-β)

COX-2 (siklooksijenaz-2) enzimini aktive ederek aromatazın en potent aktivatörlerinden olan PgE2(Prostaglandin E2) üretimini arttırır. Artan östrodiol (E2) seviyeleri, PgE2 supresyonuna sebep olmaz, aksine pozitif feed-back mekanizması devreye girer ve ikisinin de seviyesi progresif olarak yükselir. Yükselen prostoglandin ve sitokin seviyeleri aynı zamanda inflamasyon ve ağrıdan sorumludur (37). PgE2'nin aromataz enzim aktivitesini arttırmasında epigenetik değişiklikler rol oynar. Steriojenik faktör-1 (SF-1) ve östrojen reseptör beta (ER- $\beta$ ) araşidonik asitten östrojen türevlerinin üretilmesindeki enzimatik reaksiyonlarda regülatör olarak görev alırlar. SF-1 ve ER- $\beta$ 'nın promoter bölgeleri metilasyonlu olduklarında sessizdirler. Ektopik endometriotik odaklarda bu promoter bölgeler demetilasyonuna bağlı olarak aktif olurlar. SF-1 ve ER-beta ekspresyonu artar. SF-1, PgE2 aktivasyonunu sağlayarak SYP-19 aromataz genini tetikler. Bu şekilde lokal östrojen üretimi artmış olur. ER- $\beta$ ; ER-alfa ve progesteron reseptörlerinin üretimini baskılar (38).



**Şekil 2.** Endometriozis patogenezinde östrojen regülasyon mekanizması (39)



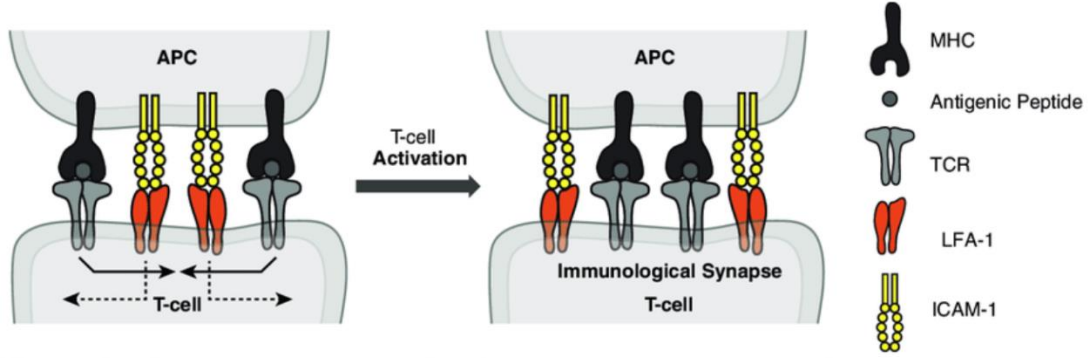


**Şekil 3.** Endometiozis patogenezinde östrojen pozitif feed-back mekanizması (40)

#### 2.2.4. İmmünoloji

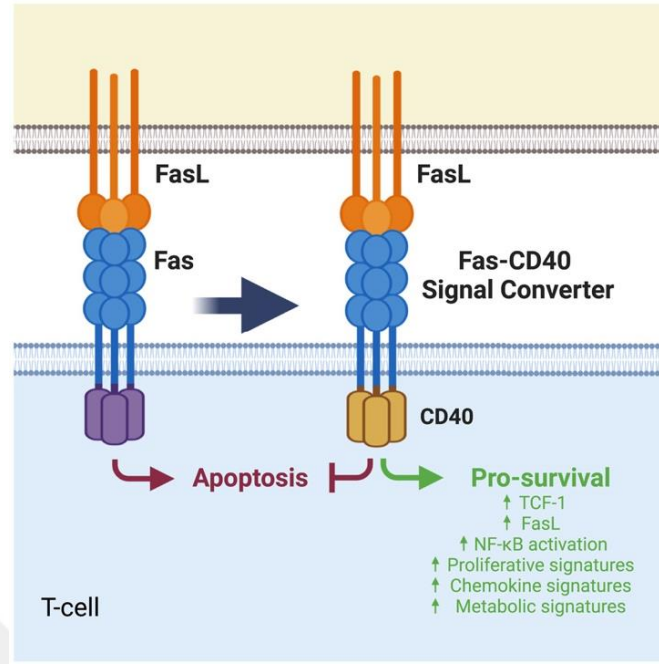
Endometriozis tanısı olan kadınların immün sistemlerinde değişikliklere bağlı ektopik endometrial hücrelerin immün sistem tarafından klirensi azalmaktadır. Peritoneal yüzeylere implantasyonun azalmış immün yanıt ile mümkün olduğu düşünülmektedir (41). Endometriozisli hastalarda azalmış NK (Natural Killer Cell) hücrelerinin aktivitesinin azalmasından kaynaklı sitotoksitenin bozulduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (42). Ektopik endometrial dokuların peritoneal yüzeylerde immün sistemin işleyişinden kaçması ile ilgili birkaç mekanizma tanımlanmıştır. Hücre içi adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve onun çözünebilen formu (sICAM-1), lökosit integrin ailesinin iki üyesi olan lenfosit fonksiyon ilişkili antijen-1(LFA-1) ve Mac-1 ile etkileşime girerek immünolojik yanıt mekanizmasının uyarılmasında görev alan immünglobülin süpergen ailesine ait üyelerdir. Nötrofil ekstravazasyonunun ve lenfosit ilişkili sitotoksitenin gerçekleşmesinde görev alırlar. Ektopik endometrial dokularda ICAM-1 ve sICAM-1 ekspresyonunun ötopik endometriyum dokusuna göre yüksek oranda arttığı izlenmiştir. Ötopik endometrial dokuda özellikle sICAM-1'in ekspresyonunun siklus bağımlı bir patern göstererek erken proliferatif dönemde sekretuar faza göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ektopik endometrial dokudaki sICAM-1 miktarında siklusa bağlı bir değişim izlenmemiştir. Daha çok IL-beta tarafından sICAM-1'in endometrial stromal hücreler tarafından üretimi konsantrasyon bağımlı bir patern ile kontrol edilmektedir. IL-beta düzeyi ise östradiol

konsantrasyonuna bağılı olarak ektopik endometrial hücrelerde artmıştır. sICAM-1, ICAM-1 in immün hücrelerle olan etkileşimene engel olarak immün cevaptan kaçış mekanizmasına katkı sağlamaktadır (43).



**Şekil 4.** Immünolojik sinaps oluşumunda LFA-1 ve ICAM-1(44)

İmmün sistemin çalışmasını bozan bir başka mekanizma da Fas-ligand (FasL) ekspresyonu yapan hücrelerin Fas taşıyan immün hücrelere bağlandığında bunların apoptozuna yol açması ile gerçekleşmektedir. Endometriozis tanısı olan kadınların peritonundaki ortam, peritonda bulunan endometrial stromal hücrelerin FasL ekspresyonunu artırmaya ve aktive immün hücrelerin apoptozuna neden olmaktadır. Bu şekilde endometriotik hücrelerin immün sistemden kaçabilmektedirler. Yapılan bir çalışmada endometriyozis hastalarının endometrial stromasında sağlıklı bireylere göre daha yüksek oranda FasL ekspresyonuna rastlandığı bildirilmiştir (45). Retrograd menstrasyon ile peritoneal kaviteye dökülen ektopik endometrial hücrelerin fagositozunu doğru çalışan immün mekanizması olan hastalarda makrofajlar sağlar. Makrofajlar fagositozu gerçekleştirebilmek için matriks metalloproteinazlar ve reseptör CD36 ekspresyonu yaparlar. Endometriozis bulunmayan kadınlara göre endometriozisli hastaların periton sıvılarında makrofajlar sayıca artmış olsa da endometriozis tanısı olan hastalarda makrofajların da MMP-9 (Matriks Metalloproteinaz-9) aktivitesi ve ekspresyonu belirgin şekilde azalmış olarak izlenmiştir. Endometriozisli hastaların peritonundaki makrofajlarda, süpürücü reseptörü olan CD36 ekspresyonu azalmıştır. Bu durum, fagositik aktivitenin azalmasına ve hücresel artıkların temizlenemesine ve ektopik endometrial dokuların peritoneal yüzeylere implantasyonuna sebep olmaktadır (46).



**Şekil 5.** Fas ve Fas-L ilişkili Apoptozis (47)

### 2.2.5. Anjiyogenez ve CCN-1 (Cry61-Cystein Rich Heparin Binding Protein 61)

Embriyonik dönemden başlayarak vücudumuzdaki kardiyovasküler sistemin ve sürekli yeni damarlanmaların oluşumu vaskülogenez ve anjiyogenez ile sağlanır. Embriyodaki kalp ve primitif vasküler sistem, ekstraembriyonik mezoderminden köken alan anjiyoblastların vaskülogenez ile primitif yapıları oluşturması ile başlar. Primer kapiller pleksuslar öncül damar ağları olup anjiyoblastların bir araya gelip birleşmesi ve çoğalması ile oluşurlar. Anjiyogenez bu ağın remodelling ile gelişmesi ve yayılması sürecidir (48).

Anjiyogenez sadece embriyonik dönemle sınırlı değildir. Sürekli devam eden dinamik bir olaydır. Anjiyogenez ile vücuttaki fizyolojik veya patolojik birçok metabolik süreçte yeni damar gelişimini sağlanır. Malignansi durumlarında, inflamatuvar süreçlerde, immünolojik sistemi ilgilendiren patolojilerde, enfektif olaylarda neovaskülarizasyon süreci hızlı olarak gerçekleşir (49).

Endometiral hücreleri çeşitli fizyolojik uyarılar ile hızlı bölünme özelliği göstermesi anjiyogenezi mümkün kılar. Fibroblast büyüme faktörleri a ve b (FGF-a ve

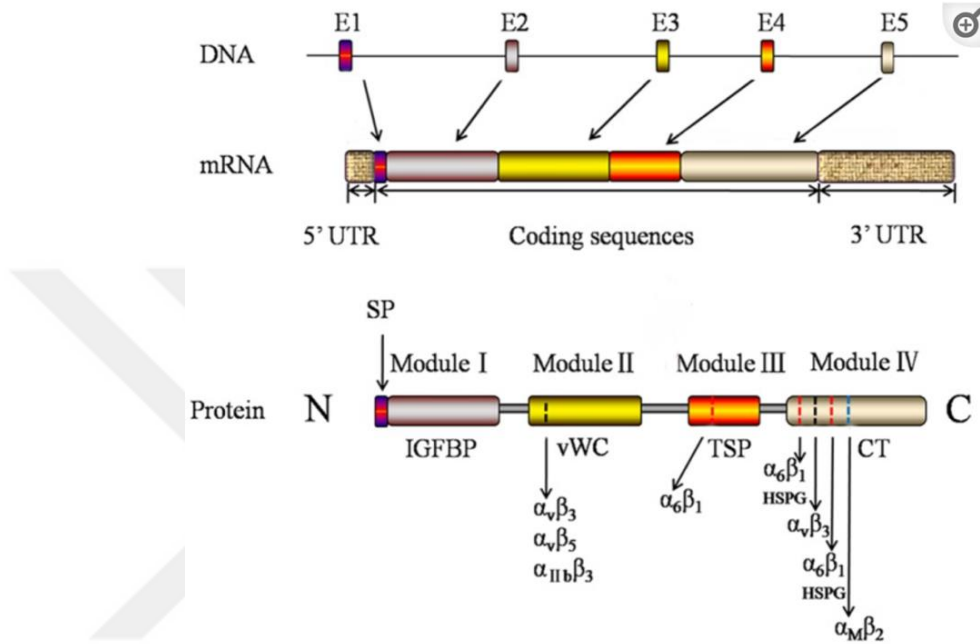
FGF-b), transforme edici büyüme faktörü alfa ve beta (TGF-alfa ve TGF- $\beta$ ), hepatosit büyüme faktörü (HGF), tümör nekroze edici faktör alfa (TNF-alfa), interlökin-8 (IL-8), anjiopoetin, anjiogenin anjiyogenezin pozitif regülatörleridir. Anjiyogenezin gelişmesindeki sinyal yolağında en kritik etki vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)'ndür. VEGF, endotelial hücrelerin büyümesini indükler. Endotelial hücrelerde apoptozisi engelleyerek hücrelerde bütünlüğü ve devamlılığı koruyarak makro düzeyde damar yapılarının bütünlüğünü korur. VEGF etkisini bir tirozin kinaz reseptörü olan ve endotel hücrelerinin yüzeyinde bulunana VEGFR-2 (Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü Reseptörü-2) ile gösterir. VEGF'in diğer reseptörleri VEGF-1 (Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü-1) ve neurofilin-1'dir; ancak bu iki reseptörün anjiyogenez prosesindeki etkisi azdır. Hipoksi, VEGF salınımını en çok indükleyen etkidir. Tümör hücrelerinin hızlı çoğalması ile oluşan hipoksik ortamlarda VEGF miktarı artar ve büyüyen tümör dokusundaki neovaskülarizasyon sağlanır. VEGF; epidermal büyüme faktörü (EGF), TGF alfa ve beta, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), platelet derive büyüme faktörü (PDGF) gibi angiogenezi uyaran mediatörlerin salınımını artırır (50).

Ektopik endometrial dokunun peritoneal yüzeyler üzerine implantasyonu ve çoğalması ile karakterize patoloji olan endometrioziste ektopik endometrial dokuda apoptozise karşı artmış direnç söz konusudur. Antiapoptotik faktörlerin ekspresyonu artarken proapoptotik faktörlerin ekspresyonu azalır. Apoptozise engellenerek endometrial dokunun devamlılığı sağlanır. Artmış vaskülarizasyon ile implantasyon ve doku büyümesi sağlanır. Vasküler endotelial büyüme faktörü-A (VEGF-A) ve hepatosit büyüme faktörü (HGF) endometrioziste anjiogeneizde aktif potent uyaranlardır (51). Menstruasyon ile peritoneal kaviteye doğru harekete eden endometrial dokular polimorfonükleer lökositlerden, NK hücrelerinden ve aktive makrofajlardan çeşitli sitokinler (IL-1, IL-6, IL-15, angiogenin, TNF-alfa) ve büyüme faktörlerinin salınımına neden olur. Amaç ektopik dokuların implantasyonunu engellemek ve peritoneal kaviteden uzaklaştırmaktır. Ancak hücrelerin peritoneal yüzeylerden klirensini sağlamak için kullanılan bu mekanizmanın doğru çalışmaması ile ektopik dokular implante olabilmekte ve sitokinlerin yarattığı oksidatif stres sayesinde anjiogenez mekanizması uyarılarak ektopik odakta hücre bölünmesi ve lezyonlarda büyüme sağlanmaktadır (52).

Endometriozis östrojen bağımlı bir hastalıktır ve endometriotik odaklarda artmış östrodiol oranı saptanmıştır. Östrojen direkt olarak VEGF miktarını arttırarak potent bir anjiogenez aktivatörü olarak etki eder. Endometriotik odaklarda lokal östrojen artışında birden fazla mekanizma sorumludur. Endometriotik lezyonlarda C19'lu androstenoidon ve testosteronun östron ve östrodiol'e çevrilmesini sağlayan aromataz enziminin artmış ekspresyonu söz konusudur. Artmış aromataz ekspresyonunu sağlayan başta PgE2 olmak üzere prostoglandinlerin pozitif etkisidir. Prostoglandinler siklooksijenaz enzim aktivitesi ile arşidonikasitten üretilirler. COX-2 (Siklooksijenaz-2), metabolik olarak aktif PgE2 ve PgF2'nin sentezindeki basamakları yürütür. Endometriotik odaklarda artan COX-2 aktivitesine bağlı PgE2 düzeyi artar. Artan PgE2 aromataz aktivitesini ve VEGF üretimini arttırır. Artan VEGF, COX-2'nin üretimini pozitif feed back ile arttırarak östrojen üretiminin ve anjiyogenezi uyaran sitokinlerin üretiminin sürekliliğini sağlayarak ektopik endometrial odaklardaki östrojenden zengin ortamı korur, beslenmenin devamı için anjiyogenez sürecinin aktif olmasını sağlar (53). Aynı zamandan COX-2'nin anjiyogenezi arttıran CCN-1(Cry61-cystein rich protein 61) gibi mediatörlerin bağlandığı  $\alpha_v\beta_3$  integrin reseptör sayısını attırdığı gösterilmiştir (54).

CCN-1(Cry61-cystein rich heparin binding protein 61) geni, ECM (Ekstrasellüler Matriks) proteinleri ailesinin bir üyesidir. CCN-1'in hücre migrasyonunu, adezyonunu, farklılaşması, proliferasyonu ve neovaskülarizasyonunu uyaran anjiyojenik bir protein olduğu bilinmektedir. CCN-1 proteini büyüme faktörlerinin etkisi üretilen bir proteindir. 6 proteinden oluşan CCN protein ailesinin 1990 yılında bulunmuş ilk üyesidir. CCN protein ailesi integrinler, heparin sülfat proteoglikanlar ve multipl sinyal mekanizmaları ile hücre sağkalımlarını, çoğalmalarını, farklılaşmalarını, migrasyonlarını, adezyonlarını ve ekstrasellüler matriks komponentlerinin üretimini sağlarlar. CCN-1 kadın üreme sisteminde önemli fonksiyonları vardır. CCN-1 proteinini kodlayan komplemanter DNA, 1997 yılında insan embriyosunda saptanmıştır. İnsan kromozomunun 1p22.3 kolunda eksprese edilir. Aralarında 4 intron bölgesi bulunan, 5 ekson bölgesinden oluşur. Birinci ekson bölgesi, sinyal peptid proteine translate edilen mRNA'yi kodlar. Diğer 4 ekson bölgesi CCN-1/Cyr61 nin mozaik domain'ini kodlar. CCN-1/Cyr61 transkripsiyonu birçok stimule edici faktör tarafından regüle edilir. VEGF, fibroblast büyüme faktörü (FGF),

platelet derive büyüme faktörü (PDGF), transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- $\beta$ ), anjiotensin-II, lipopolisakkaritler ve mekanik stres, oksijen konsantrasyonu düşüklüğü gibi çevresel faktörler gibi birçok uyara tarafından ekspresyonu regüle edilir. CCN-1 açık zincir proteini 38 konserve edilmiş sistein aminoasidi olmak üzere 381 aminoasitten oluşur ve 40 kDa boyutundadır.



**Şekil 6.** CCN-1/Cry61 Geni ve Modular Yapılanması (56)

Endometriozis tanısı olan kadınlarda CCN-1/Cyr61 geninin ekspresyonunun hem ötopik hem de ektopik endometrial dokularda arttığı ve östrojen kontrolünde regüle edildiği gösterilmiştir. Endometriotik odakların özellikle erken gelişim döneminde östrojenin CCN-1 gen ekspresyonunu arttırdığı saptanmıştır. Artan CCN-1 gen ekspresyonu ektopik endometrial lezyonlarındaki hücre proliferasyonun ve vasküler gelişimine katkı sağladığı saptanmıştır (57).

Ektopik endometrial dokularda östrojen miktarı ve CCN-1 ekspresyonu arasındaki ilişkinin incelendiği, fare modelinin kullanıldığı çalışmada; donor fareden alınan endometrial doku alıcı farenin peritonuna laparoskopik cerrahi yöntem kullanılarak ekilmiştir. Östrojen verilen farelerde ektopik endometrial dokuların ekiminden bir hafta içerisinde lezyon boyutunda 3 katı bir büyüme saptanmıştır. Östrojenin ektopik endometrial dokularda CCN-1 ekspresyonunu anlamlı derecede

arttırdığı izlenmiştir. CCN-1'in ekspresyonu ile lezyonların implantasyonu ve büyümesi ilişkisini araştıran çalışmada CCN1 eksprese edilmeyen endometrial doku farelerden alınarak spontan endometrial lezyonları olan farelere implante edilmiş. Sonuç olarak spontan endometrial lezyonların büyüklüğünde %75 oranında küçülme saptanmıştır. CCN1 kaybı ektopik endometrial odaklardaki vasküler ağın yapısında bozulma ve anjiogenetik faktörlerin üretiminde azalma izlenmiştir. Ektopik lezyonlarda vasküler ağın yapısındaki bozulma VEGF-A ve VEGF-C gibi anjiyogenik uyarıların ekspresyonunu da azaltır. Bu sonuçlar CCN1'in, ektopik endometrial dokularda büyümeyi ve devamlılığı sağlayan proliferasyon ve neovaskülarizasyon sürecinin kontrolünde önemli bir mediatör olduğunu göstermektedir. CCN1 sinyal mekanizmasının ektopik endometrial lezyonun oluşum aşamasının erken dönemlerde inhibisyonunun endometriozis tedavisinde kritik bir rol oynayabileceğini göstermektedir (58).

Integrin  $\alpha_v\beta_3$ , anjiyogenik endotel hücrelerin yüzeyinde yüksek oranda eksprese edilen ve anjiyogenez prosesi ile ilişkili bir hücre yüzey proteinidir. CCN1,  $\alpha_v\beta_3$ 'e direkt bağlanarak bu integrin vasıtası ile pro-anjiyogenetik birçok mediatörün ekspresyonun ve aktivitesinin artışı sağlar. Aktive olmuş vasküler endotelial hücrelerdeki adezyon, stimülasyon, kemotaksis, artmış DNA sentezi, hücre sağ kalımının desteklenmesi ve tübül formasyonunu gibi anjiyogenezde artmış metabolik faaliyetlerin gerçekleşmesi için olan yolların aktive olması sağlanır. Yapılan in-vivo çalışmalarda CCN-1 gibi CCN-2 ve CCN-3'ün de  $\alpha_v\beta_3$ ' e bağlanarak endotel hücrelerindeki  $\alpha_v\beta_3$ -bağımlı proanjiyogenik aktiviteyi indüklediği gösterilmiştir. Ancak,  $\alpha_v\beta_3$  ile CCN1'in bağlanma noktaları incelenmiş ve CCN-1'in patolojik anjiyogenezi artırma mekanizmasının ekstrasellüler proteinler ve integrinler arasındaki özel bağlanma şekillerine bağlı olduğu düşünülmektedir (59).

### 2.3. TANI

Endometriozis östrojen bağımlı bir hastalıktır ve premenarş ile postmenopozal dönemde nadir olarak tanı alır. Ortalama tanı alma yaşı 30 ile 40 yaş arasındır. Dismenore, disparoni, diskezi, anormal kanama paterni, infertilite semptomları olan reproduktif dönemdeki kadınlarda endometriozisten şüphelenilmelidir.

### 2.3.1. Klinik Tanı

Pelvik ağrı endometriozis tanısı olan hastalarda en sık görülen semptomdur. Endometriozis ilişkili ağrıya lokal inflamasyon, periferik ve santral ağrı mediatörler, periferik ve santral sinir sistemindeki yapısal değişiklikler ve endokrin değişiklikler sebep olur. Endometriozis ilişkili ağrı, hastanın hastalığı kabulleniş süreci ve hastanın moduna etki eden en önemli semptomdur (60).

Daha önce tanımlanmış herhangi jinekolojik patolojisi olmayan adolesanlarda sonradan başlangıçlı pelvik ağrının endometriozis ile ilişkili olma oranı yükseltir. Bu sebeple medikal tedaviye cevap vermeyen sıklık pelvik ağrı şikâyeti olan adolesanlarda mutlaka endometriozis ayırıcı tanılar arasında değerlendirilmelidir (61).

Yapılan klinik gözlemlerde endometriozis odağının anatomik lokalizasyonu ile ağrı tipi ve yoğunluğu arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Örneğin disparoni rektumda, vajinal septumda ve intersakral ligamentlerde endometriotik odağı olanlarda daha sık görülmektedir. Buna karşılık yapılan epidemiyolojik çalışmalarda ağrının şiddeti ile endometriozisin evresi ve görülme lokalizasyonu arasında korelasyon güçlü bulunmamıştır.

Bu sonuçlara göre endometriozisin evresi hastalığın evresi ile ağrının şiddeti arasında anlamlı bir ilişki yoktur. Ovarian endometrioziste daha az sıklıkla ağrı septomu izlense de ağrı şiddeti lezyon boyutundan bağımsız değişmektedir. Rektovajinal endometrioziste sıklıkla disparoni görülür. Endometriozisin tipi ile dismonere ve mensturasyondan bağımsız pelvik ağrının sıklığı ve şiddeti arasında anlamlı bir ilişki yoktur; ancak disparoni ile atipik yerleşimi lezyonlar arasında anlamlı ilişki yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (62).

Normal spontan abortus oranı olan %15-25 ile endometriozisin karşılaştırıldığı kontrollü rektospektif bir çalışmada, %40'a varan artmış spontan abortus oranı ile ilişkili olduğu görülmüştür (63).

İnfertilite tanısı alan %25 ila %50 hastada endometriozis izlenirken, endometriozis tanısı olan hastaların %30 ile %50 sinde infertilite semptomları mevcuttur. Selüler ve humoral immünite ilişkili kompleks bir ağ ektopik endometrial dokuların implantasyon ve büyüme sürecini etkilediği gibi embriyo implantasyonunu da etkilemektedir. Endometriozis tanısı olan kadınların peritoneal sıvılarının hacmi



artmış olup; artmış konsantrasyonda aktive makrofajlar, prostoglandinler, IL-1, TNF ve proteazlar mevcuttur. Bu değişimler oosit, sperm, embriyo ve fallop tüplerinin fonksiyonu üzerinde negatif etkiye sahiptir. Ayrıca endometrioziste peritoneal sıvıdaki oosit yakalama inhibitörünün (OCI) fimbrial fonksiyonu bozarak ovum yakalamasını engellediği düşünülmektedir. Endometriozisli kadınların endometriumunda artmış IgA, IgG (endometrial hücrelere karşı otoantikor) ve lenfosit seviyesi saptanmıştır. Bu anormallikler endometrial reseptivite ve embriyo implantasyonundaki değişiklikleri açıklayabilir (64).

### **2.3.2. Fizik Muayene**

Endometrizois tanısı olan kadınların fizik muayene bulguları tanı alma zamanına endometriozis lezyonunun lokalizasyonuna, yaygınlığına ve boyutuna bağlı olarak değişebilmektedir. İnspeksiyon muayenesinde dış genitelyada bulgu olması beklenen bir durum değildir. Nadir olarak spekulum muayenesinde Douglas poşunda bulunan endometrioma odağının vajen mukozasına doğru derinleşmesine bağlı dokunma ile kanayabilen kırmızı renkli ağrılı odaklar derin endometriozis tanılı hastalarda izlenebilir (65). Rektovajinal septumdaki endometriozis genellikle dispareniye sebep olur. Bimanuel muayenede nodüler lezyonlar veya yapışıklığa sebep olup servikal hareketlerde hassasiyet olarak bulgu verebilir (66). Uterusun yaygın endometriozisi olan hastalarda servikal hareketler ağrılıdır. Ovarian endometrioması olan hastalarda ağrılı, fiks adneziyel kitleler bimanuel muayenesinde palpe edilebilir. Sakroütrin ligamanda nodülerite, kalınlaşma ve ağrılı hareketler izlenebilir (67). Endometriozis tanısında altın standart kabul edilen laparoskopik cerrahi teknik ile kıyaslandığında fizik muayenenin sensitivitesi, spesifitesi ve pozitif prediktif değeri düşüktür (68).

### **2.3.3. Laboratuvar Testleri**

CA-125, embriyonik kökenli epitel kökenli hücrelerden salgılanan büyük moleküler ağırlıklı bir yüzey proteinidir. Endometriotik lezyonların embriyonik kökenli epitel yüzeylerine implante olduğu için endometrioziste artmış CA-125 düzeyleri izlenmektedir. Aynı zamanda erken evre gebelikte leiomyoma uteride, kronik pelvik inflamasyona sebep olan durumlarda endometrioziste olduğu gibi serum CA-125 seviyesi 35 U/L 'nin üzerinde saptanmaktadır.

Serum CA-125 seviyesi menstrual siklus süresin de artmaktadır. Menstrual siklus fazlarına göre serum seviyesi dalgalanma göstermektedir. Menstrual kanama sırasında en yüksek değerler izlenirken foliküler faz ve ovulasyon süresinde en düşük seviyededir. Bu sebeple siklusa bağımlı olarak yanlış pozitif sonuçların görüşme ihtimali artmaktadır (69).

CA-125 seviyesi ile endometriozis şiddeti arasında pozitif bir ilişki vardır. Endometriozis tanısında bir serum belirteci olarak özgüllüğü yüksek olsa da özellikle hafif endometriozisi olan hastalarda sensitivitesi düşüktür. Yapılan bir metaanalizde endometriozis tanısında serum belirteci olarak CA-125'in sensitivitesi %90 iken sensitivitesi %30'dur(70). Benign kistler ile malign kistlerin ayrımında transvajinal ultrason görüntülemesi ile kullanıldığında CA-125'in güvenilirliği yüksektir. CA-125 'in endometrioma tanısındaki güvenilirliği düşüktür ve tedavi sonuçlarını öngörmede yeterli değildir; ancak cerrahi sonrası serumda CA-125 seviyesi yüksekliği kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (71).

CA19-9 serum düzeyleri benign ve malign over tümörlerinde ve endometriozis tanısı olan kadınlarda yüksek ölçülür. Endometriozis tedavisi sonrası serum CA19-9 değerlerinin karşılaştırıldığı çalışmada, tedavi sonrası serum düzeylerinde anlamlı azalma izlenmiştir. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde CA19-9'un önemli bir marker olduğu düşünülmektedir (72).

Yetersiz özgüllük ve duyarlılık oranları nedeni ile interlekin-6(IL-6), tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa), serum plasmental protein-14(PP-14) gibi serum belirteçleri endometriozis tanısı ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde kullanılmamaktadır (73).

#### **2.3.4. Görüntüleme Yöntemleri**

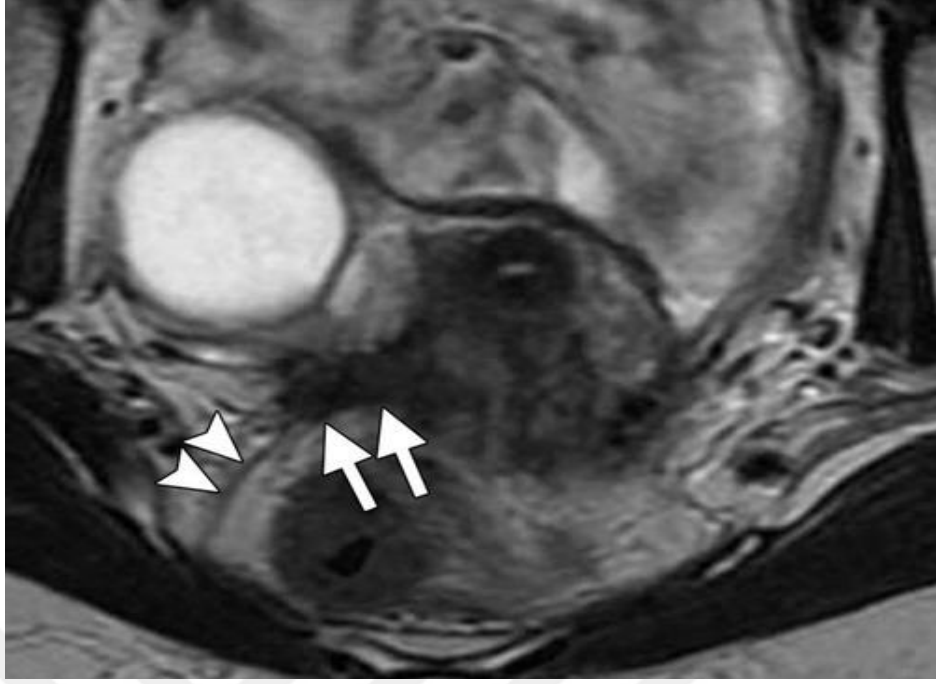
Endometriozis tanısında transvajinal ultrason yaygın olarak kullanılır. İleri evre, derin infiltratif endometriozis tanısı olan hastalarda ektopik endometrial odakları güvenilir olarak saptayabilmektedir. Periton yüzeyindeki lezyonların ve pelvik yapışıklıkların görüntülenmesinde yetersizdir. Endometrioma lezyonları ultrasonda tipik olarak ekojen ince ve düzgün sınırlı kapsülle çevrili, içerisinde düşük düzeyde internal ekojeniteler içeren kistik lezyonlar şeklindedir. Bazı endometriomalarda kalınlaşmış nodüler görünümde kist duvarları ve internal septasyonlar izlenebilir (74).

Transvajinal ultrason görüntülemesinin tipik görünümlü endometriomaları saptanmadaki özgülüğü %100, duyarlılığı %90'dır(75). Mesanede, sakrouterin ligamentte, uterovajinal septumda tutulum olduğu düşünülen derin infiltratif endometriozis lezyonlarının tansısında transvajinal ultrasona ek olarak rektal ultrason da faydalıdır (76).



**Şekil 7.** Transvajinal Ultrasonda Endometrioma (77)

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), transvajinal ultrason gibi endometriomaların tanısında kullanılabilir; ancak küçük peritoneal implantaların görüntülemesinde transvajinal ultrasona göre üstün olmasına rağmen yetersiz kalabilmektedir. Cerrahide gross olarak saptanan endometriotik peritoneal implantasyonların sadece %30 ila %40 'ını gösterebilmektedir (78). MRG, %70 duyarlılık ve %75 özgülük ile endometriozis tansısında ultrasona üstün değildir. MRG'ın transvajinal ultrasona üstünlüğü endometriotik lezyonlardaki akut kanama veya degrede olmuş kanama ürünlerinin ayrımını yapabilmesidir (79).



**Şekil 8.** Manyetik Rezonans Görüntülemesi ile Endometrioma (80)

### 2.3.5. Cerrahi Tanı

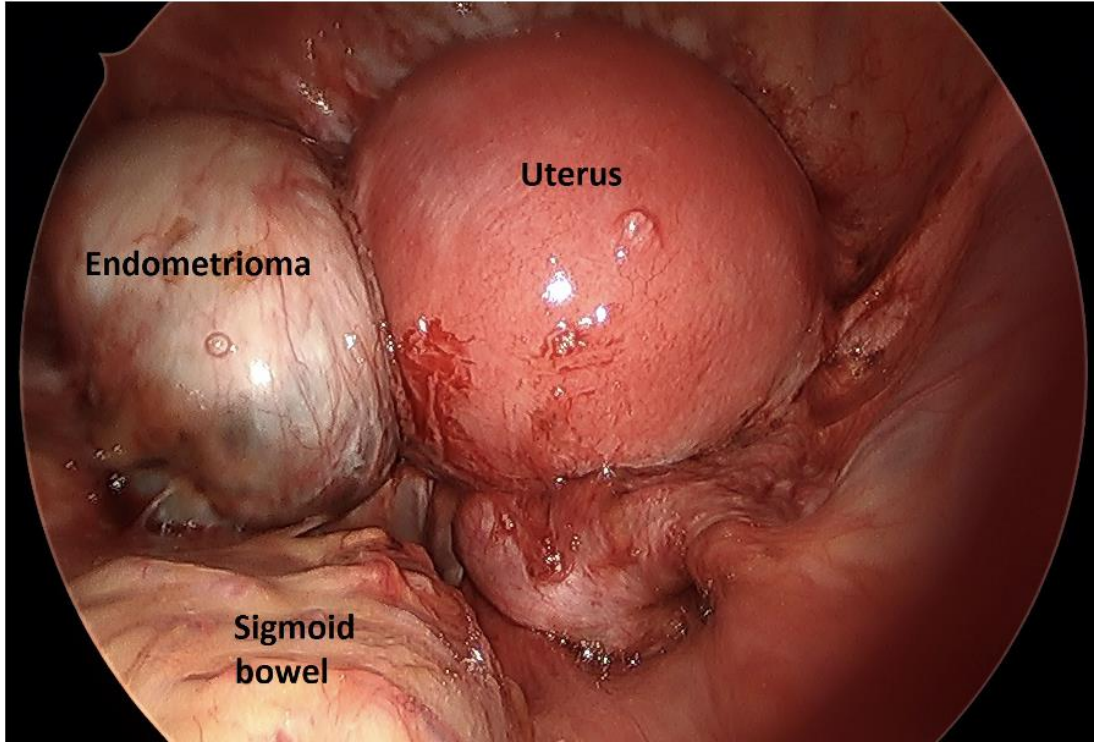
Laparoskopik inceleme, endometriozis tanısında altın standart olarak kabul edilir. Laparoskopi sonrası alınan doku örneklerinin histopatolojik incelemesi sonrası endometriozis tanısı kesin olarak konulabilir. Endometriozis lezyonları farklı evrelerde farklı görünümde izlenebilir. Yapılan geniş çaplı sistematik bir analizde bu durumun farkındalığının endometriozis tanısı alan olgu sayısını iki katına çıkarttığını göstermiştir (81).

Endometriozis lezyonları tipik olarak fibrotik alanlar içeren mavi-siyah renkli ‘barut yanığı’ olarak adlandırılan hemosiderin depozitleri içeren lezyonlardır. En sık overlerde, ovaryan fossada, kul de sac peritoneal yüzeyinde ve sakrouterin ligamanda izlenir. Nadir olarak ovaryan yapışıklıklarda, sarı renkli yamalar şeklinde peritoneal defektlerde ve appedikste izlenebilir. Atipik görünümde beyaz ya da opak, kırmızı ya da alev benzeri ve veziküler lezyonlarda izlenebilmektedir. Pigmente lezyonlar vasküleritenin olduğu aktif ve ileri evre hastalıkta sık izlenir. Daha semptomatik olma eğilimindedirler. Beyaz veya opak renkli lezyonlarda vaskülarizasyon daha azdır, daha az semptom verirler. Seri laparoskopik girişimlerin incelendiği bir çalışmada

lezyonlardaki değişimlerin doğal bir ilerleme şeklinde geliştiği ve aynı hastada aynı zamanda farklı lezyonların farklı görünümünde olabileceği belirtilmiştir (82).

Laparoskopik inceleme sonrası negatif sonucun, endometriozis tanısının dışlanmasıdaki negatif prediktif değeri oldukça yüksektir. Endometriosiz şüphesi ile eksize edilen lezyonların histopatolojik incelemesinde %50-60 oranında endometriozis tanısı konulabilmektedir. Bu sebeple laparoskopik değerlendirme sırasında tanının şüpheli olması durumunda mutlaka biyopsi alınması önerilmektedir (83).

Endometriomalar ovaryan düzgün sınırlı, genellikle koyu kahverengi çikolata benzeri içeriği olan, koyu renkli kistler şeklinde laparoskopik incelemede kolayca saptanabilirler. Sıklıkla etrafındaki anatomik planlarda yapışıklıklar izlenir. Büyük endometrioma lezyonları multiloküle görümde olabilir. Laparoskopik görüntülemenin endometrioma tanısındaki güvenilirliği yüksektir (84).



**Şekil 9.** Laparoskopik endometrioma görüntüsü (85)

Derin infiltratif endometriozis tanısında MRG ve bilgisayarlı tomografi (CT) retroperitoneal implantları ve derin organ invazyonlarını göstermede laparoskopik girişimlerden daha başarılıdır. Laparoskopik endometriozis tanısında lezyonların gross

olarak görülmesi ve histopatolojik incelemeye firast verdiği için altın standart tanı yöntemi olarak kabul edilse de günümüzde sadece diagnostik yöntemler için kullanımı tercih edilememekte olup çoğunlukla cerrahi müdahale gerektirecek semptomların varlığı durumunda tercih edilmektedir (86).

## **2.4. KLASİFİKASYON**

Hastalıkların tanısında kullanılan her hasta için uygulanabilir, iyi organize edilmiş bir sınıflama ve evreleme sistemi hekimler arasındaki iletişimi kolaylaştırır ve standardize edilmiş bir tedavi rejimi uygulanmasını kolaylaştırır. Endometriozis için altın standart sayılabilen bir evreleme sisteminin olmayışı tedavi yaklaşımlarında problemlere sebep olabilmektedir. Sampson ilk olarak 1921’de endometriozis sınıflamasını ovaryan kanamalı kistler ve onlarla ilişkili adezyonları tanımlanarak yapmıştır. Ovaryan hematomları 4 subgruba ayırmıştır: foliküler, korpus luteum, stromal kistler, endometrial kistler. Günümüzde hala optimal bir klasifikasyon sistemi olmayı, güncel klasifikasyon sistemlerinin geçerlilikleri tartışmalıdır. Endometriozisin klinik semptomları değişken olup hastalığın şiddeti ile semptomların şiddeti arasındaki korelasyon zayıftır. Şimdiye kadar geçerli bir klasifikasyon ve evreleme sistemi geliştirmek için birçok çalışma yapılmıştır. İdeal bir sınıflama sistemi hastalığın kapsamını açıklayabilmeli, ağrı ve infertilite semptomları öngörebilmeli, hastaya anlayabileceği bir açıklama sağlayabilmeli ve hastalığın anatomik özellikleri açıklayabilmelidir. Günümüzde en sık ve güncel olarak endometriozis sınıflaması ve evrelemesinde kullanılan 3 sistem mevcuttur. Amerikan Üreme Tıbbı Derneği’nin yenilenmiş sistemi rASRM, Endometriozis Fertilite İndeksi (EFI) ve ENZIAN sınıflanma sistemidir.

### **2.4.1. Amerikan Üreme Tıbbı Klasifikasyon Sistemi**

Amerikan Fertilite Cemiyeti 1979’da kendi tasarladıkları AFS skorunu oluşturdular. Endometriosisi evrelemek için kümülatif bir skorelama sistemi geliştirdiler. Skorelama sisteminde overlerde, peritonda ve fallop tüplerindeki endometriotik lezyonlar ve bu lezyonların sebep olduğu yapışıkları değerlendirilerek yapılyordu. Bu sisteme göre dört evre belirlendi: I (1-5 puan, minimal), II (6-15 puan, orta dereceli), III (16-30 puan, şiddetli) ve IV (31-54 puan, ileri evre). Fakat bu

sınıflama sisteminin en büyük eksisi hastalığın evresi ile ağrı ve infertilite semptomlarının şiddeti arasındaki korelasyonu kurmak konusundaki zayıflığıdır. 1985 yılında AFS yenilenmiştir. Evreleri minimal (1-5 puan), hafif (6-15 puan), orta şiddetli (16-40 puan) ve şiddetli (>40 puan) olarak yeniden belirlenmiştir. Tubal endometriozis sınıflandırmadan çıkarılmıştır ve endometriozis lezyonları yüzeysel ve derin olmak üzere ayrılmıştır. Derin ovarian endometrioziste lezyon boyutu >3 cm olması durumunda 20 puan sayılmaktadır ve derin ovaryan yapışıklıklar, tubal blokaj durumunda skora 16 puan eklenir. Ek olarak, tek başına cul-de-sac obliterasyonunda 40 puan verilir ve şiddetli hastalık olarak sınıflandırılır. 1996'da skorlama sisteminin adı revize Amerikan Üreme Tıbbı Skorlaması (rASRM) olarak güncellenmiştir.

rASRM'nin en büyük avantajı uzun yıllardır global olarak kabul gören ve kullanılan bir sistem olmasıdır. Ek olarak hekimlerin endometriozisin evresini hastalara basit olarak açıklamasına olanak verir; ancak birkaç dezavantajı mevcuttur. İlk olarak vizuel olarak yapılan tanı ile karşılaştırıldığında histolojik tanıda endometriozis evresi sıklıkla değişmiştir. İkinci olarak rASRM'nin tekrarlanabilirliği zayıftır. Üçüncü olarak ağrı ve infertilite şiddeti ile rASRM'de belirlenen evre arasında zayıf bir korelasyon mevcuttur.

Dördüncü olarak rASRM, uterosakral ligaman, mesane, vajina ve bağırsak gibi farklı anatomik alanlarda bulunabilen derin infiltratif endometriozis (DIE) sınıflamada değerlendirilmemektedir. Bu sebeple retroperitoneal alanlarında dahil olduğu derin infiltratif endometriozis (DIE) için ENZIAN Sınıflama sistemi geliştirilmiştir.



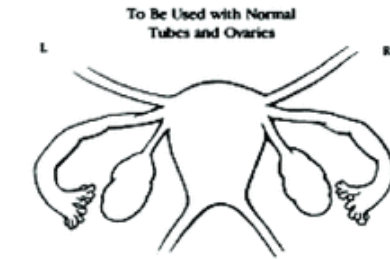
AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE  
REVISED CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS

Patient's Name \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_  
Stage I (Minimal) - 1-5 Laparoscopy \_\_\_\_\_ Laparotomy \_\_\_\_\_ Photography \_\_\_\_\_  
Stage II (Mild) - 6-15 Recommended Treatment \_\_\_\_\_  
Stage III (Moderate) - 16-40 Prognosis \_\_\_\_\_  
Stage IV (Severe) - >40  
Total \_\_\_\_\_

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

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

Additional Endometriosis: \_\_\_\_\_  
Associated Pathology: \_\_\_\_\_



Şekil 10. Amerikan Üreme Tıbbı Derneği Rezive Endometriozis Klasifikasyon Sistemi (87)

#### 2.4.2. ENZIAN Klasifikasyonu

ENZIAN Sınıflaması 2005'te Avusturya'da tanımlanmıştır. ENZIAN skorlaması, rASRM gibi cerrahi yapılan bir değerlendirmedir. ENZIAN Skorlamasının geliştirilmesinin amacı DIE (Derin İnfiltratif Endometriozis) için rASRM'deki eksik kalan noktaları tamamlamaktır. 2010 ve 2011 yıllarında ENZIAN



Skorlaması iki kez yenilenmiştir. Retroperitoneal alan 3 ayrı kompartmana ayrılarak değerlendirilir. Uterusun posteriorund rektovajinal septumu ve vajinayı içeren kompartman A'yı, uterosakral ligaman ve pelvik duvarlar kompartman B'yi oluşturur. Kompartman C de rektum ve sigmoid kolonu kapasayan kısımdır. <1cm invazyon derinliği olan lezyonlar sınıf 1, 1-3 cm arası invazyon derinliği olan lezyonlar sınıf 2, >3 cm invazyon derinliği olan lezyonlar sınıf 3 olarak kabul edilir. 'E' harfi endometrial lezyonun varlığını ifade eder. 'E' harfini takip eden sayı lezyonun büyüklüğünü temsil eder. Küçük karakterle yazılan harf ise kompartmanı belirtir. Kompartmanın iki kez yazılması lezyonun bilateral olduğunu belirtir. Endometriotik lezyonların pelvik kaviteye ve uzak organlara olan invazyonu da belirtilir: 'FA', adenomiyozisi, 'FB' mesane invazyonunu, "FU" üreter invazyonunu, "FI" intestinal invazyonu "FO"ise diğer lokalizasyonları belirtmek için kullanılır.

ENZIAN Klasifikasyonun en büyük avantajı retroperitoneal alandaki tutulum hakkında detaylı bir tanımlama sağlar. ENZIAN Klasifikasyonu cerrahi öncesi görüntüleme yöntemlerinin yardımı ile yapılır ve cerrahi planın yapılmasına katkı sağlar. ENZIAN Klasifikasyon sistemi yenilendikten sonra hastalığın yaygınlığı ve derinliği değerlendirilerek semptom şiddeti ile korelasyon kurulabilmektedir. Fakat en büyük dezavantajı uluslararası bir yaygınlık kazanamamış olmasıdır. Almanca konuşan ülkelerde daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Anatomik bilgilere hâkim olmayı gerektirdiği için hastalar tarafından anlaşılması zordur. ENZIAN Klasifikasyonu görüntüleme yöntemlerindeki bulgular baz alınarak yapılır; ancak görüntüleme yöntemlerinin endometriozis odaklarının belirlenmesindeki sensitivite ve spesifite oranları yüksek değildir.

| Compartment<br>Grade | A<br>RECTOVAGINAL SEPTUM<br>VAGINA | B<br>SACROUTERINE LIG.<br>PELVIC WALL | C<br>BOWEL |    |
|----------------------|------------------------------------|---------------------------------------|------------|----|
| Grade 1<br>< 1 cm    |                                    |                                       |            | FA |
| Grade 2<br>1-3 cm    |                                    |                                       |            | FB |
| Grade 3<br>> 3 cm    |                                    |                                       |            | FU |
|                      |                                    |                                       |            | FI |
|                      |                                    |                                       |            | FO |

Şekil 11. ENZIAN Klasifikasyonu (88)

#### 2.4.3. Endometriozis Fertilite İndeksi (EFI)

EFI (Endometriozis Fertilite İndeksi) sistemini geliştirmenin amacı in vitro fertilizasyon (IVF) ile gebelik istemeyen, endometriozis tanısı olan kadınlardaki gebelik oranlarının hesaplanmasıdır. 2010 yılında, Adamson ve Pasta, 579 cerrahi olarak endometriozis tanısı konulan kadınlardan elde edilen verilerle EFI'yi oluşturmuşlardır. EFI geliştirildikten sonra 222 hastanın daha verileri eklenmiştir. EFI sistemi yaş, infertilite süresi, önceki gebelik öyküsünü faktörlere dahil eder. Sağlıklı bir gebelik için doğru fonksiyon gösteren bir fallop tüpü, fimbria ve over gereklidir. Fonksiyonel skoru belirleyen embriyonun uterusu implantasyonu, uterusun embriyoya erken gebelik döneminde uygun bir ortam sağlaması ve fimbriaların ovumu yakalayabilmesidir. Fonksiyonel skor 0 ile 4 arasında belirlenir. 0 fonksiyonun tamamen izlenmediği duruma karşılık gelir. 1 puan ileri derecede fonksiyon kaybını, 2 puan orta dereceli fonksiyon kaybını, 3 puan hafif fonksiyon kaybını, 4 puanda normal fonksiyonu belirtir. Sadece fonksiyonel skor değil, diğer cerrahi faktörlerinde dikkate alındığı rASRM gibi sistemlerin de puanı eklenerek total skor belirlenir. 0'dan 10'a kadar bir total skor belirlenir. 0puan en kötü prognozu, 10 puan en iyi prognozu ifade eder.

EFI sistemi gebelik oranlarının tahmininde rASRM ile kıyaslandığında daha yüksek doğruluk oranına sahiptir. Benzer şekilde IVF'in sonuçlarının öngörülmesinde de doğruluk oranı yüksektir. EFI sisteminin dezavantajlarının başında ağrı semptomu ile korelasyonun olmaması gelir. İkinci olarak skorelama sisteminde subjektif yorumlamaların varlığı ve cerrahi tecrübeye bağlı oluşan farklılıklar olması gelir. EFI, rASRM ve ENZIAN ile karşılaştırıldığında daha kompleks bir hesaplama ve farklı kategoriler içermektedir (89).

## ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI) SURGERY FORM

### LEAST FUNCTION (LF) SCORE AT CONCLUSION OF SURGERY

| Score | Description             | Left | Right |
|-------|-------------------------|------|-------|
| 4 =   | Normal                  |      |       |
| 3 =   | Mild Dysfunction        |      |       |
| 2 =   | Moderate Dysfunction    |      |       |
| 1 =   | Severe Dysfunction      |      |       |
| 0 =   | Absent or Nonfunctional |      |       |

|                |  |  |
|----------------|--|--|
| Fallopian Tube |  |  |
| Fimbria        |  |  |
| Ovary          |  |  |

To calculate the LF score, add together the lowest score for the left side and the lowest score for the right side. If an ovary is absent on one side, the LF score is obtained by doubling the lowest score on the side with the ovary.

|              |      |   |       |   |          |
|--------------|------|---|-------|---|----------|
| Lowest Score |      | + |       | = |          |
|              | Left |   | Right |   | LF Score |

### ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI)

| Historical Factors                                       |                                            |          | Surgical Factors                                                                                                                                                                                    |                                           |        |  |   |  |   |  |            |  |          |  |           |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------|--|---|--|---|--|------------|--|----------|--|-----------|
| Factor                                                   | Description                                | Points   | Factor                                                                                                                                                                                              | Description                               | Points |  |   |  |   |  |            |  |          |  |           |
| Age                                                      | If age is ≤ 35 years                       | 2        | LF Score                                                                                                                                                                                            | If LF Score = 7 to 8 (high score)         | 3      |  |   |  |   |  |            |  |          |  |           |
|                                                          | If age is 36 to 39 years                   | 1        |                                                                                                                                                                                                     | If LF Score = 4 to 6 (moderate score)     | 2      |  |   |  |   |  |            |  |          |  |           |
|                                                          | If age is ≥ 40 years                       | 0        |                                                                                                                                                                                                     | If LF Score = 1 to 3 (low score)          | 0      |  |   |  |   |  |            |  |          |  |           |
|                                                          |                                            |          |                                                                                                                                                                                                     |                                           |        |  |   |  |   |  |            |  |          |  |           |
| Years Infertile                                          | If years infertile is ≤ 3                  | 2        | AFS Endometriosis Score                                                                                                                                                                             | If AFS Endometriosis Lesion Score is < 16 | 1      |  |   |  |   |  |            |  |          |  |           |
|                                                          | If years infertile is > 3                  | 0        |                                                                                                                                                                                                     | If AFS Endometriosis Lesion Score is ≥ 16 | 0      |  |   |  |   |  |            |  |          |  |           |
| Prior Pregnancy                                          | If there is a history of a prior pregnancy | 1        | AFS Total Score                                                                                                                                                                                     | If AFS total score is < 71                | 1      |  |   |  |   |  |            |  |          |  |           |
|                                                          | If there is no history of prior pregnancy  | 0        |                                                                                                                                                                                                     | If AFS total score is ≥ 71                | 0      |  |   |  |   |  |            |  |          |  |           |
| Total Historical Factors                                 |                                            |          | Total Surgical Factors                                                                                                                                                                              |                                           |        |  |   |  |   |  |            |  |          |  |           |
| EFI = TOTAL HISTORICAL FACTORS + TOTAL SURGICAL FACTORS: |                                            |          | <table border="1"> <tbody> <tr> <td></td> <td>+</td> <td></td> <td>=</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Historical</td> <td></td> <td>Surgical</td> <td></td> <td>EFI Score</td> </tr> </tbody> </table> |                                           |        |  | + |  | = |  | Historical |  | Surgical |  | EFI Score |
|                                                          | +                                          |          | =                                                                                                                                                                                                   |                                           |        |  |   |  |   |  |            |  |          |  |           |
| Historical                                               |                                            | Surgical |                                                                                                                                                                                                     | EFI Score                                 |        |  |   |  |   |  |            |  |          |  |           |

Şekil 12. Endometriozis Fertilité İndeksi (EFI) (90)

## 2.5. TEDAVİ

Endometriozis hormon bağımlı bir hastalıktır. Tedavi seçenekleri medikal tedavi ya da cerrahi tedavidir. Medikal tedavideki amaç menstrual siklusu baskılayarak

ektopik endometrial implantların da baskılanarak büyümesine engel olmak ve semptomları azaltmaktır. Cerrahi yaklaşımda ektopik odakları mümkün olan en fazla şekilde azaltmak ve bunu yaparken anatomik bütünlüğü koruyarak bozulan fertiliteye katkı sağlamak, adezyonların ve rekürrensini, ağrı semptomlarının azalmasını sağlamaktır.

### **2.5.1. Medikal Tedavi**

Medikal tedavide seçenekleri kombine oral kontraseptifler, progestojenler, androjenik ajanlar, gonadotropin releasing hormon (GnRH) agonistleri oluşturur. Etki mekanizmaları ovaryan aktivitenin baskılanmasını ve endometrial implantlarda atrofiyi sağlayarak gerçekleştirirler. Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda medikal tedavide kullanılan tüm ajanlarda ağrı semptomundaki iyileşme benzer oranlarda izlenmiştir. Tedavi seçeneğine karar verirken yan etkileri en belirleyici faktördür.

Kombine oral kontraseptif tedavi kullanılırken kontraendikasyonlar açısından seçilmiş hasta grubunu belirlemek önemlidir. 35 yaş üzeri, tromboembolik hastalık öyküsü olan ve sigara kullanan hastalarda kontraendikedir. Progesteron tedavisinde kullanılanlar medroksiprogesteron asetat (MPA), levonogestrel içeren intrauterin alet, noretindron asetat, linesterol ve gestrinon'dur. Progesteronlar ektopik endometrial odaklarda atrofiye neden olurlar; ancak düzensiz menstrual kanama, kilo alımı, mod değişiklikleri ve libido düşüklüğüne sebep olabilirler. Danazol, endometriozis tedavisinde kullanılan androjenik ajandır. Ciltte ve seste değişikliklere sebep olup kilo alımı yapabilmektedir. Günümüzde sık tercih edilen bir ajan değildir. GnRH agonistleri vücuttaki östrojen seviyesini dramatik olarak düşürüp menopozda da izlenen kemik yoğunluğunda azalama, sıcak basması ve vajinal kuruluk gibi hayat kalitesine etki eden yan etkilere sebep olabilmektedir. Etkisi geri dönüşümlüdür. 'Add back' tedavisi olarak düşük doz östrojenin tedaviye eklenmesi gerekebilir (91).

Yapılan çalışmalarda endometriozis cerrahisi ile medikal tedavinin birlikte kullanıldığı durumlarda sadece cerrahi tedavi uygulanan hasta grubuna göre semptomların değişiminde belirgin bir farklılık saptanmamıştır. Cerrahi öncesi medikal tedavi kullanımının EFI skorunda anlamlı sayılabilecek bir iyileşme yaratabileceği saptanmıştır. Bu sonuçlar dikkate alındığında medikal tedavinin cerrahi

tedavi ile kullanımında mutlaka potansiyel yan etkiler ve fayda oranı göz önüne alınarak karar verilmelidir (92).

### 2.5.2. Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi endometriozis tanısı olan hastalarda tanı ile görülebilen tüm odakları ortadan kaldırmak, bozulan pelvik anatomiye normale yakın bir plana getirmek ve rekürrensi geciktirmek amacı ile kullanılır. Medikal tedavi ile cerrahi tedavinin ağrı semptomu üzerindeki etkileri benzerdir; ancak infertilite şikâyeti olan hastalarda fertilitenin sağlanmasında cerrahi tedavi medikal tedaviye üstündür (93).

Son yıllarda endometriozisin laparoskopik girişimler ile tedavi edilme sıklığı artmıştır. Önceki yıllarda var olan cerrahi rezeksiyonun laparotomik teknikle daha iyi yapıldığına dair görüş laparoskopik cerrahide kullanılan elektrocerrahi yöntemlerinin de sık kullanılması ile değişmiştir (94).

Laparoskopik ve laparotomik yöntemlerinin endometriozisin sebep olduğu kronik pelvik ağrı ve infertilite semptomlarını düzeltmede benzer başarı oranları gösterdiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Fakat laparotomik cerrahi tedavi sonrasında laparoskopik girişime kıyasla daha yüksek gebelik oranları ve daha az disparoni şikâyeti olduğunu gösteren yeni çalışmalar da mevcuttur (95).

Endometrioma en sık görülen endometriozis tipi olup optimal bir tedavi yöntemi henüz belirlenmemiş olsa da özellikle fertilete isteği olan hastalarda konservatif laparoskopik kistektomi en çok tercih edilen yöntemdir (96). Presakral nörektomi orta hatta ağrısı olan hastalar için tercih edilen bir tedavi yöntemi olabilir; ancak laparoskopik uterosakral sinir ablasyonu endometriozise bağlı dismenoresi olan hastaların tedavisinde efektif olamamaktadır (97). Endometrioze bağlı dismenoresi olan ve jinekolojik patolojisi olmadan primer dismeoresi olan hastalarda presakal nörektomi sonrasında ağrı rekürrens sürelerinin karşılaştırıldığı çalışmada operasyon sonrası 12 ay içerisinde endometriozisli hastalarda dismenore şikâyetinin geri döndüğü gösterilmiştir. Endometriozis tanısı olmayan grupta dismenore şikâyeti tekrarlamamıştır. Endometrioze medikal tedavi veya cerrahi rezeksiyona alternatif kullanılan yöntemlerim disparoni ve dismenore şikâyetinin tedavisi için efektif yöntemler değildir (98).

Medikal ve cerrahi tedavinin bir arada uygulandığı kombine tedavi yaklaşımlarının faydalı olduğu gösterilese de cerrahi öncesi hormonal tedavinin optimal zamanlaması konusunda görüş birliği yoktur (99).



### **3. GEREÇ VE YÖNTEMLER**

#### **3.1. ETİK KURUL ONAYI**

Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 09.02.2023 tarihinde E-23-1189 karar no'lu onay alındı.

#### **3.2. ÇALIŞMA TÜRÜ**

Prospektif, tek merkezli, vaka kontrol çalışmasıdır.

#### **3.3. ÇALIŞMANIN EVRENİ VE DIŞLAMA KRİTERLERİ**

SBÜ Ankara ve Eğitim Araştırma Hastanesi bünyesinde Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne Haziran 2023 ve Ağustos 2023 tarihleri arasında başvuran reproduktif dönemdeki (18-45 yaş) ultrason görüntülemesi ile endometrioma tanısı koyulan 30 hasta dahil edildi. Bu prospektif çalışmaya SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra başlanmıştır.

Dahil olma kriterleri

- 18-45 yaş arası reproduktif dönemdeki kadınlar (18 ve 45 yaş dahil)
- Ultrason görüntülemesi ile endometrioma tanısı koyulan hastalar
- Son 6 aydır oral kontraseptif, progestajen, GnRH analogu kullanımı olmayan hastalar
- Çalışmayı kabul eden hastalar

Endometriozis tanısında altın standart tanı yöntemi laparoskopik görüntüleme histopatolojik inceleme olarak kabul edilmektedir. Endometrioma tanısı için transvajinal (TVS) ve transabdominal USG (TAS) için sırasıyla %89 – 64 sensitivite, %100 – 89 spesifite, 7.6 – 29.8 pozitif olasılık oranı ((+) LR), 0.1 – 0.4 negatif olasılık oranı ((-) LR) bildirilmiştir. Biz de çalışmamızda bu görüntüleme yöntemleri ile endometrioma tanısı alan ve bu tanı sebebi ile ilaç kullanım öyküsü olmayan 30 hastamızı çalışma grubuna dahil ettik. Aynı yerel toplumdan rutin kontrolleri için polikliniğe başvuran, ek şikayetleri mevcut olmayan ve ultrason görüntülemesi ile

tanımlanabilen jinekolojik patolojisi olmayan 32 sağlıklı gönüllüyü kontrol grubumuza dahil ettik.

Çalışmadan dışlanma kriterleri,

- Hastanın çalışmadan ayrılmak istemesi
- 18 yaşından küçük veya 45 yaşından büyük hastalar
- Son 6 ay içerisinde herhangi bir sebep ile oral kontraseptif, progestajen, GnRH analogu kullanım öyküsü olan hastalar
- Son bir yıl içerisinde endometrioma tanısı ile tedavi amaçlı over cerrahi geçiren hastalar
- Ultrason ile tanı koyulabilen endometrioma dışında jinekolojik patolojisi olan hastalar

18-45 yaş aralığı dışında kalan hastalar, daha önce herhangi bir sebeple ile oral kombine oral kontraseptif, oral progestajen, GnRH analogu, aromataz inhibitörleri kullanan hastalar çalışma grubuna dahil edilememiştir. 18-45 yaş aralığı dışında kalan, menstrual düzensizlik şikâyeti olan, görüntüleme yöntemleri ile tanımlanabilen jinekolojik patolojisi olan hastalar kontrol grubuna dahil edilememiştir.

### **3.4. VERİLERİN TOPLANMASI**

Dismenore, disparoni, subfertilite şikayetleri ile kliniğimize başvuran reproduktif (18-45 yaş) dönemdeki hastalarda yapılan ultrason görüntülemesinde endometrioma tanısı koyulan, son 6 aydır hormonal tedavi almayan, son bir yıldır geçirilmiş jinekolojik cerrahi öyküsü olmayan ve tanımlanabilen ek jinekolojik patolojisi olmayan hastalar aydınlatılmış onam formları imzalatılarak çalışma grubuna dahil edildi. Daha sonra reproduktif (18-45 yaş) dönemdeki jinekolojik patolojisi olmayan, düzenli menstrüel siklusları olan benign sebeplerle kontrole gelen hastalardan aydınlatılmış onam formları imzalatılarak kontrol grubu oluşturuldu.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaşları, gravida ve pariteleri, vücut kitle indeksleri, sistemik hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, operasyon öyküleri, ilaç allerjileri gibi demografik özellikleri ve hastalık geçmişlerine ait veri toplama formuna kaydedildi. Menstruasyon bitimi bakılan CCN-1, Hemogram, CRP, CA125, CA19-9 düzeyleri; erken foliküler fazda bakılan FSH, E2, AMH düzeyleri, antral folikül



sayıları, ultrason bulguları ve VAS (Visual Ağrı Skoru) puanları veri toplama formuna kaydedilmiştir.

### 3.5. KAN DEĞERİ ÖLÇÜMLERİ

FSH, serum düzeyleri Roche Hitachi Cobas 8000 (Roche Diagnostic, Indianapolis, IN, U.S.A.) cihazı ile elektrokemilüminesans immunoassay yöntemiyle sandviç prensibi ile gerçekleştirildi. Ölçülebilen FSH düzeyi 0.3-200 mIU/mL değerleri arasındadır.

Estradiol serum düzeyleri Roche Hitachi Cobas 8000 (Roche Diagnostic, Indianapolis, IN, U.S.A.) cihazı kullanılarak elektrokemilüminesans immunoassay yöntemiyle yarışma prensibi ile gerçekleştirildi. E<sub>2</sub> değerleri 5-3000 pg/mL arasındadır. 1/10 dilüsyon ile ölçüm sınırının üzerindeki değerler 30000 pg/ml olarak rapor edilir.

AMH serum düzeyleri ölçümleri erken foliküler fazda yapılmıştır. Numuneler santrifüj işleminden sonra çalışma gününe kadar sekonder tüpe alınıp -80 derecede saklanmaktadır. Numuneler çalışma öncesinde -80 °C derin dondurucudan çıkartılmış, oda sıcaklığına gelince santrifüj edilmiştir. AMH düzeyleri Calbiotech AMH ELISA kiti (lot: AMH6726) ile ölçüldü. EtiMax 3000 (DiaSorin, Saluggia, Italy) cihazı kullanılarak ELISA yöntemiyle ölçüm yapıldı. Ölçülebilir en düşük AMH değeri 0,01 ng/ml olarak tespit edilmiştir.

Hemogram tam kan numuneleri elektriksel impedans tekniği ile çalışılmaktadır. Standart antikoagülan vakumlu tüpler K2EDTA içeriğine sahip mor kapaklı tüplerde çalışılmıştır. Pıhtı oluşumunu engellemek için 8-10 defa alt üst edilmiştir. WBC 4-10.5 10<sup>9</sup>/L, hemoglobin için 12.5-16.0 g/dL değerleri referans aralıkları olarak kabul edilmiştir.

CRP serum düzeyleri Roche Hitachi Cobas 8000 (Roche Diagnostic, Indianapolis, IN, U.S.A.) cihazı ile immüntürbidimetri yöntemiyle çalışıldı. Numunelerin tekrar çalışma fonksiyonu aracılığıyla dilüsyonu ½'dir. Dilüsyon sonucu düzeltme faktörü 2 ile çarpılır. Ölçülebilen CRP düzeyi 0.6-350 mg/L değerleri arasındadır.

CA125 serum düzeyleri Roche Hitachi Cobas 8000 (Roche Diagnostic, Indianapolis, IN, U.S.A.) cihazı ile elektrokemilüminesans immunoassay yöntemiyle sandviç prensibi ile gerçekleştirildi. Ölçülebilen CA125 düzeyi 0.6-5000 U/mL değerleri arasındadır.

CA19-9 serum düzeyleri Roche Hitachi Cobas 8000 (Roche Diagnostic, Indianapolis, IN, U.S.A.) cihazı ile elektrokemilüminesans immunoassay yöntemiyle sandviç prensibi ile gerçekleştirildi. Ölçülebilen CA19-9 düzeyi 2-1000 U/mL değerleri arasındadır.

CCN-1 serum düzeyleri ölçümleri menstrual kanama bitimi sonrası yapılmıştır. CCN-1 protein molekülü sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü. Kantitatif olarak jel içeren sarı kapaklı tüp kullanıldı. Hasta ve kontrol grubu numuneleri 1000 g'de 20 dakika santrifüj edildi. Hazırlanan numuneler, çalışma zamanına kadar -20°C'de saklandı. Stok standartı, reaktifler TMB solüsyonu ve yıkama solüsyonu kendi dilüenti ile dilüe edildi. Absorbans-konsantrasyon grafiği stok standart solüsyonu ile oluşturuldu. Örnekler çalışma zamanı çözdürülerek fosfat destekli solüsyon ile 50 kat dilüe edildi ve ortam pH'ı 7-7.2 aralığına getirildi. Reaktif olarak Reaktif-A, Reaktif B ve TMB solüsyonu kullanıldı. Reaksiyon Stop solüsyonu ile durdurulmuş ve 450 nm'de spektrofotometrik ölçüldü. Ölçüm Shimadzu UV-1700 (Shimadzu Corporation, Tokyo, Japan) cihazı ile gerçekleştirildi.

### **3.6. ULTRASON GÖRÜNTÜLEMESİ VE ANTRAL FOLİKÜL SAYIMI**

Ultrason görüntülemesi ve antral folikül sayımı Sağlık Bakanlığı Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğindeki Mindray DC-70 X Insight ultrason cihazı kullanılarak yapılmıştır. Cinsel aktivitesi başlamamış kadınlarda transabdominal ultrason görüntülemesi 3,5 Hz dışbükey dizili prob kullanılarak yapılmıştır. Cinsel aktif hastalarda transvajinal ultrason görüntülemesi yapılmıştır. Çalışma grubuna dahil edilen hastaların endometrioma odaklarının lokalizasyonu ve büyüklüğü detaylı bir şekilde belirtilmiştir. Hem çalışma hem de kontrol grubundaki hastalarda 2-8 mm boyutlarındaki foliküller antral folikül kabul edilerek sayıma dahil edilmiştir.

### 3.7. VİSUEL AĞRI SKORLAMASI

Visuel Ağrı skorlaması, bireyin veya hasta grubunun ağrı düzeyini değerlendirmek için görsel araçlar veya ölçekler kullanarak yapılan bir yöntemdir. Genellikle renkli veya numaralı bir ölçek üzerinden, bireyler ağrı şiddetini 1 ile 10 arasında bir skala ile değerlendirirler. Bu skorlama, kişinin kendi görsel deneyimleri üzerinden ağrı şiddetini ifade etmesine dayanır. 1 ile 10 arasındaki puanlar, ağrı şiddetini belirlemek ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için kullanılan etkili bir ölçüdür. Bu yöntem, ağrı yönetimi ve tedavisi süreçlerinde değerli bir araç olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızda bu skalayı kullanarak polikliniğe başvuran ve hastalara kronik pelvik ağrı tanımlanarak bu ağrıyı skorlamaları istenmiş ve 1 ile 10 arasında puanlama yapılmıştır.

### 3.8. İSTATİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi Python programlama dili ve bu dil için geliştirilen ilgili istatistiksel analiz paketleriyle yapılmıştır.

Nümerik değişkenlerin betimsel istatistikleri ve dağılımları medyan, minimum ve maksimum değerleri ile analiz edilmiş olup, iki seviyeli kategorik değişkenler arasındaki nümerik değişken bakımından istatistiksel farklar Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır.

Kategorik değişkenler arasındaki bağımlılık ve ilişki düzeylerinin analizi için ise ki-kare testi uygulanmamıştır. Tüm istatistiksel testlerdeki anlamlılıklar, p-değeri 0.05 değerine göre yorumlanmış, bu değerden küçük değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Hastalığı sınıflandırmak için ise lojistik regresyon ve karar ağacı algoritmaları ile sınıflandırma modelleri geliştirilmiştir. CCN-1 indikatörü için kesim noktası karar ağacı algoritması ve ROC analizi ile bulunmuştur. %95 güçte, alfa hatası 0,05 ve etki büyüklüğü 0,69 olacak şekilde G\*Power-3.0.10 programı kullanılarak yapılan analizde toplam 30 hastanın çalışmaya dahil edilmesinin uygun olacağı görülmüştür.

## 4. BULGULAR

### 4.1. İSTATİSTİKSEL BULGULAR

#### 4.1.1. Betimsel İstatistikler ve Gruplar Arası Farkların Analizi

Çalışmaya SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesine Haziran 2023 ve Ağustos 2023 tarihleri arasında başvurmuş 30 (%48) endometrioma ve 32 (%52) kontrol hastası olmak üzere toplam 62 hasta dahil edilmiştir. Çalışma grubuna dahil edilen endometrioma hastalarının evrelendirmesi rASRM evreleme sitemine göre yapılmıştır. Endometrioma tanısı olan hastalardaki CCN-1 seviyesi bakılarak kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve bakılan diğer parametreler ile arasındaki ilişkiler değerlendirilmiştir. Endometrioma hastaların 20'si (%67) 1. evre, 7'si (%23) 2. evre ve 3'ü (%10) 3. Evre hastalardır.

**Tablo 1.** Demografik Değişkenlerde Betimsel İstatistikler ve Gruplar Arası İstatistiksel Farklar

| Demografik Değişkenler                | Endometrioma grubu<br>(n = 30) | Kontrol grubu<br>(n = 32) | p    |
|---------------------------------------|--------------------------------|---------------------------|------|
| Yaş <sup>a</sup>                      | 30 (21 – 39)                   | 28 (23 – 44)              | 0.13 |
| Kilo (kg) <sup>a</sup>                | 65 (45 – 85)                   | 62 (48- 75)               | 0.57 |
| Boy (cm) <sup>a</sup>                 | 163 (159 – 169)                | 165 (155- 197)            | 0.52 |
| VKİ (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup> | 24.22 (16.90 – 33.20)          | 22.70 (19.10 – 26.35)     | 0.15 |
| Sigara İçen <sup>b</sup>              | 7 (%24)                        | 15 (%47)                  | 0.11 |

<sup>a</sup> Değerlerin medyanı + (min-max) (p değeri Mann-Whitney U testi ile hesaplanmıştır).

<sup>b</sup> Hasta sayısı ve yüzdesi (p değeri ki-kare testi ile hesaplanmıştır).

Yaş, kilo(kg), boy(cm), VKİ (kg/m<sup>2</sup>) değerlerinin medyanı±(min-max) Mann-Whitney U testi ile hesaplanmıştır. Hasta sayısı, yüzdesi ve p değeri ki-kare testi ile hesaplanmıştır. Çalışma grubunda median yaş 30±5.47 iken minimum yaş 21, maksimum yaş 39'dur. Kontrol grubunda median yaş 28 iken minimum yaş 23, maksimum yaş 44'tür.

Çalışma grubunda median VKİ 24.22 iken kontrol grubunda median VKİ (kg/m<sup>2</sup>) 22.70 olarak hesaplanmıştır. Çalışma grubunda sigara içen hasta sayısı 7 olup oranı %24'tür. Kontrol grununda ise 15 hasta sigara içmekte olup oranı %47'dir.

Endometrioma tanısı olan çalışma grubuna dahil edilen hastalarla ve tanımlanabilen jinekolojik patolojisi olmayan reproduktif dönemdeki kadınlardan oluşan kontrol grupları arasında, demografik değişkenlerin seviyeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklar izlenememiştir.

**Tablo 2.** Klinik Bulgularda Betimsel İstatistikler ve Gruplar Arası İstatistiksel Farklar

| Klinik Değişkenler          | Endometrioma grubu<br>(n = 30) | Kontrol grubu<br>(n = 32) | p      |
|-----------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------|
| Hemogram(g/dL) <sup>a</sup> | 13.40 (8.00 – 15.10)           | 12.50 (3.74 – 14.40)      | 0.10   |
| WBC(10X9/L) <sup>a</sup>    | 6985 (4050 – 12410)            | 6805 (4770 – 9950)        | 0.27   |
| CRP(mg/dL) <sup>a</sup>     | 0.95 (0.2 – 14.4)              | 1.30 (0.1 – 10.1)         | 0.65   |
| CA19-9(kU/L) <sup>a</sup>   | 15.10 (1.20 – 73.70)           | 7.57 (2.00 – 42.60)       | 0.38   |
| CA125(kU/L) <sup>a</sup>    | 37.55 (9.30 – 218.00)          | 10.30 (4.91 – 22.40)      | 0.00** |
| FSH(IU/L) <sup>a</sup>      | 5.93 (1.61 – 22.60)            | 5.11 (2.35 – 11.70)       | 0.49   |
| E2(ng/L) <sup>a</sup>       | 110.25 (28.30 – 450.00)        | 103.50 (14.40 – 233.00)   | 0.58   |
| AMH(ng/mL) <sup>a</sup>     | 1.98 (0.10 – 4.80)             | 1.66 (0.45 – 5.38)        | 0.76   |
| CCN-1(pg/dL) <sup>a</sup>   | 213.24 (125.18 – 441.74)       | 155.38 (110.17 – 343.99)  | 0.00** |

\*\* p < 0.01

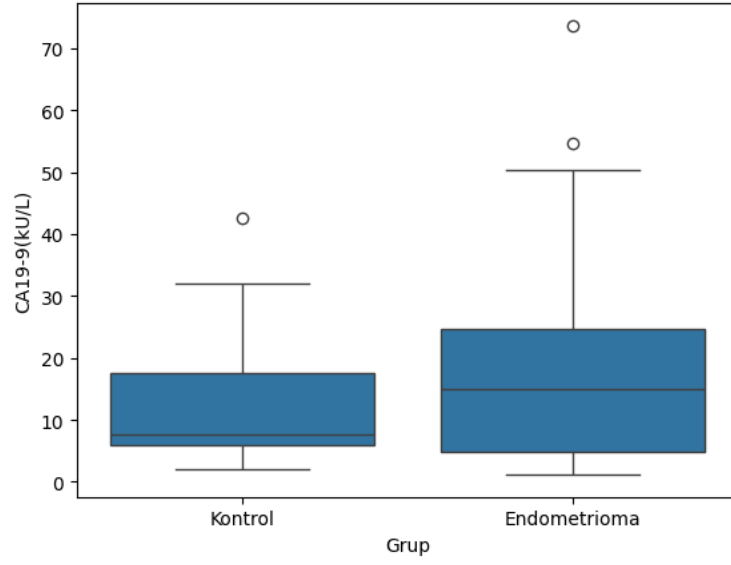
<sup>a</sup> Değerlerin medyan + (min-max) (p değeri Mann-Whitney U testi ile hesaplanmıştır).

Endometrioma grubundaki medyan Hemogram seviyesi 13.40 (8.00 – 15.10) g/dL olup, kontrol grubunda bu seviye 12.50 (3.74 – 14.40) g/dL olarak gözlemlenmiştir. Aradaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı değildir (p = 0.10).

Endometrioma grubundaki ortalama WBC seviyesi 6985.00 (4050 – 12410) 10X9/L olup, kontrol grubunda bu seviye 6805.00 (4770 – 9950) 10X9/L olarak gözlemlenmiştir. Aradaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı değildir (p = 0.27).

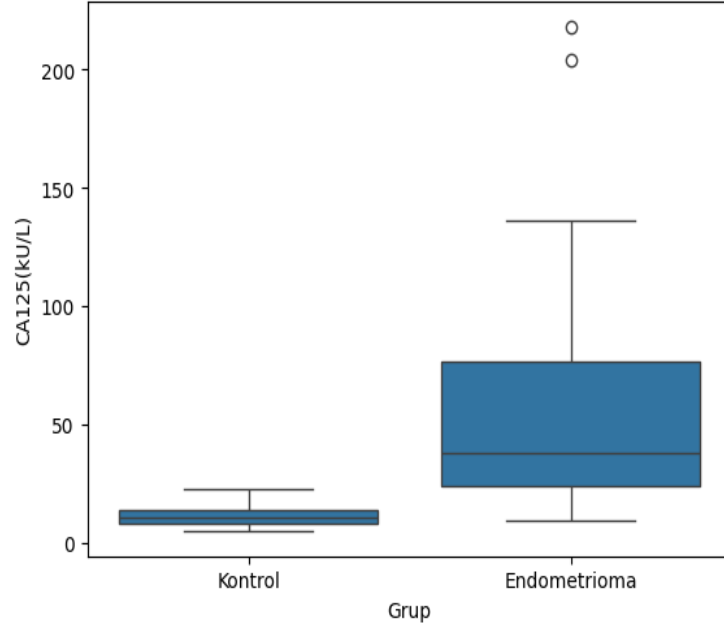
Endometrioma grubundaki ortalama CRP seviyesi 0.95 (0.2 – 14.4) mg/dL olup, kontrol grubunda bu seviye 1.30 (0.1 – 10.1) mg/dL olarak gözlemlenmiştir. Aradaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı değildir (p = 0.65).

Endometrioma grubundaki ortalama CA19-9 seviyesi 15.10 (1.20 – 73.70) kU/L olup, kontrol grubunda bu seviye 7.57 (2.00 – 42.60) kU/L olarak gözlemlenmiştir. Aradaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı değildir (p = 0.38). Gruplara ait CA19-9 seviyeleri dağılımı ise Şekil 13'teki gibidir.



**Şekil 13.** Endometrioma ve Kontrol Gruplarındaki CA19-9 Dağılımları

Endometrioma grubundaki ortalama CA125 seviyesi 37.55 (9.30 – 218.00) kU/L olup, kontrol grubunda bu seviye  $10.30 \pm (4.91 - 22.40)$  kU/L olarak gözlemlenmiştir. Aradaki fark ise istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p = 0.00$ ). Gruplara ait CA125 seviyeleri dağılımı ise Şekil 14’teki gibidir.



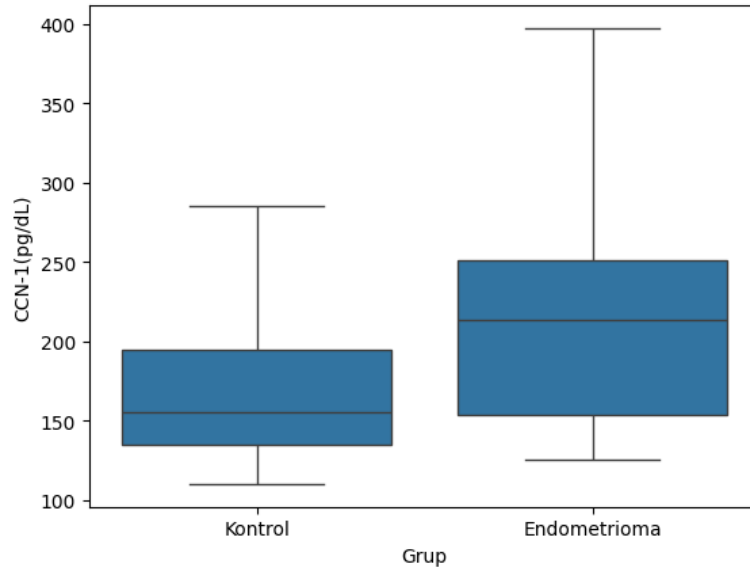
**Şekil 14.** Endometrioma ve Kontrol Gruplarındaki CA125 Dağılımları

Endometrioma grubundaki ortalama FSH seviyesi 5.93 (1.61 – 22.60) IU/L olup, kontrol grubunda bu seviye 5.11 (2.35 – 11.70) IU/L olarak gözlemlenmiştir. Aradaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p = 0.49$ ).

Endometrioma grubundaki ortalama E2 seviyesi 110.25 (28.30 – 450.00) ng/L olup, kontrol grubunda bu seviye 103.50 (14.40 – 233.00) ng/L olarak gözlemlenmiştir. Aradaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p = 0.58$ ).

Endometrioma grubundaki ortalama AMH seviyesi 1.98 (0.10 – 4.80) ng/mL olup, kontrol grubunda bu seviye 1.66 (0.45 – 5.38) ng/mL olarak gözlemlenmiştir. Aradaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p = 0.76$ ).

Endometrioma grubundaki ortalama CCN-1 seviyesi 213.24 (125.18 – 441.74) pg/dL olup, kontrol grubunda bu seviye 155.38 (110.17 – 343.99) pg/dL olarak gözlemlenmiştir. Aradaki fark ise istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p = 0.00$ ). Gruplara ait CCN-1 seviyeleri dağılımı ise Şekil 15’deki gibidir.



**Şekil 15.** Endometrioma ve Kontrol Gruplarındaki CCN-1 Dağılımları

#### 4.1.2. Korelasyon Analizi

Korelasyonlar tüm hastalar ve endometrioma grubu içerisinde analiz edilmiştir. Tüm hastalara ait değişkenler arasındaki korelasyonlar Tablo 3’te verilmiştir.

**Tablo 3.** Tüm Hastalara Ait Değişkenler Arasındaki Korelasyonlar

| Değişken | Yaş     | Kilo   | Boy    | VKİ    | VAS    | AFC    | Hemogram | WBC  | CRP   | CA19-9 | CA125  | FSH    | E2    | AMH   | CCN-1 |
|----------|---------|--------|--------|--------|--------|--------|----------|------|-------|--------|--------|--------|-------|-------|-------|
| Yaş      | -       |        |        |        |        |        |          |      |       |        |        |        |       |       |       |
| Kilo     | 0,11    | -      |        |        |        |        |          |      |       |        |        |        |       |       |       |
| Boy      | 0,06    | 0,35** | -      |        |        |        |          |      |       |        |        |        |       |       |       |
| VKİ      | 0,19    | 0,87** | 0,07   | -      |        |        |          |      |       |        |        |        |       |       |       |
| PAS      | 0,19    | 0,01   | -0,03  | 0,11   | -      |        |          |      |       |        |        |        |       |       |       |
| AFC      | -0,36** | -0,23  | -0     | -0,2   | -0,25  | -      |          |      |       |        |        |        |       |       |       |
| Hemogram | -0,06   | -0,07  | -0,27* | -0,02  | 0,22   | -0,05  | -        |      |       |        |        |        |       |       |       |
| WBC      | -0,08   | -0,12  | -0,23  | -0,05  | 0,12   | 0,02   | 0,14     | -    |       |        |        |        |       |       |       |
| CRP      | 0,05    | 0,34** | -0,08  | 0,36** | -0,07  | --0,11 | -0,02    | 0,06 | -     |        |        |        |       |       |       |
| CA19-9   | 0,14    | 0,01   | 0,01   | -0,04  | 0,13   | -0,12  | 0,02     | 0,02 | 0,01  | -      |        |        |       |       |       |
| CA125    | 0,17    | -0,08  | -0,06  | 0,03   | 0,67** | -0,21  | 0,04     | 0,23 | -0,07 | 0,27*  | -      |        |       |       |       |
| FSH      | 0,07    | 0,16   | -0,03  | 0,14   | 0,07   | -0,22  | -0,1     | -0,1 | 0,15  | -0,09  | 0,01   | -      |       |       |       |
| E2       | -0,06   | -0,3*  | -0,15  | -0,21  | 0,07   | 0,02   | 0,15     | 0,15 | -0,12 | 0,04   | 0,03   | -0,12  | -     |       |       |
| AMH      | -0,28*  | -0,28* | -0,2   | -0,14  | 0,01   | 0,79** | 0,06     | 0,25 | -0,08 | 0      | 0,04   | -0,29* | 0,07  | -     |       |
| CCN-1    | 0,09    | 0,37** | 0,11   | 0,36** | 0,39** | -0,19  | -0,03    | 0    | 0,16  | 0,24   | 0,41** | 0,07   | -0,02 | -0,07 | -     |

\*p<.05, \*\*p<.01.



Tablo 3'teki korelasyon tablosuna göre aşağıdaki korelasyonlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur:

- AFC ile yaş arasında -0.36'lık zayıf düzeyde negatif bir korelasyon izlenmiştir.
- CA125 ile VAS arasında 0.67'lik güçlü düzeyde pozitif bir korelasyon izlenmiştir.
- CA125 ile CA19-9 arasında 0.27'lik zayıf düzeyde pozitif bir korelasyon izlenmiştir.
- AMH ile yaş arasında -0.28'lik zayıf düzeyde negatif bir korelasyon izlenmiştir.
- AMH ile kilo arasında -0.28'lik düşük düzeyde negatif bir korelasyon izlenmiştir.
- AMH ile AFC arasında 0.79'luk güçlü düzeyde pozitif bir korelasyon izlenmiştir.
- CCN-1 ile VAS arasında 0.39'luk düşük düzeyde pozitif bir korelasyon izlenmiştir.
- CCN-1 ile CA125 arasında 0.41'lik orta düzeyde pozitif bir korelasyon izlenmiştir.

Endometrioma grubuna ait değişkenler arasındaki korelasyonlar Tablo 4'te verilmiştir.

**Tablo 4.** Endometrioma Grubuna Ait Değişkenler Arasındaki Korelasyonlar

| Değişken | Yaş   | Kilo   | Boy   | VKİ    | PAS   | AFC    | Hemogram | WBC    | CRP   | CA19-9 | CA125 | FSH   | E2    | AMH  | CCN-1 |
|----------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|----------|--------|-------|--------|-------|-------|-------|------|-------|
| Yaş      | -     |        |       |        |       |        |          |        |       |        |       |       |       |      |       |
| Kilo     | 0,21  | -      |       |        |       |        |          |        |       |        |       |       |       |      |       |
| Boy      | 0,08  | 0,24   | -     |        |       |        |          |        |       |        |       |       |       |      |       |
| VKİ      | 0,21  | 0,98** | 0,08  | -      |       |        |          |        |       |        |       |       |       |      |       |
| PAS      | 0,04  | -0,18  | 0,04  | -0,15  | -     |        |          |        |       |        |       |       |       |      |       |
| AFC      | -0,29 | -0,3   | -0,01 | -0,25  | 0,17  | -      |          |        |       |        |       |       |       |      |       |
| Hemogram | 0,14  | -0,03  | -0,23 | 0      | 0,01  | 0,06   | -        |        |       |        |       |       |       |      |       |
| WBC      | -0,03 | -0,28  | -0,07 | -0,29  | 0,01  | 0      | -0,11    | -      |       |        |       |       |       |      |       |
| CRP      | -0,08 | 0,46*  | -0,03 | 0,47** | -0,13 | -0,16  | 0,01     | -0,06  | -     |        |       |       |       |      |       |
| CA19-9   | -0,03 | 0,15   | 0,15  | 0,12   | 0,1   | 0,01   | -0,16    | -0,13  | 0,15  | -      |       |       |       |      |       |
| CA125    | -0,07 | -0,08  | 0,06  | -0,11  | 0,25  | -0,13  | -0,33    | 0,21   | -0,01 | 0,35   | -     |       |       |      |       |
| FSH      | 0,02  | 0,02   | -0,2  | 0,03   | 0     | -0,16  | 0,04     | -0,42* | -0,16 | -0,17  | 0,03  | -     |       |      |       |
| E2       | -0,05 | -0,24  | -0,21 | -0,18  | 0     | 0,16   | 0,05     | 0,18   | 0,07  | -0,08  | -0,17 | -0,23 | -     |      |       |
| AMH      | -0,28 | -0,3   | -0,09 | -0,24  | 0,14  | 0,92** | 0,09     | 0,17   | -0,08 | 0,06   | -0,1  | -0,26 | 0,2   | -    |       |
| CCN-1    | 0,09  | 0,42*  | 0,13  | 0,43*  | 0,16  | 0,02   | -0,41*   | -0,27  | 0,13  | 0,38*  | 0,32  | 0,01  | -0,13 | 0,04 | -     |

\*p<.05, \*\*p<.01.

Tablo 4'teki korelasyon tablosuna göre aşağıdaki korelasyonlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur:

- VKİ ile CCN-1 arasında 0.43'lük orta düzeyde pozitif bir korelasyon izlenmiştir.
- AFC ile AMH arasında 0.92'lik çok güçlü düzeyde pozitif bir korelasyon izlenmiştir.
- CA19-9 ile CCN-1 arasında 0.38'lik zayıf düzeyde pozitif bir korelasyon izlenmiştir.

#### 4.1.3. Endometrioma Grubunda CCN-1 ile USG İlişkisi

Endometrioma grubunda olan hastalardan elde edilen USG bilgileri ile kistin büyüklüğüne ilişkin iki farklı değişken elde edilmiştir. Bu değişkenler sırasıyla kistin en uzun boyu ve kistin alanı değişkenleridir. Elde edilen yeni değişkenlerin betimsel istatistikleri Tablo 5'de verilmiştir.

**Tablo 5.** USG Ölçümleri Betimsel İstatistikleri

| USG Değişkenleri        | Ortalama | Standart Sapma | Minimum | Ortanca | Maksimum |
|-------------------------|----------|----------------|---------|---------|----------|
| En Uzun Boy (mm)        | 42.73    | 18.16          | 15.00   | 41.00   | 90.00    |
| Alan (mm <sup>2</sup> ) | 1723.18  | 1453.94        | 180.00  | 1312.50 | 6300.00  |

Elde edilen USG değişkenleri ile CCN-1 seviyeleri arasındaki korelasyonlar Tablo 6'daki gibidir.

**Tablo 6.** USG Ölçümleri ile CCN-1 Arasındaki Korelasyonlar

|             | CCN-1 | p    |
|-------------|-------|------|
| En Uzun Boy | 0.11  | 0.57 |
| Alan        | 0.08  | 0.68 |

CCN-1 ile en uzun en boyu arasındaki zayıf düzeyde pozitif korelasyon 0.11 olup, korelasyon katsayısı istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p = 0.57$ ). Aynı şekilde CCN-1 ile kist alanı arasındaki korelasyon 0.08 olup, korelasyon katsayısı istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p = 0.68$ ).

#### 4.1.4. Endometrioma Evreleri ile CCN-1 Arasındaki İlişkiler

Endometrioma olan 30 hasta içerisinde 20'si (%67) 1. evre, 7'si (%23) 2. evre ve 3'ü (%10) 3. evre endometrioma hastalardır. 2. evre ve 3. evre hastalarda istatistiksel analizler için yeterli sıklık olmadığından, bu evreler birleştirilerek 2-3 evre kategorik seviyesi altında analiz edilmiştir. Bu kapsamda 1. evre ve 2-3 evreleri arasındaki CCN-1 ile ilgili betimsel istatistikler ve gruplar arası farklar analizi Tablo 7'de verilmiştir.

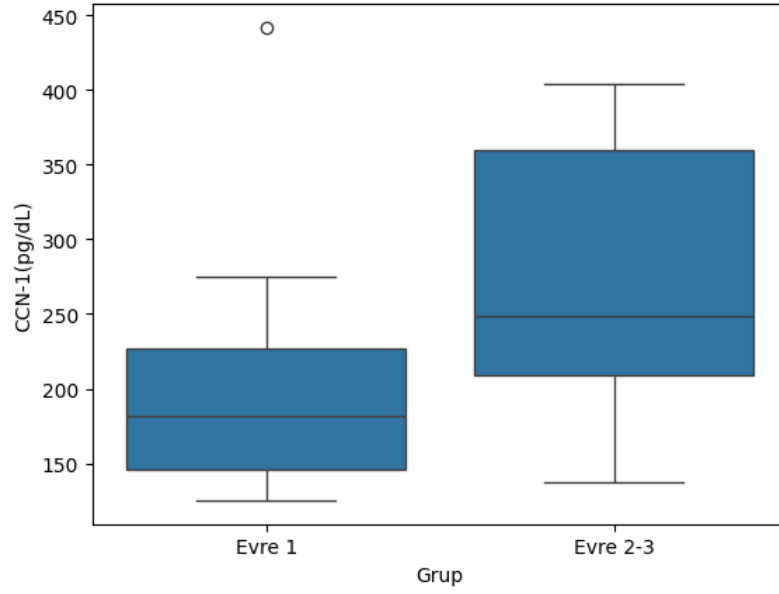
**Tablo 7.** Endometrioma Evreleri Evre 1 ve Evre 2-3 Olan Hastalardaki CCN-1 Seviyelerinin Betimsel İstatistikleri ve Gruplar Arası İstatistiksel Farklar

|                    | 1. Evre Grubu<br>(n = 20)           | 2. ve 3. Evre Grubu<br>(n = 10)     | p     |
|--------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------|
| CCN-1 <sup>a</sup> | 199.60 ± 73.37<br>(125.18 – 441.74) | 271.48 ± 92.68<br>(137.74 – 403.96) | 0.04* |

\* p < 0.05

<sup>a</sup> Değerlerin ortalaması ± SD (p değeri Mann-Whitney U testi ile hesaplanmıştır).

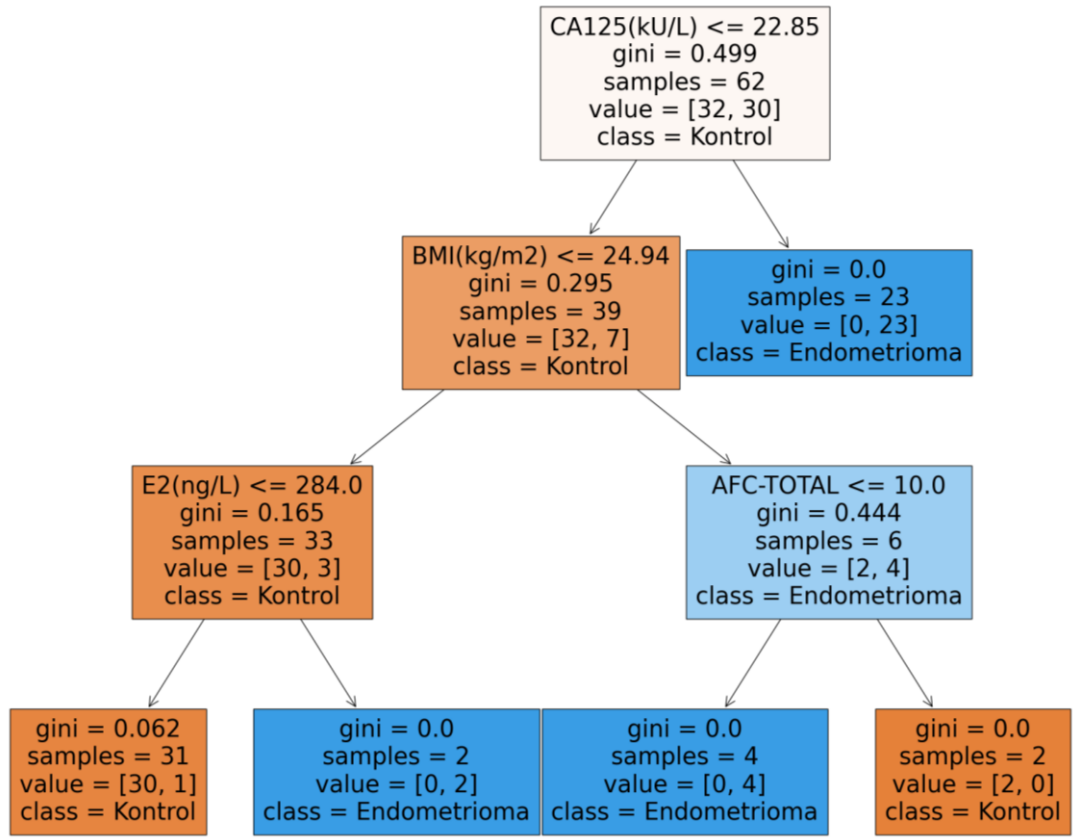
Tablo 7'deki sonuçlara göre, 1. evre endometrioma grubundaki hastaların ortalama CCN-1 seviyeleri 199.60 ± 73.37 pg/dL olup, evre 2-3 grubunda bulunan hastaların ortalama CCN-1 seviyeleri 271.48 ± 92.68 pg/dL ile daha yüksektir. Aradaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı olup (p = 0.04), bu gruplara düşen CCN-1 seviyeleri dağılımları Şekil 16'daki gibidir.



**Şekil 16.** Evre 1 ve Evre 2-3 Gruplarındaki CCN-1 Dağılımları

#### **4.1.5. Endometrioma Hastalığını Açıklayabilecek Değişkenler**

Endometrioma hastalığını açıklayabilecek değişkenleri tespit etmek amacıyla lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Hastalığı açıklayabilecek tüm değişkenleri modele dahil etmeden önce CA125 değişkeninin detaylı analizi yapılmış olup 22.85 kU/L seviyesinin bu değişkeni mükemmel bir ayırıcı yapan bir değer olduğu karar ağacı algoritması ile bulunmuştur. CA125 seviyesi bu seviyeden yüksek olan 23 (%77) endometrioma hastası vardır. Dolayısıyla lojistik regresyon modeli CA125 değişkeninin domine etmemesi için bu değişken olmadan kurulmuştur. Tüm değişkenlerle kurulan lojistik regresyon sonuçları Tablo 8’de verilmiştir. CA125’in de dahil olduğu karar ağacı modelinin görselleştirmesi ise Şekil 17’deki gibidir.



Şekil 17. Karar Ağacı Modeli

Şekil 17'deki karar ağacı sonuçlarının ışığında CA125 değişkeninin mükemmel bir ayırıcı (tahmin edici değişken) olduğu görülebilmektedir. Bu nedenle CA125'in de dahil edildiği tüm potansiyel tahmin edici değişkenlerle kurulan lojistik regresyon modelinde tüm değişkenlerin katsayıları istatistiksel olarak anlamsız olduğu görülmüş olup, modelin çıktısı Tablo 8'de verilmiştir.

**Tablo 8.** Endometrioma ve Kontrol Grubu Hastalarını Açıklayabilecek Tüm Değişkenlerle Kurulan Lojistik Regresyon Modeli Sonuçları

| Tahmin Edici | $\beta$ | %95 Güven Aralığı | p    |
|--------------|---------|-------------------|------|
| YAŞ          | -18.57  | -00.00 – 00.00    | 1.00 |
| KİLO         | 55.23   | -00.00 – 00.00    | 1.00 |
| BOY          | 21.51   | -00.00 – 00.00    | 1.00 |
| VKİ          | -3.43   | -00.00 – 00.00    | 1.00 |
| CRP          | 21.36   | -00.00 – 00.00    | 1.00 |
| AFC          | -128.19 | -00.00 – 00.00    | 1.00 |
| HEMOGRAM     | 24.35   | -00.00 – 00.00    | 1.00 |
| WBC          | -15.36  | -00.00 – 00.00    | 1.00 |
| CA19-9       | -62.44  | -00.00 – 00.00    | 1.00 |
| CCN-1        | 41.47   | -00.00 – 00.00    | 1.00 |
| CA125        | 407.94  | -00.00 – 00.00    | 0.99 |
| FSH          | -30.44  | -00.00 – 00.00    | 1.00 |
| E2           | 67.50   | -00.00 – 00.00    | 0.99 |
| AMH          | 47.69   | -00.00 – 00.00    | 1.00 |

**Tablo 9.** Endometrioma ve Kontrol Grubu Hastalarını Açıklayabilecek CA125 Haricindeki Değişkenlerle Kurulan Lojistik Regresyon Modeli Sonuçları

| Tahmin Edici | $\beta$ | %95 Güven Aralığı | p     |
|--------------|---------|-------------------|-------|
| YAŞ          | -0.77   | -1.82 – 0.28      | 0.15  |
| KİLO         | -3.18   | -6.15 – (-0.20)   | 0.04* |
| BOY          | 0.68    | -0.15 – 1.52      | 0.11  |
| VKİ          | 3.32    | 0.38 – 6.25       | 0.03* |
| CRP          | -0.25   | -0.86 – 0.36      | 0.42  |
| AFC          | -3.62   | -6.21 – (-1.04)   | 0.01* |
| HEMOGRAM     | 0.47    | -0.38 – 1.32      | 0.28  |
| WBC          | 0.37    | -0.37 – 1.12      | 0.32  |
| CA19-9       | -0.21   | -1.03 – 0.60      | 0.61  |
| CCN-1        | 1.59    | 0.24 – 2.94       | 0.02* |
| FSH          | 0.49    | -0.48 – 1.46      | 0.32  |
| E2           | 0.31    | -0.45 – 1.07      | 0.43  |
| AMH          | 2.20    | 0.05 – 4.43       | 0.05  |

\* p < 0.05

Tablo 9'a göre sadece AFC ve CCN-1 değişkenlerinin anlamlı açıklayıcı tahmin edici değişkenler olduğu saptanmıştır. Tüm değişkenlerin anlamlı birer açıklayıcı değişkenler olana kadar geriye dönük şekilde p-değerleri her seferinde en yüksek olan modelden çıkarılacak şekilde lojistik regresyon modelleri geliştirilmiştir. Tüm tahmin edici değişkenleri anlamlı lojistik regresyon modelinin sonuçları Tablo 10'da gösterilmiştir.

**Tablo 10.** Endometrioma ve Kontrol Grubu Hastalarını Geriye Dönük Değişken Seçimiyle Seçilen Değişkenlerle Kurulan Lojistik Regresyon Modeli Sonuçları

| Tahmin Edici | $\beta$ | %95 Güven Aralığı | Risk Oranı (OR) | p      |
|--------------|---------|-------------------|-----------------|--------|
| AFC          | -2.91   | -4.61 – (-1.21)   | 0.06            | 0.00** |
| AMH          | 2.04    | 0.48 – 3.60       | 7.73            | 0.01*  |
| CCN-1        | 1.06    | 0.06 – 2.05       | 2.89            | 0.04*  |

\*\* p < 0.01, \* p < 0.05.

Yukarıdaki sonuçlara göre hastalığı tahmin edebilecek en etkin değişkenin AFC olduğu bulunmuştur. Sırasıyla AMH ve CCN-1 değişkenleri de etkin tahmin edici değişkenler oldukları saptanmıştır. Model geliştirme sürecinde kontrol grubu hastaları 0, endometrioma grubu hastaları 1 olarak kodlanmıştır. Bu sebeple AFC seviyesi arttıkça ilgili kişinin kontrol grubunda olma eğilimi artarken, AMH ve CCN-1 seviyeleri arttıkça ise ilgili kişinin endometrioma grubunda olma eğilimi arttığı söylenebilmektedir. Risk oranları incelendiğinde ise:

- AFC'deki her bir birimlik artışla, endometrioma olasılığı yaklaşık olarak 0.06 faktörü kadar azalır. Başka bir deyişle, yüksek AFC değerleri endometrioma olasılığıyla anlamlı bir şekilde düşük ilişkili olduğu,
- CCN1'deki her bir birimlik artışla, hastalık olma olasılığı yaklaşık olarak 2.89 faktörü kadar artar. Yüksek CCN1 değerleri hastalık olasılığıyla daha yüksek ilişkili olduğu,
- AMH'deki her bir birimlik artışla, hastalık olma olasılığı yaklaşık olarak 7.73 faktörü kadar artar. Yüksek AMH değerleri hastalık olasılığıyla çok güçlü olacak şekilde ilişkili olduğu, saptanmıştır.



#### 4.1.6. Karar Ağacı Modelleri

Yapay öğrenme perspektifinden endometrioma olan ve olmayan hastaları tahmin edebilecek karar ağacı modelleri geliştirilmiştir. Bu kapsamda 4 farklı model geliştirilmiş olup, modellerde kullanılan tahmin edici değişkenler aşağıdaki gibidir:

- Tüm potansiyel tahmin edici değişkenlerin dahil edildiği
- CA125'in dahil edilmediği (net bir kuralı olan dominant değişken olması sebebiyle)
- CA125 ve CA19-9 dahil edilmediği
- Demografik bilgilerin, CA125 ve CA19-9 dahil edilmediği

Yukarıdaki tahmin edici değişkenlerle kurulan karar ağacı modellerinin doğru tahmin etme oranı, spesifisite (özgüllük) (hasta olmayanlar arasında modelin doğru tahmin oranı) ve senzivite (duyarlılık) (hasta olanlar arasında modelin doğru tahmin oranı) hesaplanmıştır. İlgili metriklerin 10-katlamalı çapraz doğrulama ortalamaları Tablo 11'teki gibidir.

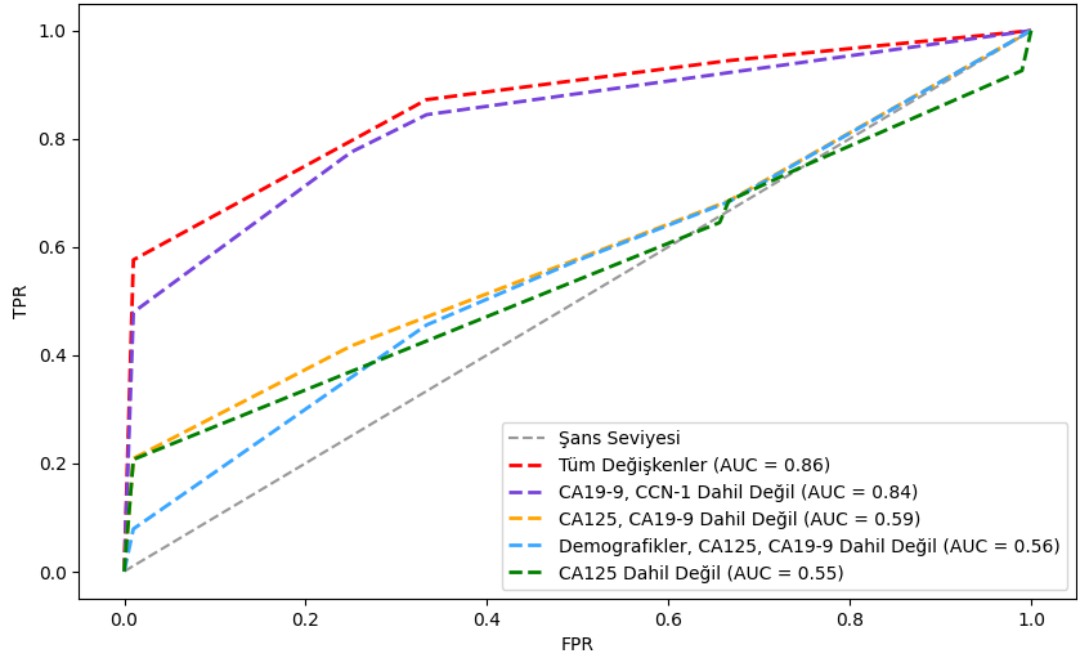
**Tablo 11.** Karar Ağacı Model Performans Metrikleri

| Modeller                                              | Doğru Tahmin Etme Oranı | Spesifisite (Özgüllük) | Sensivite (Duyarlılık) |
|-------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|
| Tüm potansiyel tahmin edici değişkenlerle             | 0.87                    | 0.90                   | 0.83                   |
| CA125'in dahil edilmediği                             | 0.57                    | 0.58                   | 0.57                   |
| CA125 ve CA19-9 dahil edilmediği                      | 0.58                    | 0.61                   | 0.57                   |
| CA19-9 ve CCN-1 dahil edilmediği                      | 0.82                    | 0.84                   | 0.83                   |
| Demografik bilgiler, CA125 ve CA19-9 dahil edilmediği | 0.52                    | 0.58                   | 0.47                   |

Tablo 11’den yola çıkarak aşağıdaki yorumlar yapılabilmektedir:

- Endometrioma olan ve olmayan hastaları en iyi tahmin eden model tüm potansiyel tahmin edici değişkenlerin dahil olduğu modeldir.
- CA125 dahil edilmediğinde doğru tahmin etme oranı, spesifisite ve sensivite düşmektedir.
- CA125 ve CA19-9 dahil olmayan modelde, diğer klinik bulgular, demografikler ve CCN-1 değişkenleri bulunmaktadır. Bu model sadece CA125’in dahil edilmediği modele yakın bir performans göstermiş olup, hasta olanlar arasında modelin doğru tahmin etme oranı az da olsa düşmüştür.
- Demografik bulguların, klinik bulguların ve CA125’in dahil olduğu model, tüm potansiyel tahmin edici değişkenlerle geliştirilen modele yakın bir tahmin performansı göstermiştir. Bu modele göre hasta olmayanlar arasındaki doğru tahmin performansı bir miktar düşmüştür.
- Demografikler, CA125 ve CA19-9 dahil edilmediği modelde, sadece klinik bulgular ve CCN-1 bulunmaktadır. En düşük performansı bu model sergilemiştir.

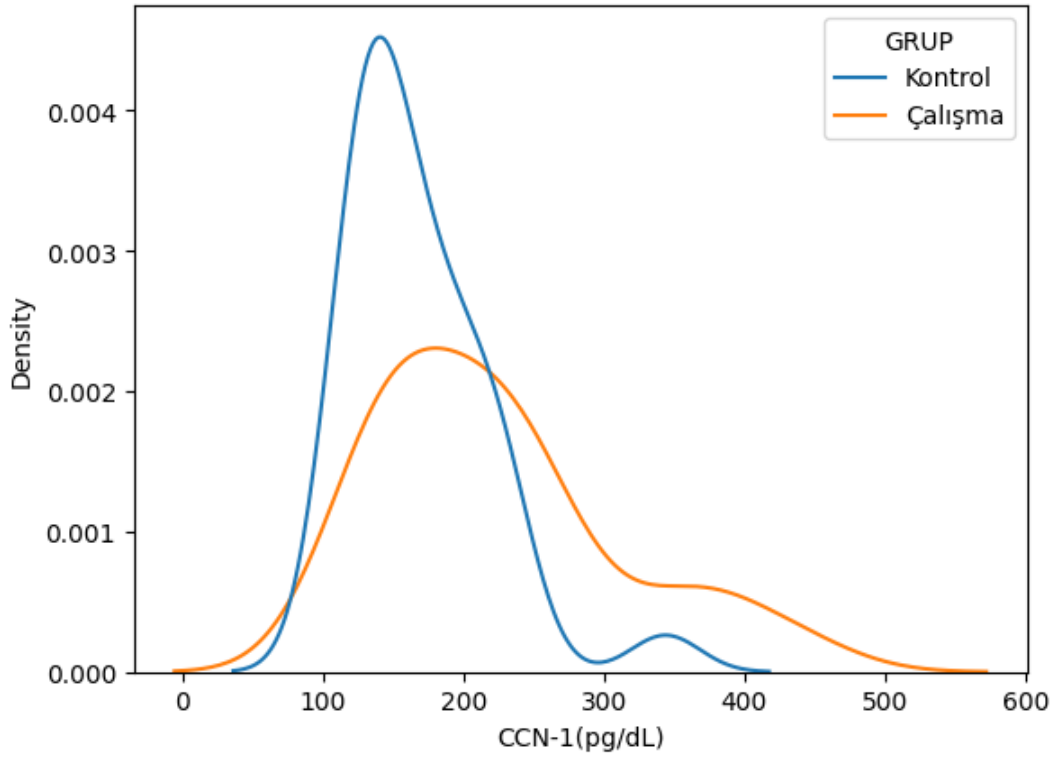
Özetle, demografik bilgiler, bazı klinik bulgular ve CCN-1 olan bir model ile endometrioma olan ve olmayan hastalar tahmin edilebilmektedir. CA125 tek başına güçlü bir tahmin ediciyken, Tablo 11’e göre hasta olanlar arasında doğru tahmin oranını artıracak bir değişkendir. Diğer yandan hasta olmayanlar arasındaki doğru tahmin oranını artırmak için CCN-1 bilgisine de ihtiyaç duyulmaktadır. Modellere ait ROC eğrileri ise Şekil 18’de görselleştirilmiştir.



**Şekil 18.** Karar Ağacı Modelleri ROC Eğrileri

Endometrioma ve kontrol grubuna dahil olabılme olasılıksal tahminlerinin farklı olasılıksal kesim noktalarına göre doğru tahmin edilme oranları baz alındığında (ROC-AUC) tüm modellerin şans seviyesinden daha yüksek performanslar gösterdiği söylenebilmektedir. Bununla birlikte Tablo 11’de de belirtildiği gibi en iyi tahmin edicilerin CA125 ile geliştirilen modeller olduğu gözlemlenmektedir. Yine CCN-1’in dahil olduğu model ise (CA125’in ve CA19-9’un dahil olmadığı) üçüncü en iyi model olarak bulunmuştur.

#### 4.1.7. CCN-1 Endometriomayı Açıklayabilecek Bir Değişken mi?



**Şekil 19.** CCN-1'in Endometrioma ve Kontrol grubundaki değerlerinin dağılımı

Kontrol grubunda yer alan gözlemlerin 150 civarında, çalışma grubunda yer alan hasta gözlemlerin ise 200 civarında yoğunlaştığını görülebilmektedir. Her iki gruptaki CCN-1 seviyelerine ilişkin betimsel istatistikler aşağıdaki gibidir.

**Tablo 12.** CCN-1'in kontrol ve çalışma gruplarındaki değerleri

| CCN-1 (pg/dL) | Minimum | Ortalama | Medyan | Maksimum | Std   |
|---------------|---------|----------|--------|----------|-------|
| Kontrol Grubu | 110.17  | 167.94   | 155.38 | 343.99   | 49.13 |
| Çalışma Grubu | 125.18  | 223.56   | 213.24 | 441.74   | 85.91 |

Çalışma grubu CCN-1 ortalaması ve medyanı kontrol grubundan göre gözle görülür bir şekilde büyüktür. Aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlılığını, parametrik olmayan bir istatistiksel hipotez testi olan Mann-Whitney U ile test edilmiş olup, aradaki fark  $U = 265$  ve  $p = 0.003$  ile anlamlı bulunmuştur.

## 5. TARTIŞMA

Endometriozisin patofizyolojisini aydınlatmak için yapılmış birçok güncel çalışma mevcut olmasına rağmen hala cevaplanması gereken çok fazla soru bulunmaktadır. Endometriozis ve en sık görülen formu endometriomanın oluşumunu açıklamaya çalışan klinik çalışmalar sürekli olarak yeni fizyopatolojik süreçleri ortaya çıkarmakta ve daha fazla çalışma yapılması gerekliliği doğurmaktadır.

2019 yılında Schenken ve arkadaşlarının yaptığı ektopik endometrial hücrelerinin implantasyon mekanizmasını inceleyen çalışmada doğru çalışmayan immünolojik süreçler sonucunda üretilen büyüme faktörlerinin etkisi anlatılmakta olup aynı çalışmada hastalığın patofizyolojisinin multifaktöriyel olduğu önemle belirtilmiştir (100).

2018 yılında yine Schenken ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma endometriozisin uzun süreli tedavi gerektiren, cerrahi tedavi sonrasında bile rekürrens sıklığı yüksek olan, kronik inflamatuvar bir hastalık olduğu belirtilmektedir. Aynı çalışmada endometriozis hastalığına bağlı semptom çeşitliliğinin ve şiddetinin çok değişkenlik gösterdiği tedavi planlanmasının hastanın fertilité arzusuna da uyacak şekilde hayat kalitesine en olumlu etkisi olan yöntemin belirlenmesi gerektiğinin önemi özellikle vurgulanmaktadır (101).

2015 yılında Federica ve arkadaşları tarafından yapılan endometriozisin en sık semptomu olan pelvik ağrının hayat kalitesi ve mental sağlık üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada pelvik ağrısı olan endometriozisli hastaların sağlıklı gruba göre belirgin daha düşük hayat kalitesine ve mental sağlığa sahip oldukları saptanmıştır. Dismenore özellikle sadece hayat kalitesi üzerinde belirgin olumsuz etki gösterirken mensturasyondan bağımsız non-siklik pelvik ağrının hem hayat kalitesi hem de mental sağlık üzerinde olumsuz etkisi saptanmıştır (102). Bu sebeple endometriozisin patofizyolojisini anlamak tedavi planının belirlenmesi ve efektif tedavi yöntemleri ile hastaların hayat kalitelerinin artırılması, mental sağlıklarının korunması için çok önemlidir.

2018 yılında Law ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada endometrioma tanısı olan hastalarda ilk tedavi seçeneği olarak cerrahi müdahale ön plana çıkarılmıştır. Cerrahi eksplorasyon ve sonrasındaki eksize edilen materyalin histopatolojik incelemenin kesin tanıda yardımcı olacağı ve semptomatik iyileşmeyi sağlayacağı vurgulanmıştır (103). Ancak endometrioma tanılı fertilite isteği olan kadınlarda cerrahi tedavinin fertilite oranlarını arttırmadığı savunan çok fazla çalışma mevcuttur. Yapılan çalışmalara rağmen medikal ve cerrahi tedavi seçeneklerinin üstünlüğü kanıtlamamış olup tedaviden optimal fayda sağlanması için hastalığın patofizyolojisinin aydınlatılması önem kazanmaktadır.

2016'da Nisenblat ve arkadaşları tarafından yapılan 15,141 hastanın dahil edildiği toplamda 141 çalışmanın incelendiği meta analizde endometriozis ve endometrioma tanısı konulması için invaziv yöntemler tercih edilmediğinde kullanılabilecek CA-125, CA-19 9 ve interlökin-6 (IL-6)'nın da dahil olduğu 122 biomarker incelenmiştir. 97 biomarker kontrol grubu ve hasta grubunda farklılık göstermemiş olup 22 biomarker istatistiksel olarak karşıtlık göstermiştir. CA-125 farklı çalışmalarda farklı sensivite ve spesifite değerleri göstermesine rağmen diğer biomarkerlarla karşılaştırıldığında tanıda en değerli marker olarak bulunmuştur. Ancak CA-125 değerinin lezyon büyüklüğü ile ilişkisi, hasta semptomları ve tedaviye cevap ile korelasyonu düşüktür (104).

Biz çalışmamızda ektopik endometrial dokuların implantasyon sürecinde anjiogenez regülasyonunda önemli rol oynayan CCN-1'in endometrioma tanılı hastalardaki kan düzeyine bakarak tanıda anlamlı olup olmadığını; lezyon büyüklüğü ve semptom şiddeti ile korelasyon gösterip göstermediğini değerlendirmeye çalıştık.

Litaratürde CCN-1'in jinekolojik veya jinekolojik olmayan birçok hastalığın patofizyolojisindeki rolünü aydınlatmak için yapılmış birçok çalışma ve hayvan deneyi bulunmaktadır. Ancak endometriozis veya endometrioma tanısı olan hastalarda veya hayvan deneylerinde serum seviyesinin ölçülmeye çalışıldığı bir çalışma İngilizce litaratürde bulunmamaktadır.

2014 yılında Winterhager ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada yüksek oranda heparin sülfata ve integrinlere bağlanarak fonksiyon gösteren matriks metalloprotein kabul edilen 6 homolog üyeden oluşan CCN ailesinin reproduktif

sistemdeki rollerinin aydınlatılmaya çalışıldığı bir çalışma yapılmıştır. CCN-1'in reproduktif sistemde anjiogenez prosesinde aktif olduğu ve endometriozis patogenezinde rol aldığı ve plasental anjiogenezdeki bozukluklara sebep olarak gebelik kayıplarına ve preeklampsi gibi gebelik komplikasyonlarına sebep olduğu belirtilmiştir (105).

2004 yılında Absenger ve arkadaşları tarafından yapılan hayvan deneyinde ektopik endometrial dokulardaki gen ekspresyonlarının incelendiği bir çalışmadan CCN-1 proteinin östrojen bağımlı olarak CCN-1 protein ekspresyonun anlamlı derecede arttığı, ektopik endometrial dokuların ovaryan yüzeylerde persiste olup endometrioma odaklarının persiste etmesinde önemli rol oynadıklarını göstermiştir (106).

Bizim çalışmamızda endometrioma tanısı olan hastalarla tanımlanabilen anlamlı jinekolojik patolojisi olmayan kontrol grubunu serumlarında bakılan CCN-1 seviyesinde anlamlı derecede fark saptanmış olup CCN-1 seviyesi çalışma grubunda yüksek saptanmıştır. ASRM'nin evreleme sistemi kullanılarak yapılan hasta gruplamasında evre ile serum CCN-1 seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmiştir.

Çalışmamızda CA125'in demografik veriler ve bakılan diğer kan değerleri ile beraber endometrioma tanısındaki sensitivite %83, spesifitesi %84 endometrioma hastalığını doğru tahmin etme oranı ise %82 olarak bulunmuştur. CA125 değerler arasından çıkarıldığında sensitivite %57'ye, spesifite %58'e, endometriomayı tahmin etme oranı ise %58'e düşmüştür. Bu durum bize CA125'in endometrioma tanısında bizim çalışmamız için en güçlü değişken olduğunu göstermiştir. CCN-1, demografik veriler ile CA-125 VE CA19-9 hariç tüm kan sonuçları dahil edildiğinde sensitivite %47, spesifite %58, endometriomayı doğru tahmin etme oranı ise %52 bulunmuştur. CA125 dahil edilmediğinde endometriomanın doğru tahmin edilme oranı hızlı düşmüştür. Ca-125, CCN-1 ve diğer tüm verilerin kullanıldığı modelde %87 endometrioma tahmin etme oranı, %83 sensitivite, %90 spesifite ile en güçlü modeldir.

Bu sonuçlara dayanarak ilerleyen zamanlarda CCN-1'in endometriozis ve endometrioma tansında yardımcı olarak kullanılabileceği seçeneğini düşündürse de

çalışmadaki hasta sayısının kısıtlı olması ve bu konuda henüz yeterli sayıda çalışma bulunmaması nedeni ile daha geniş kapsamlı çalışmalara gerek olduğu bir gerçektir.

2018 yılında Hee Kim ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada kronik pelvik ağrının endometriozis ve endometrioma tanısı olan hastalarda hayat kalitesini en çok etkilen semptom olduğu belirtilmiştir (107). Ektopik endometrial dokuların implantasyon alanlarındaki anjiogenez sürecinin ve anormal damarlanma sonucu oluşabilecek hipoksinin pelvik ağrı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu sebeple çalışmamızda CCN-1 seviyesi ile Vizüel Ağrı Skorlaması arasında arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve düşük düzeyde anlamlı korelasyon izlenmiştir. Ancak lezyon boyutu ile CCN-1 seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç izlenmemiştir.

2017 yılında Tanbo ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada endometriozisin sebep olduğu infertilitenin mekanizması ile ilgili değerlendirmeler yapılmış. Adezyonlara bağlı gelişen anatomik bozukluklar, ovaryan ve endometrial dokuda gelişen endokrinolojik ve immünolojik değişiklikler sebep olarak gösterilse de endometriozis ilişkili infertilite hala tam olarak aydınlatılabilmiş değildir. Ancak hayat kalitesini düşürmesi ve sebep olduğu uzun süreli maddi ve manevi problemler nedeni ile endometriozis ve endometrioma tanısı olan hastalardaki en önemli semptomlardan bir kabul edilmektedir. CCN-1'in anjiogenez üzerindeki etkisi bilindiğinden ve endometrioma tanısı olanlardaki endometrioma odaklarındaki oluşan patolojik anjiogenez sürecinin AMH düzeyleri ile ilişkili olabileceği düşünülmüş ancak aralarında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmamıştır.



## 6. SONUÇ

Sonuç olarak endometrioma patofizyolojisini aydınlatılmasında CCN-1'in kullanılabileceği fikri mutlaka ileri çalışmalar yapılırken değerlendirilmelidir. Bizim çalışmamız endometrioma tanısı olan hastalarda serum CCN-1 seviyelerini değerlendiren ilk çalışma olması açısından önem taşımakla birlikte bu konuyu araştıran daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulduğu aşıkardır. Endometrioması olan hastalarda CCN-1 seviyesi anlamlı olarak yüksek çıkmış olsa da henüz patogenezin aydınlatılmasında ya da farklı tedavi seçenekleri ortaya konmasında yönlendirici olabilmesi için çok daha fazla kanıta ihtiyaç duyulmaktadır. Tüm bu bilgiler ışığında endometrioma patogenezinde ve tedavisinde güncel, kliniğe yararlı olabilecek veriler elde etmek için daha geniş hasta gruplarında yapılan daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKÇA

- 1) L. C. Giudice, "Clinical practice. Endometriosis," *New England Journal of Medicine*, vol. 362, no. 25, pp. 2389–2398, 2010.
- 2) Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2009;360(3):268-279.
- 3) Lamceva J, Uljanovs R, Strumfa I. The Main Theories on the Pathogenesis of Endometriosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(5):4254.
- 4) Wang, Y., Nicholes, K., & Shih, I. M. (2020). The origin and pathogenesis of endometriosis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 15, 71-95
- 5) Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril*. 2012;98(3):511-519.
- 6) Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj SG, Talbert LM. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1984;64:151-4.
- 7) Zhao Y, Li Q, Katzenellenbogen BS, et al. Estrogen-induced CCN1 is critical for establishment of endometriosis-like lesions in mice. *Mol Endocrinol*. 2014;28(12):1934-1947.
- 8) Brosens I, Benagiano G. Endometriosis, a modern syndrome. *Indian J Med Res*. 2011;133(6):581-593.
- 9) Parasar P, Ozcan P, Terry KL. Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management. *Curr Obstet Gynecol Rep*. 2017;6(1):34-41.
- 10) Imperiale L, Nisolle M, Noël J-C, Fastrez M. Three Types of Endometriosis: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. State of the Art. *Journal of Clinical Medicine*. 2023; 12(3):994.
- 11) Mahmood TA, Templeton A, Prevalence and genesis of endometriosis, *Hum Reprod* 6:544, 1991
- 12) Djursing H, Petersen K, Weberg E, Symptomatic postmenopausal endometriosis, *Acta Obstet Gynecol Scand* 60:529, 1981.
- 13) Bougie O, Nwosu I, Warshafsky C. Revisiting the impact of race/ethnicity in endometriosis. *Reprod Fertil*. 2022;3(2):R34-R41. Published 2022 Mar 17.
- 14) Parasar P, Ozcan P, Terry KL. Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management. *Curr Obstet Gynecol Rep*. 2017;6(1):34-41.
- 15) Saha R, Pettersson HJ, Svedberg P, et al. Heritability of endometriosis. *Fertil Steril*. 2015;104(4):947-952.
- 16) Treloar SA, O'Connor DT, O'Connor VM, Martin NG, Genetic influences on endometriosis in an Australian twin sample, *Fertil Steril* 71:701, 1999.

- 17) Rier S, Foster WG. Environmental dioxins and endometriosis. *Semin Reprod Med.* 2003;21(2):145-154.
- 18) Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Michels KB, Hunter DJ. In utero exposures and the incidence of endometriosis. *Fertil Steril.* 2004;82(6):1501-1508.
- 19) Lamceva J, Uljanovs R, Strumfa I. The Main Theories on the Pathogenesis of Endometriosis. *Int J Mol Sci.* 2023;24(5):4254. Published 2023 Feb 21.
- 20) Liu DT, Hitchcock A. Endometriosis: its association with retrograde menstruation, dysmenorrhoea and tubal pathology. *Br J Obstet Gynaecol.* 1986;93(8):859-862.
- 21) Witz CA, Monotoya-Rodriguez IA, Schenken RS. Whole explants of peritoneum and endometrium: a novel model of the early endometriosis lesion. *Fertil Steril.* 1999;71(1):56-60.
- 22) Olive DL, Henderson DY. Endometriosis and mullerian anomalies. *Obstet Gynecol.*
- 23) Suginami H. A reappraisal of the coelomic metaplasia theory by reviewing endometriosis occurring in unusual sites and instances. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165(1):214-218.
- 24) Nezhat C, Lindheim SR, Backhus L, et al. Thoracic Endometriosis Syndrome: A Review of Diagnosis and Management. *JSLs.* 2019;23(3):e2019.00029.
- 25) Schrodtt GR, Alcorn MO, Ibanez J. Endometriosis of the male urinary system: a case report. *J Urol.* 1980;124(5):722-723.
- 26) Levander G, Normann P. The pathogenesis of endometriosis: an experimental study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1955;34:366-98.
- 27) Longo LD. Classic pages in obstetrics and gynecology. Aberrant portions of the müllerian duct found in an ovary: William Wood Russell Johns Hopkins Hospital Bulletin, vol. 10, pp. 8--10, 1899. *Am J Obstet Gynecol.* 1979;134(2):225-226.
- 28) Moore JG, Binstock MA, Growdon WA. The clinical implications of retroperitoneal endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;158(6 Pt 1):1291-1298.
- 29) Maruyama T, Yoshimura Y. Stem cell theory for the pathogenesis of endometriosis. *Front Biosci (Elite Ed).* 2012;4(8):2754-2763.
- 30) Gargett CE, Schwab KE, Brosens JJ, Puttemans P, Benagiano G, Brosens I. Potential role of endometrial stem/progenitor cells in the pathogenesis of early-onset endometriosis. *Mol Hum Reprod.*
- 31) Kennedy S, Mardon H, Barlow D. Familial endometriosis. *J Assist Reprod Genet.*
- 32) Gebel HM, Braun DP, Tambur A, Frame D, Rana N, Dmowski WP. Spontaneous apoptosis of endometrial tissue is impaired in women with endometriosis. *Fertil Steril.*

- 33) Widhusadi, N. L. W. A., & Anantasika, A. A. N. (2023). The Role of Epigenetics in Endometriosis. *Journal of South Asian Federation of Obstetrics and Gynaecology*, 15(1)
- 34) Guo SW. Epigenetics of endometriosis. *Mol Hum Reprod*. 2009;15(10):587-607.
- 35) Guo SW. Epigenetics of endometriosis. *Mol Hum Reprod*. 2009;15(10):587-607.
- 36) Bulun SE, Yang S, Fang Z, et al. Role of aromatase in endometrial disease. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2001;79(1-5):19-25.
- 37) Noble LS, Takayama K, Zeitoun KM, et al. Prostaglandin E2 stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(2):600-606.
- 38) Attar E, Tokunaga H, Imir G, et al. Prostaglandin E2 via steroidogenic factor-1 coordinately regulates transcription of steroidogenic genes necessary for estrogen synthesis in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(2):623-631.
- 39) Amalia Forte, Marilena Cipollaro, Umberto Galderisi; Genetic, epigenetic and stem cell alterations in endometriosis: new insights and potential therapeutic perspectives. *Clin Sci (Lond)* 1 January 2014; 126 (2): 123–138.
- 40) Zubrzycka A, Zubrzycki M, Perdas E, Zubrzycka M. Genetic, Epigenetic, and Steroidogenic Modulation Mechanisms in Endometriosis. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9(5):1309.
- 41) Dmowski WP, Steele RW, Baker GF. Deficient cellular immunity in endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1981;141(4):377-383.
- 42) Oosterlynck DJ, Cornillie FJ, Waer M, Vandeputte M, Koninckx PR. Women with endometriosis show a defect in natural killer activity resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium. *Fertil Steril*.
- 43) Viganò P, Gaffuri B, Somigliana E, Busacca M, Di Blasio AM, Vignali M. Expression of intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 mRNA and protein is enhanced in endometriosis versus endometrial stromal cells in culture. *Mol Hum Reprod*.
- 44) Cambi A, Joosten B, Koopman M, et al. Organization of the integrin LFA-1 in nanoclusters regulates its activity. *Mol Biol Cell*. 2006;17(10):4270-4281.
- 45) Selam B, Kayisli UA, Garcia-Velasco JA, Arici A. Extracellular matrix-dependent regulation of Fas ligand expression in human endometrial stromal cells. *Biol Reprod*. 2002;66(1):1-5.
- 46) Halme J, Becker S, Wing R. Accentuated cyclic activation of peritoneal macrophages in patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1984;148(1):85-90.
- 47) Huang DC, Hahne M, Schroeter M, et al. Activation of Fas by FasL induces apoptosis by a mechanism that cannot be blocked by Bcl-2 or Bcl-x(L). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(26):14871-14876.

- 48) Patan S. Vasculogenesis and angiogenesis as mechanisms of vascular network formation, growth and remodeling. *J Neurooncol.* 2000;50(1-2):1-15.
- 49) Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. *Nat Med.* 2003;9(6):653-660.
- 50) Karamysheva AF. Mechanisms of angiogenesis. *Biochemistry (Mosc).* 2008;73(7):751-762.
- 51) Delbandi, AA., Mahmoudi, M., Shervin, A. *et al.* Evaluation of apoptosis and angiogenesis in ectopic and eutopic stromal cells of patients with endometriosis compared to non-endometriotic controls. *BMC Women's Health* **20**, 3 (2020).
- 52) Ho HN, Wu MY, Yang YS. Peritoneal cellular immunity and endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 1997;38(6):400-412.
- 53) Chishima F, Hayakawa S, Sugita K, et al. Increased expression of cyclooxygenase-2 in local lesions of endometriosis patients. *Am J Reprod Immunol.* 2002;48(1):50-56.
- 54) Ruegg C, Dormond O, Mariotti A. Endothelial cell integrins and COX-2: Mediators and therapeutic targets of tumor angiogenesis. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1654:51- 67.
- 55) Bulun SE, Zeitoun KM, Takayama K, Simpson E, Sasano H. Aromatase as a therapeutic target in endometriosis. *Trends Endocrinol Metab.* 2000;11(1):22-27.
- 56) Yang R, Chen Y, Chen D. Biological functions and role of CCN1/Cyr61 in embryogenesis and tumorigenesis in the female reproductive system (Review). *Mol Med Rep.* 2018;17(1):3-10.
- 57) Yang R, Chen Y, Chen D. Biological functions and role of CCN1/Cyr61 in embryogenesis and tumorigenesis in the female reproductive system (Review). *Mol Med Rep.* 2018;17(1):3-10.
- 58) Zhao Y, Li Q, Katzenellenbogen BS, et al. Estrogen-induced CCN1 is critical for establishment of endometriosis-like lesions in mice. *Mol Endocrinol.* 2014;28(12):1934-1947.
- 59) Chen N, Leu SJ, Todorovic V, Lam SC, Lau LF. Identification of a novel integrin  $\alpha$ v $\beta$ 3 binding site in CCN1 (CYR61) critical for pro-angiogenic activities in vascular endothelial cells. *J Biol Chem.* 2004;279(42):44166-44176.
- 60) Porpora MG, Koninckx PR, Piazzze J, Natili M, Colagrande S, Cosmi EV. Correlation between endometriosis and pelvic pain. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1999;6(4):429-434.
- 61) Dun EC, Kho KA, Morozov VV, Kearney S, Zurawin JL, Nezhat CH. Endometriosis in adolescents. *JSLs.* 2015;19(2):e2015.00019.
- 62) Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. Relationship between stage, site and morphological characteristics of pelvic endometriosis and pain. *Hum Reprod.* 2001;16(12):2668-2671.
- 63) Vercammen EE, D'Hooghe TM. Endometriosis and recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med.* 2000;18(4):363-368.

- 64) Bulletti C, Coccia ME, Battistoni S, Borini A. Endometriosis and infertility. *J Assist Reprod Genet.* 2010;27(8):441-447.
- 65) Fauconnier A, Chapron C, Dubuisson JB, Vieira M, Dousset B, Bréart G. Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril.* 2002;78(4):719-726.
- 66) Fedele L, Bianchi S, Bocciolone L, Di Nola G, Parazzini F. Pain symptoms associated with endometriosis. *Obstet Gynecol.* 1992;79(5 (Pt 1)):767-769.
- 67) Ripps BA, Martin DC. Correlation of focal pelvic tenderness with implant dimension and stage of endometriosis. *J Reprod Med.* 1992;37(7):620-624.
- 68) Bazot M, Daraï E. Diagnosis of deep endometriosis: clinical examination, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and other techniques. *Fertil Steril.* 2017;108(6):886-894.
- 69) Pittaway DE, Fayeze JA. Serum CA-125 antigen levels increase during menses. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;156(1):75-76.
- 70) Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, et al. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 1998;70(6):1101-1108.
- 71) Pittaway DE, Fayeze JA, Douglas JW. Serum CA-125 in the evaluation of benign adnexal cysts. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;157(6):1426-1428.
- 72) Matalliotakis I, Panidis D, Vlassis G, Neonaki M, Goumenou A, Koumantakis E. Unexpected increase of the CA 19-9 tumour marker in patients with endometriosis. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1998;19(5):498-500.
- 73) Tseng JF, Ryan IP, Milam TD, et al. Interleukin-6 secretion in vitro is up-regulated in ectopic and eutopic endometrial stromal cells from women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(3):1118-1122.
- 74) Mais V, Guerriero S, Ajossa S, Angiolucci M, Paoletti AM, Melis GB. The efficiency of transvaginal ultrasonography in the diagnosis of endometrioma. *Fertil Steril.* 1993;60(5):776-780.
- 75) Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod.* 2005;20(10):2698-2704.
- 76) Bazot M, Malzy P, Cortez A, Roseau G, Amouyal P, Daraï E. Accuracy of transvaginal sonography and rectal endoscopic sonography in the diagnosis of deep infiltrating endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(7):994-1001.
- 77) Jung SI. Ultrasonography of ovarian masses using a pattern recognition approach. *Ultrasonography.* 2015;34(3):173-182.

- 78) Arrivé L, Hricak H, Martin MC. Pelvic endometriosis: MR imaging. *Radiology*. 1989;171(3):687-692.
- 79) Stratton P, Winkel C, Premkumar A, et al. Diagnostic accuracy of laparoscopy, magnetic resonance imaging, and histopathologic examination for the detection of endometriosis. *Fertil Steril*. 2003;79(5):1078-1085.
- 80) Siegelman ES, Oliver ER. MR imaging of endometriosis: ten imaging pearls. *Radiographics*. 2012;32(6):1675-1691.
- 81) Martin DC, Hubert GD, Vander Zwaag R, el-Zeky FA. Laparoscopic appearances of peritoneal endometriosis. *Fertil Steril*. 1989;51(1):63-67.
- 82) Stegmann BJ, Sinaii N, Liu S, et al. Using location, color, size, and depth to characterize and identify endometriosis lesions in a cohort of 133 women. *Fertil Steril*. 2008;89(6):1632-1636.
- 83) Moen MH, Halvorsen TB. Histologic confirmation of endometriosis in different peritoneal lesions. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1992;71(5):337-342.
- 84) Vercellini P, Vendola N, Bocciolone L, Rognoni MT, Carinelli SG, Candiani GB. Reliability of the visual diagnosis of ovarian endometriosis. *Fertil Steril*. 1991;56(6):1198-1200.
- 85) Cranney R, Condous G, Reid S. An update on the diagnosis, surgical management, and fertility outcomes for women with endometrioma. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(6):633-643.
- 86) Halis G, Mechsner S, Ebert AD. The diagnosis and treatment of deep infiltrating endometriosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(25):446-456.
- 87) Haas D, Shebl O, Shamiyeh A, Oppelt P. The rASRM score and the Enzian classification for endometriosis: their strengths and weaknesses. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013;92(1):3-7.
- 88) Keckstein J, Saridogan E, Ulrich UA, et al. The #Enzian classification: A comprehensive non-invasive and surgical description system for endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021;100(7):1165-1175.
- 89) Lee SY, Koo YJ, Lee DH. Classification of endometriosis. *Yeungnam Univ J Med*. 2021;38(1):10-18.
- 90) Evans MB, Decherney AH. Fertility and Endometriosis. *Clin Obstet Gynecol*. 2017;60(3):497-502.
- 91) Farquhar C. Endometriosis. *BMJ*. 2007;334(7587):249-253.
- 92) Yap C, Furness S, Farquhar C. Pre and post operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;2004(3):CD003678.
- 93) Sawada T, Ohara S, Kawakami S. Laparoscopic surgery vs. laparotomy management for infertile patients with ovarian endometrioma. *Gynaecol Endosc* 1999; 8: 17-19

- 94) Kho RM, Andres MP, Borrelli GM, Neto JS, Zanoluchi A, Abrão MS. Surgical treatment of different types of endometriosis: Comparison of major society guidelines and preferred clinical algorithms. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;51:102-110.
- 95) Crosignani PG, Vercellini P, Biffignandi F, Costantini W, Cortesi I, Imperato E. Laparoscopy versus laparotomy in conservative surgical treatment for severe endometriosis. *Fertil Steril*. 1996;66(5):706-711.
- 96) Kaponis A, Taniguchi F, Azuma Y, et al. Current treatment of endometrioma. *Obstet Gynecol Surv*. 2015;70(3):183-195.
- 97) Flyckt R, Kim S, Falcone T. Surgical Management of Endometriosis in Patients with Chronic Pelvic Pain. *Semin Reprod Med*. 2017;35(1):54-64.
- 98) Jedrzejczak P, Sokalska A, Spaczyński RZ, Duleba AJ, Pawelczyk L. Effects of presacral neurectomy on pelvic pain in women with and without endometriosis. *Ginekol Pol*. 2009;80(3):172-178.
- 99) Chen I, Veth VB, Choudhry AJ, et al. Pre- and postsurgical medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;11(11):CD003678. Published 2020 Nov 18.
- 100) Laufer MR, Sanfilippo J, Rose G. Adolescent endometriosis: diagnosis and treatment approaches. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2003;16(3 Suppl):S3-S11.
- 101) Schenken RS, Barbieri RL: Endometriosis: Treatment of pelvic pain. 2018
- 102) Facchin F, Barbara G, Saita E, et al. Impact of endometriosis on quality of life and mental health: pelvic pain makes the difference. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2015;36(4):135-141.
- 103) Chapron C, Vercellini P, Barakat H, Vieira M, Dubuisson JB. Management of ovarian endometriomas. *Hum Reprod Update*.
- 104) Nisenblat V, Bossuyt PM, Shaikh R, et al. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(5):CD012179. Published 2016 May 1.
- 105) Winterhager E, Gellhaus A. The role of the CCN family of proteins in female reproduction. *Cell Mol Life Sci*. 2014;71(12):2299-2311.
- 106) Absenger Y, Hess-Stumpp H, Kreft B, et al. Cyr61, a deregulated gene in endometriosis. *Mol Hum Reprod*. 2004;10(6):399-407.
- 107) Kim JH, Han E. Endometriosis and Female Pelvic Pain. *Semin Reprod Med*. 2018;36(2):143-151.



## 8. ÖZGEÇMİŞ

### 1. Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Özge SAYGILI İRHAN

Doğum Yeri ve Tarihi :

Medeni Durumu : Evli

E-posta :

Yabancı Dil : İngilizce

### 2. Eğitimi

2008-2012 İskenderun Tosyalı Fen Lisesi, Hatay

2012-2019 Hacettepe Tıp Fakültesi, Ankara

### 3. Ünvanları

2019-2019 Pratisyen Hekim

2020-Halen Kadın Hastalıkları ve Doğum Asistan Hekimi

### 4. Mesleki Deneyimi

Ekim 2019- Aralık 2019 T.C. Sağlık Bakanlığı Üsküdar Devlet Hastanesi

2019-Halen T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum

### 5. Bilimsel Etkinlikleri

Temel Obstetrik Ultrasonografi ve Fetal Ekokardiyografi Kursu – 2021, TJOD Ankara Şubesi, Ankara

14. Türk Alman Jinekoloji Kongresi – 2022, Antalya

Ürojinekoloji Sempozyumu – 2022, TJOD Ankara Şubesi, Ankara

Postpartum Kanama Sempozyumu – 2022, TJOD Ankara Şubesi, Ankara

Histeroskopik ve Laparoskopik Cerrahi Kursu – 2023, MİJİD İstanbul

4. Jinekoloji ve Obstetrikte Tartışmalı Konular Kongresi-2022, Dalaman

## 9. EKLER

### EK-1: ETİK KURUL KARARI

#### KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

|                                  |                  |                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI            |                  | Endometrioma Tanısı Olan Reprodüktif Dönemdeki Kadınlarda Cysteine Rich, Heparin- Binding Protein ( CCN-1 Protein ) Seviyesinin Ölçülmesi ve Hastalığın Şiddeti İle İlişkisinin Değerlendirilmesi |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU |                  | -                                                                                                                                                                                                 |
| ETİK KURUL BİLGİLERİ             | ETİK KURULUN ADI | SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu                                                                                                                          |
|                                  | AÇIK ADRESİ:     | Etik Kurul Sekreterliği Sakarya Mah. Ulucanlar Cad.No:89 Alındag/Ankara                                                                                                                           |
|                                  | TELEFON          | 0312 598 36 00                                                                                                                                                                                    |
|                                  | FAKS             | 0312 363-33 96                                                                                                                                                                                    |
|                                  | E-POSTA          | denhetikkurul06@gmail.com                                                                                                                                                                         |

|                                                                                |                                                                                        |                                                |                                 |                                       |  |
|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|--|
| BAŞVURU BİLGİLERİ                                                              | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI                                      | Prof. Dr. Yusuf ÜSTÜN                          |                                 |                                       |  |
|                                                                                | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI                                      | Kadın Hastalıkları ve Doğum                    |                                 |                                       |  |
|                                                                                | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ                                    | SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi       |                                 |                                       |  |
|                                                                                | VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI                                                  | -                                              |                                 |                                       |  |
|                                                                                | DESTEKLEYİCİ                                                                           | -                                              |                                 |                                       |  |
|                                                                                | PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için) | -                                              |                                 |                                       |  |
|                                                                                | DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ                                                       | -                                              |                                 |                                       |  |
|                                                                                | ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ                                                              | Gözlemsel ilaç çalışması                       | <input type="checkbox"/>        |                                       |  |
|                                                                                |                                                                                        | Gözlemsel Çalışma                              | a-                              | <input checked="" type="checkbox"/>   |  |
|                                                                                |                                                                                        | a-)Prospektif Gözlemsel(Olgu Kontrol,Kesitsel) | b-                              | <input type="checkbox"/>              |  |
|                                                                                |                                                                                        | b-)Prospektif Çalışma                          | c-                              | <input type="checkbox"/>              |  |
|                                                                                |                                                                                        | c-)Retrospektif Çalışma                        |                                 |                                       |  |
|                                                                                |                                                                                        | FAZ 1                                          |                                 |                                       |  |
|                                                                                |                                                                                        | FAZ 2                                          | <input type="checkbox"/>        |                                       |  |
|                                                                                |                                                                                        | FAZ 3                                          | <input type="checkbox"/>        |                                       |  |
| FAZ 4                                                                          |                                                                                        | <input type="checkbox"/>                       |                                 |                                       |  |
| Tıbbi cihaz klinik araştırması                                                 |                                                                                        | <input type="checkbox"/>                       |                                 |                                       |  |
| İlaç dışı klinik araştırma                                                     | <input type="checkbox"/>                                                               |                                                |                                 |                                       |  |
| In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları | <input type="checkbox"/>                                                               |                                                |                                 |                                       |  |
| Diğer ise belirtiniz:                                                          |                                                                                        |                                                |                                 |                                       |  |
| ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER                                                  | TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>                                         | ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>          | ULUSAL <input type="checkbox"/> | ULUSLARARASI <input type="checkbox"/> |  |

# KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

|                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                   |                                                                  |                                                                  |                                    |                                |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Endometrioma Tanısı Olan Reprodüktif Dönemdeki Kadınlarda Cysteine Rich, Heparin- Binding Protein ( CCN-1 Protein ) Seviyesinin Ölçülmesi ve Hastalığın Şiddeti İle İlişkisinin Değerlendirilmesi |                                                                  |                                                                  |                                    |                                |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | -                                                                                                                                                                                                 |                                                                  |                                                                  |                                    |                                |
| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER               | Belge Adı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Tarihi                                                                                                                                                                                            | Versiyon Numarası                                                | Dili                                                             |                                    |                                |
|                                        | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                   |                                                                  | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>                       | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
|                                        | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                   |                                                                  | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>                       | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
|                                        | OLGU RAPOR FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                   |                                                                  | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>                       | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
|                                        | ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                   |                                                                  | Türkçe <input type="checkbox"/>                                  | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
| DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER         | Belge Adı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Açıklama                                                                                                                                                                                          |                                                                  |                                                                  |                                    |                                |
|                                        | SIGORTA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                          |                                                                  |                                                                  |                                    |                                |
|                                        | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                               |                                                                  |                                                                  |                                    |                                |
|                                        | BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                          |                                                                  |                                                                  |                                    |                                |
|                                        | ILAN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                          |                                                                  |                                                                  |                                    |                                |
|                                        | YILLIK BİLDİRİM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                          |                                                                  |                                                                  |                                    |                                |
|                                        | SONUÇ RAPORU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                          |                                                                  |                                                                  |                                    |                                |
|                                        | GUVENLİLİK BİLDİRİMLERİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                          |                                                                  |                                                                  |                                    |                                |
| KARAR BİLGİLERİ                        | Karar No: 1189/2023                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Tarih: 08/02/2023                                                                                                                                                                                 |                                                                  |                                                                  |                                    |                                |
|                                        | Yukarıda bilgileri verilen SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nden Prof. Dr. Yusuf ÜSTÜN tarafından yapılması planlanan ve Dr. Özge SAYGILI İRHAN' ın Tez çalışması olan "Endometrioma Tanısı Olan Reprodüktif Dönemdeki Kadınlarda Cysteine Rich, Heparin-Binding Protein ( CCN-1 Protein ) Seviyesinin Ölçülmesi ve Hastalığın Şiddeti İle İlişkisinin Değerlendirilmesi" isimli klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. |                                                                                                                                                                                                   |                                                                  |                                                                  |                                    |                                |
| <b>KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                   |                                                                  |                                                                  |                                    |                                |
| ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu                                                                                            |                                                                  |                                                                  |                                    |                                |
| BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Prof. Dr. Uğur KOÇER                                                                                                                                                                              |                                                                  |                                                                  |                                    |                                |
| Unvanı/Adı/Soyadı                      | Uzmanlık Alanı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Kurumu                                                                                                                                                                                            | Cinsiyet                                                         | Araştırma ile İlişki                                             | Katılım *                          | İmza                           |
| Prof. Dr. Uğur KOÇER                   | Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrah                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi                                                                                                                                                         | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>         |                                |
| Prof. Dr. Burcu DUYUR ÇAKIT            | Fizik Tıp ve Rehabilitasyon                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi                                                                                                                                                         | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>         |                                |
| Prof. Dr. Hülya DAŞAR                  | Anestezi ve Reanimasyon                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi                                                                                                                                                         | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>         |                                |
| Prof. Dr. Hatice ÇELİK                 | Kulak Burun Boğaz Kliniği, Ağız Yüz ve Çene Cerrahisi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi                                                                                                                                                         | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>         |                                |
| Doç. Dr. Güney SOYDAN                  | Farmakoloji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi                                                                                                                                                             | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>         |                                |
| Doç. Dr. Petin Seher ÖZTEKİN           | Radyoloji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi                                                                                                                                                         | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>         |                                |
| Uzm. Dr. Yunus Emre BULUT              | Halk Sağlığı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ankara Halk Sağlığı Müdürlüğü                                                                                                                                                                     | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>         |                                |
| Öğr. Grv. Dr. Seyhan DEMİR KARABULUT   | Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Bağkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi                                                                                                                                                               | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>         |                                |

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Uğur KOÇER  
İmza:

# KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

|                                  |                               |                                                                                                                                                                                                   |                                       |                                       |                            |                                       |                            |                            |  |
|----------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|----------------------------|----------------------------|--|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI            |                               | Endometrioma Tanısı Olan Reprodüktif Dönemdeki Kadınlarda Cysteine Rich, Heparin- Binding Protein ( CCN-1 Protein ) Seviyesinin Ölçülmesi ve Hastalığın Şiddeti ile İlişkisinin Değerlendirilmesi |                                       |                                       |                            |                                       |                            |                            |  |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU |                               | -                                                                                                                                                                                                 |                                       |                                       |                            |                                       |                            |                            |  |
|                                  |                               |                                                                                                                                                                                                   |                                       |                                       |                            |                                       |                            |                            |  |
| Prof. Dr. Nurten ÜNLÜ            | Göz Hastalıkları              | S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi                                                                                                                                                          | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |  |
| Doç. Dr. Rukiye ÜNSAL SAÇ        | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları | S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi                                                                                                                                                          | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |  |
| Doç. Dr. Aziz Müflü BARLAŞ       | Genel Cerrahi                 | S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi                                                                                                                                                          | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |  |
| Av. Fatma Handenur HENDEK        | Avukat                        | Ankara Barosu/Serbest Avukat                                                                                                                                                                      | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |  |
| Müh. Alperen ORHAN               | Biyomedikal Mühendisi         | S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi                                                                                                                                                          | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |  |
| Öğr. Mustafa Sadık ÖZCAN         | Öğretmen                      | Ankara Kız Anadolu İmam- Hatip Lisesi                                                                                                                                                             | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |  |

## EK-2: AYDINLATILMIŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU



T.C.  
S.B.Ü. ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Ben .....yukarıda yazılanları okudum ve anladım.  
Araştırma ile alakalı araştırmacılara soru sorma olacağı buldum ve sorduğum sorulara doyurucu  
yanıtlar aldım. Bu koşullarda söz konusu araştırmaya gönüllü olarak katılmayı ve katılımımdan elde  
edilen tetkik sonuçlarına ait medikal verilerin araştırma ekibince kullanılmasını, araştırma  
süresince herhangi bir aşamada çekilme hakkım saklı kalmak koşuluyla hiçbir baskı altında  
olmaksızın kendi rızamla kabul ediyorum.

PROTOKOL NUMARASI:

KATILIMCI ARAŞTIRMACI

Adı-Soyadı:

İmza:

Tarih:

**Not:** Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu doldurması sırasında araştırma ekibinde yer alan Dr.  
Özge SAYGILI İRHAN , katılımcılara yardımcı olacaktır. Katılımcılara konu ile ilgili ihtiyaç  
duyacakları her türlü bilgi için yardımcı araştırmacının iletişim bilgileri aşağıda yer almaktadır.

Araştırmacı: Dr. Özge SAYGILI İRHAN

### EK-3: HASTA TAKİP FORMU

#### DR.ÖZGE SAYGILI İRHAN TEZ ÇALIŞMASI HASTA TAKİP FORMU

Bu çalışmada Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran 18-45 yaş arası gebe olmayan, endometriozis tanısı mevcut olup daha önce endometriozis hastalığı nedeni ile ilaç kullanmamış ve opere olmamış; çalışmaya katılmaya gönüllü hastalar çalışma grubuna dahil edilerek takip edilecektir. Yine 18-45 yaş arası gebe olmayan endometriozis dahil tanımlanabilen jinekolojik patolojisi olmayan gönüllü hastalar kontrol grubuna dahil edilecektir.

Hastanın Adı-Soyadı:

Yaş:

TC Kimlik No:

Protokol No:

Telefon No:

Gravida:

Bilinen Hastalıkları:

Geçirilmiş Operasyonları:

Kullanılan İlaçlar:

USG Muayane Sonuçları(Eshre 20 Endometriozis Sınıflandırmasına Göre Evre):

PAS:

Laboratuvar Sonuçları

Hg:

Wbc:

CRP:

CA-19.9:

CA-125:

FSH:

E2:

AMH:

CCN-1:

Hastaya Uygulanan Tedavi:

Tedavi Sonrası Laboratuvar Sonuçları:

Hg:

Wbc:

CRP:

CA-19.9:

CA-125:

FSH:

E2:

AMH:

CCN-1: