



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**OVARYEN ENDOMETRİOMASI OLAN IVF YAPILAN
HASTALARDA SERUM VE FOLİKÜL SIVISINDA GDF-9 VE
BMP -15 PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. AYTEN RASULZADE**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. AHMET ERDEM**

**ANKARA
HAZİRAN 2023**



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**OVARYEN ENDOMETRİOMASI OLAN IVF YAPILAN
HASTALARDA SERUM VE FOLİKÜL SIVISINDA GDF-9 VE
BMP -15 PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. AYTEN RASULZADE**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. AHMET ERDEM**

**ANKARA
HAZİRAN 2023**

TEŞEKKÜRLER

Asistanlığım boyunca bilgi ve birikimlerini bizimle paylaşan, eğitimimiz için her türlü çabayı gösterip çalışma azmiyle bize örnek olan ve akademinin önemini vurgulayan Gazi Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Anabilim Dalı Başkanı ve tez danışmanım değerli hocam Prof.Dr Ahmet Erdem 'e

Universite yıllarımdan itibaren bilgi ve tecrübelerini bana büyük bir sabırla ve sevgiyle en iyi şekilde aktaran eğitimime her yönüyle katkıda bulunan başlangıçta intern' ü olarak başladığım bu yolda asistanlık süresince de öğrencisi olmaktan onur ve mutluluk duyduğum Prof.Dr Mehmet Anıl Onan'a

İhtisas eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum klinik ve cerrahi tecrübelerini bana büyük bir sabırla ve sevgiyle en iyi şekilde aktaran , kazandırdıkları cerrahi nosyonla özgüvenli olmamda büyük emeği olan saygıdeğer hocalarım Prof.Dr Ahmet Erdem , Prof. Dr Mehmet Erdem , Prof.Dr Mehmet Anıl Onan, Prof. Dr Mesut Öktem ve sadece bir hoca olarak değil, aynı zamanda abilik yapan Doç.Dr Erhan Demirdağ' a ve tüm hocalarıma,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum iyi ve kötü günleri paylaştığımız beraber gülüp beraber ağladığımız sevgili Dr. Günel Sadikhova başta olmakla tüm çalışma arkadaşlarıma'

Hayatımın her aşamasında ve bugünlere ulaşmamda sonsuz emeği olan, sevgilerini hic eksik etmeyen tüm kararlarımda her zaman yanımda olan varoluş sebeplerim en kıymetlilerim canım babam Elnur Rasulov'a canım annem Zabite Rasulova' ya ve he zaman iyiki var dediğim canım abim Pehlivan Rasulov'a

Sabır ve fedakarlıklarla bütün zorlu süreçlerim de yanımda olan, yaşadığım her anı kıymetli kılan hayatımdaki en özel ve en büyük destekçim hayat arkadaşım, sevgili eşim Dr. Turan Mammadaliyev 'e

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER VE GRAFİKLER	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İnfertilite.....	3
2.1.1.İnfertilite tanımı.....	3
2.1.2. İnfertil çiftin değerlendirilmesi	4
2.1.3 İnfertilite nedenleri	6
2.1.4. İnfertilite Patofizyolojisi ve Endometriozis ile ilişkisi.....	6
2.2. Endometriozis ve Endometriomannın Tanımı	7
2.3. Epidemiyoloji	8
2.3.1 Endometriozisin Risk Faktörleri	9
2.4. Endometriozisin Etyolojisi.....	12
2.4.1.Retrograd Menstrüasyon ve İmplantasyon Teorisi (Sampson Teorisi).	13
2.4.2. Çöломik Metaplazi (Mayer Teorisi).....	13
2.4.3. İndüksiyon teorisi (Kök Hücre Teorisi)	14
2.4.4. Lenfatik veya Vasküler Metastaz (Halban Teorisi)	14
2.4.5. Embriyonik Kalıntı Teorisi	14

2.5. EndometriOziSiN Patogenezi.....	15
2.5.1. Endokrin Faktörler	15
2.5.2 Genetik Faktörler.....	16
2.5.3 İmmünolojik Faktörler	18
2.5.4 Anatomik Faktörler	19
2.5.5 Çevresel Faktörler	19
2.6. Endometriozis Lezyonlarının Anatomik Yerleşim Alanları	20
2.6.1. Nadir Görülen Yerleşim Alanları	20
2.6.2. Endometrioma	22
2.7. Endometrioziste Klinik Bulgular Ve Tanısı.....	25
2.7.1 Semptom ve Bulgular	25
2.7.2. Fizik Muayenene	27
2.7.3. Laboratuar Testleri	28
2.7.4. Görüntüleme	30
2.7.5. Tanısal laparoskopi.....	33
2.7.6. Malignite ile ilişkisi.....	35
2.8. Endometriozisin Sınıflandırma Sistemleri	36
2.8.1. Revize Edilmiş Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (rASRM) Sınıflandırması	37
2.8.2. ENZIAN Sınıflandırması	39
2.8.3. Endometriozis Fertilite İndeksi	41
2.9. EndometriOziS TedaviSi.....	43
2.9.1. Medikal tedavi	45

2.9.2. Cerrahi tedavi	52
2.10. İn Vitro Fertilizasyon (İVF)	56
2.11. Yumurta Toplama İşlemi (Oosit Pick Up – OPU)	56
2.12. GDF-9 ve BMP-15	57
3. GEREÇ VE YÖNTEM	63
3.1. Hasta seçimi	63
3.2. Tedavi siklusu - Yumurta toplama günü folikül sıvılarının alınması.....	64
3.3. Serum elde edilmesi ve hazırlanması	66
3.4. Folikül Sıvısında ve Serum da GDF-9 ve BMP-15 Parametrelerinin Ölçümü,	66
3.5. Embriyo ve Oosit kalitesinin belirlenmesi	69
3.6. İstatistiksel Analiz	70
4. BULGULAR	72
5. TARTIŞMA.....	85
6. SONUÇ	94
7. KAYNAKLAR.....	97
8. ÖZET	110
9. SUMMARY	113
10. EKLER	116
10.1. Etik Kurul Onayı	116
11. ÖZGEÇMİŞ.....	118

KISALTMALAR

ACOG:	American College of Obstetricians and Gynecologists.
BMP-15:	Bone Morfogenik Protein 15
CA:	Kanser antijeni
COX-2:	Siklooksijenaz tip 2
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
ER:	Östrojen reseptörü
FSH:	Folikül Stimule Eden Hormon
GDF-9:	Growth Diferasyon Faktör 9
GnRH:	Gonadotropin Releasing hormone
GWAS:	Genome – wide association study
hMG:	Human Menopausal Gonadotropin
HSG:	Histerosalpingografi
IUI:	İntrauterin inseminasyon
İVF:	İn Vitro Fertilizasyon
KISS1:	Kisspeptin
KOK:	Kombine Oral Kontraseptif
LH:	Luteinizan Hormon
LNG-RİA:	Levonorgestrel salımlı Rahim içi Araç
LUNA:	Laparoskopik uterosacral nerve ablation
MCP-1:	Monosit kemotaktan protein-1

MPA:	Medroksiprogesteron asetat
NK:	Natüral killer
NSAİİ:	Non steroid antiinflamatuvar
OPU:	Oosit Pick Up
O-RADS:	Ovarian Reporting and Data System
PGE 2:	Prostaglandin E2
RANTES:	Regulated on activation normal T cell expressed and secreted
SED:	Sosyo ekonomik düzeyi
SHBG:	Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
SPRM:	Selektif progesteron reseptör modülatörleri
TCDD:	Tetraklorodibenzo - p-dioksin
TES:	Torasik Endometriozis Sendromu
TNF :	Tümör Nekrotizan Faktör
VKİ:	Vücut kitle indeksi
YÜT :	Yardımcı Üreme Teknolojisi

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Yaş Aralıklarına Göre Infertilitenin Değerlendirilmesi	5
Tablo 2. Endometriozis Gelişimin De Etkili Ola Bilecek Genler Ve Onların Biyolojik Etkileri	17
Tablo 3. Endometriozis Tedavisindeki Medikal Ajanlar	45
Tablo 4. Endometriozis Tedavisinde Kullanılan Preogestiner.....	48
Tablo 5. Endometriozisin Tedavisinde Abd Ve Ab Ülkelerinde Kullanılan İlaçlar	51
Tablo 6. Gruplara Göre Nicel Kişisel Özelliklerin Karşılaştırılması	72
Tablo 7. Gruplara Göre Fsh, E2, Amh Ve Tsh Parametrelerinin Biyokimyasal Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	73
Tablo 8. Gruplar Arasında Sigara, Alkol Ve Hastaların Adet Düzeni Gibi Özellikleri Arasındaki İlişkilerin İncelenmesi	74
Tablo 9. Gruplar İle Gebeliğe İlişkin Özellikler Arasındaki İlişkilerin İncelenmesi	74
Tablo 10. Gruplara Göre Afs, Toplam Oosit Sayısı, Toplam M2 Oosit Sayısı, 2 Pn Oosit Sayısı, Blast Oranı, Matürasyon Oranı Ve Fertilizasyon Oranı Değerlerinin Karşılaştırılması	75
Tablo 11. Gruplara Göre Folikül Sıvısı Ve Serum Gdf-9 Ve Bmp-15 Değerlerinin Biyokimyasal Sonuçlarının Karşılaştırılması	76
Tablo 12. Endometriomalı Hasta Grubunun Folikül Sıvısı Ve Serum Gdf- 9 Ve Bmp-15 Değerleri İle Hastanın Yaş, Bmi, Amh, Afs Ve Toplam Oosit Sayısı Değerleri Arasındaki İlişki	77

Tablo 13. Kontralateral Tarafı Sağlam Olan Hasta Grubunun Folikül Sıvısı Ve Serum Gdf-9 Ve Bmp-15 Değerleri İle Hastanın Yaş, Bmı, Amh, Afs Ve Toplam Oosit Sayısı Değerleri Arasındaki İlişki.....	78
Tablo 14. Kontrol Grubunun Folikül Sıvısı Ve Serum Gdf-9 Ve Bmp-15 Değerleri İle Hastanın Yaş, Bmı, Amh, Afs Ve Toplam Oosit Sayısı Değerleri Arasındaki İlişki	79
Tablo 15. Gruplara Göre Serum Ve Folikül Sıvısı Gdf-9 Ve Bmp-15 Değerleri Arasındaki İlişkilerin İncelenmesi	82

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER

Şekil 1. Endometrioma TVUSG görüntüsü.....	32
Şekil 2. Endometriomanın MRG görüntüsü.....	33
Şekil 3. Laparoskopik izole endometrioma görüntüsü.....	34
Şekil 4. Laparoskopik derin infiltratif endometriozis ve endometrioma görüntüsü...	35
Şekil 5. Endometriomanın Laparoskopik Cerrahide Rüptüre Olmuş İçeriği ile Beraber Görüntüsü	35
Şekil 6. Revize Edilmiş Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (rASRM) Sınıflandırması	38
Şekil 7. ENZİAN Sınıflandırması	40
Şekil 8. Endometriozis Fertilité İndeksi	42
Şekil 9. Primordiyal-primer folikül geçişi ile ilgili uyarıcı ve baskılayıcı büyüme faktörleri	59
Şekil 10. TGF- β süperailisi üyelerinin teka-granüloza hücreleri ve granüloza hücreleri-oosit arasında karşılıklı etkileşimleri	62
Grafik 1. GDF-9 serum ve folikül sıvısı değerlerinin dağılımı	80
Grafik 2. BMP-15 serum ve folikül sıvısı değerlerinin dağılımı	81

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endometrial gland ve stromanın uterin kavite dışında ektopik yerleşimi endometriozis olarak tanımlanmakta olup en sık implantasyon yerleri pelvik periton , rektovajinal septum ve pelvik organlardır.[1] Reprodüktif yaştaki kadınlar da yaklaşık %10 oranında görülmekle beraber pelvik ağrı , infertilite , dismenore, disparoni gibi semptomlarla kendini gösterir. [2]

Endometriozis kaynaklı over de bulunan içersinde kalın, visköz koyu kahverengi sıvı (çukulata mayi) ile karakterize kistlere endometrioma adı verilmektedir.

Endometriozisli kadınlar da bir çok faktöre bağlı olarak infertilite gelişebilmektedir.Endometriozisin neden olduğu bir çok inflamatuvar süreç dışında endometrioma nedenli cerrahi geçiren hastalarda azalmış over rezervi bu duruma sebep olmaktadır. Bu nedenle endometriomalı kadınlar Yardımcı Üreme Teknolojisi (YÜT) gereksinimini artıran önemli nedenlerden biridir.[3]

Üreme çağındaki kadınlarda parakrin düzenleyicilerden grow differentiation faktör 9 (GDF-9) ve bone morfogenetik faktör 15 (BMP 15)'in fertilite üzerine etkisi bilinmektedir.Yapılan bir çok çalışmada serum örneklerin de bakılan grow differentiation faktör 9 (GDF 9) ve bone morfogenetik faktör 15 (BMP 15) düzeylerinin In Vitro Fertilization (IVF) yapılan infertil kadınlarda toplanan oosit sayısı ve kalitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiş olup bu markerların bir biyobelirteç olarak kullanımlasına olanak sağlamıştır.Ancak

endometriomalı kadınlarda grow differentiation faktör 9 (GDF 9) ve bone morfogenetik faktor 15 (BMP 15) düzeylerinin oosit sayısı ve kalitesi, gebelik oranları ve sonuç olarak In Vitro Fertilizasyon (IVF) başarısı üzerine etkisini belirleyen yeterli veri bulunmamaktadır.[4]

Bu çalışmada amacımız İpsilateral Endometrioması olan ve Endometrioma cerrahisi geçiren In Vitro Fertilizasyon (IVF) yapılan hastalarda serum ve folikül sıvısı örneklerinde grow differentiation faktör 9 (GDF 9) ve bone morfogenetik faktor 15 (BMP 15) düzeylerinin değerlendirilmesini planladık. Elde edilen sonuçların In Vitro Fertilizasyon (IVF) sikluslarındaki başarıyı önceden ön görebilen bir belirteç olup-olmamasıyla beraber, düşük oosit kalitesi ve sayısı, maturasyon hızı , fertilizasyon hızı, blastokist gelişme ve sonuç olarak gebelik oranlarını değerlendirmeyi amaçladı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnfertilite

2.1.1.İnfertilite tanımı

İnfertilite: üreme çağındaki çiftlerde 1 yıl süresince her hangi bir kontraseptif yöntem kullanmadan, düzenli ilişkiye ragmen gebeliğin oluşamaması durumu olarak tanımlanmaktadır. Genel infertilite prevalansı üreme çağındaki çiftlerde yaklaşık olarak % 12-15 oranında izlenmektedir. İnfertiliteyi belirleyen en önemli belirteç yaş olup, kadın yaşı arttıkça bu oranda artmaktadır.[5]

Fekundabilite: Üreme çağındaki kadınlar da bir menstrüel period boyunca korunmasız ilişki sonucunda gebeliğin oluşma ihtimali olup, ileri kadın yaşı bu durumu etkileyen ana nedenlerden biridir.Bazı verilerde 35 yaş altı kadınlarda fekundabilite oranı % 20 oranında olduğu gözlenmektedir.

Fekundite: Düzenli ve her hangi bir kontraseptif yöntem kullanılmayan bir menstrüel siklusda canlı doğumun oluşma ihtimali olup , fekundabiliteden daha düşüktür.

Primer İnfertilite: Daha öncesinde kendiliğinden klinik olarak hiç gebeliği olmayan hastaları ifade eder. Ancak medikal , intrauterin inseminasyon (IUI), YÜT veya herhangi bir cerrahi girişim yoluyla klinik gebelik elde eden hasta grupları da primer infertil tanımı altında kabul edilmektedir.[6]

Sekonder İnfertilite: En az 1 kez klinik gebelik elde eden , ister canlı doğumla sonuçlansın veya sonuçlanmasın, ancak şu an infertile kriterlerini karşılayan hasta gruplarını ifade eder.[7]

2.1.2. İnfertil çiftin değerlendirilmesi

İnfertilite açısından, 1 yıl boyunca her hangi bir kontraseptif yöntem kullanmayan ve düzenli ilişkiye rağmen gebe kalamayan çiftler detaylı değerlendirilmelidir. Ancak bu süre 35 yaş üzeri infertil hastalarda 6 ayı geçmesi halinde veya klinik değerlendirmede risk oluşturacak nedenlerin saptanması durumunda daha erken değerlendirilmeye alınıp tedaviye başlanmalıdır. Ancak bu değerlendirme için, 40 yaş üzeri infertile hastalar hiç beklemeden tedavi sürecine geçilmelidir. [7] Detaylı bir anamnez sonrasında YÜT açısından değerlendirilmeye alınan çiftler de doğru tedaviyi uygulamak için infertilite nedeninin doğru bir şekilde belirlenmesi gerekmektedir. Ovulatuvar disfonksiyonu olan , uterin veya tubal hastalığı olup bu nedenle cerrahi geçiren , erken ovaryen yetmezliğe neden olan risk faktörlerinin bulunduğu (pelvik radyasyon öyküsü, sitotoksik ilaç kullanımı, geçirilmiş over cerrahisi öyküsü, sigara , menapoz ve prematür ovaryen yetmezlik açısından aile öyküsü) durumlar varsa, ileri derece endometriozisi , azalmış over rezervi, 35 yaş üzeri ve erkek faktörü olan infertil çiftler zaman kaybetmeden değerlendirilmelidir. [8]

Tablo 1. Yaş aralıklarına göre infertilitenin değerlendirilmesi [5]

12 ay süresince korunmasız ilişkinin ardından değerlendirme <35 yaş altı olan ve olası risk faktörü olmayan kadınlar
6 ay süresince olan korunmasız ilişkinin ardından değerlendirme 35-40 yaş arası kadınlar
Başvurulduğunda hemen değerlendirme >40 yaş olan kadınlar Ovulatuvar bozuklukları olan kadınlar Pelvik radyasyon (RT) öyküsü bulunanlar veya ileri derece endometriozisli kadınlar Kemoterapi almış infertil hastalar Uterin veya tubal problemi olan kadınlar Erkek faktörlü infertilite

Ultrasonografinin uterus değerlendirilmesinde rolü büyük olup , % 55-85 oranında anomali , polip , myom gibi yapısal patolojilerin tanısı konulabilmektedir. Histeroskopi hem tanı hem de tedavi yöntemi olarak intrauterin lezyonlarda altın standart yöntem olarak kullanılmaktadır. [8]

Tubal açıklığın değerlendirilmesin de ise histerosalpingografi (HSG) kullanılmakta olup, bu yöntemle uterin kaviteye kontrast madde verilmesi sırasında alınan görüntülerle kavite ve tubal yapılar değerlendirilir.

2.1.3 İnfertilite nedenleri

Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı çok merkezli bir çalışmada , infertilite tanısı almış çiftlerin % 20'sinde erkek faktör , % 38 oranında sadece kadın faktörü ve % 27'sinde ise her iki tarafda da tesbit edilmiş altta yatan neden bulunmuş olup , sadece %15 hastada açıklanamayan infertilite tanısı konulmuştur.[7]

2.1.4. İnfertilite Patofizyolojisi ve Endometriozis ile ilişkisi

İnfertilitenin patofizyolojisi multifaktoriyel olup, çiftlerin yaklaşık % 15'inde birden çok neden bir arada saptanmıştır.[9]

Literatürde, endometriozis kuvvetli bir infertile nedeni olarak yer almaktadır. Endometriozisi olan hastalarda oluşan batın içi yapışıklıklar nedeni ile adneksler arası motiliteyi bozup oosit yakalanmasını engellediğinden subfertilite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Aylık fekundite oranı endometriotik ovaryen kistlerin spontan ovulasyonu etkilemesi sonucu azalır. Sonuç olarak fekundite ve toplam gebelik oranı ile hastalığın evresi arasında negatif kolerasyon vardır. Erken evre endometriyozisin oluşturduğu hafif inflamatuvar yanıtla ovaryen, peritoneal, tubal ve endometriyal fonksiyonları bozarak defektif follikülogenez, fertilizasyona yol açmaktadır. Ayrıca bu hastalarda tubal faktöre bağlı IVF sonrası embriyo implantasyonu azalır.[10] Hafif veya erken evre endometriozise yönelik cerrahi tedavi sonrasında aylık fekundite ve gebelik oranlarını arttırdığını gösteren yayınlar mevcut. İlerlemiş endometriyozis ise; bozulmuş pelvik anatomi ve adhezyonlarla ilişkili olup,

oosit salınımını , sperm motilitesini değiştirebilir, düzensiz myometriyal kasılmalara neden olabilir, fertilizasyonu ve embriyo taşınmasını bozabilir.[11, 12]

2.2. Endometriozis ve Endometriomannın Tanımı

Endometriozis, uterin kavite dışında endometrial dokunun (gland ve stromanın) bulunduğu kronik ve inflamatuvar süreçlere yol açan bir hastalıktır.[13] İmplantasyon alanları batın içinde pelvik organlar ve periton olmakla beraber ekstra pelvik olarak bağırsak, mesane ve akciğerde de bulunabilir. [14] Hastalar % 50-70 olasılıkla semptomatik olup başlıca başvuru sebepleri arasında kronik pelvik ağrı , dismenore , disparoni , infertilite yer almaktadır. Bu hastalık östrojen bağımlı bir hastalık olup üreme çağındaki kadınların yaklaşık % 2 ila %10 oranında bulunurken infertil hastalarda % 50 oranında bulunabilir. [15]

Endometriozisin tanısı hastaların öykü, semptom ve bulgularına dayanarak ve ardından yapılan fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri yardımıyla skarlı lezyondan ya da laparoskopi sırasında alınan materialın histopatolojik olarak incelenmesiyle kesin tanısı konur. Operasyon esnasında lezyonun cerrah tarafından görsel olarak tanımlanması klinisyenin deneyimine , peritoneal hastalığı her türlü spekturumda tanıya bilme yeteneğine bağlıdır. Endometriozis kliniği geniş dağılıma sahip olduğundan tanının konulmadığı durumlarda hastaların geçikmiş ve yetersiz tedavi almaları gibi durumlara sebep olur. [16]

Endometrioma , intraovaryen hemorajiden kaynaklanan kalın , viskoz kahverengi sıvı içeren kistlerdir. Endometriomlar ultrasonda buzlu cam ekojenitesi gösteren düzgün yüzeyle Kistler şeklinde görülür. Bu Kistler genel olarak ultrason ile tanı konulmakla beraber laparoskopi altın standart tanı yöntemidir. [17]

2.3. Epidemiyoloji

Endometriozis üreme çağındaki kadınları etkilemekle beraber adolesan ve postmenapoz hormon replasman tedavisi alan kadınları etkileyen östrojen bağımlı jinekolojik bir hastalıktır. Reprodüktif çağındaki kadınların % 10- 15 inde görülmekle beraber kronik pelvik ağrısı olan hastaların % 70 ni , ağrısı olmaksızın açıklanamayan infertilitesi mevcut olan hastaların yaklaşık % 50 sini etkilediği bilinmektedir. [18]

Ondan fazla ülkede semptomları nedeniyle cerrahi planlanan ve diagnostik laparoskopi yapılan hastalar da endometriozisin % 35 ile %100 aralığında bir orana sahip olduğu izlenmiştir. [19] Bu nedenle tanısal amaçlı girişim yapılan bu grup semptomu olan hastalarda elde edilen verilerin genel toplumdaki doğru yaygınlık sonuçları ile kolere olmayacağı ve daha yüksek oranlarda görülebileceği öngörülmüştür. Diğer bir taraftan başka nedenlerle operasyona alınan hastalarda insidental olarak yakalanan endometriozisi olan asemptomatik hastalarda değerlendirilen sonuçların genel toplumdaki verilerden daha düşük ola bileceği görülmüştür.[20]

2.3.1 Endometriozisin Risk Faktörleri

Aile öyküsü

Aile öyküsü bulunan özellikle birinci derece akrabasında endometriozisi olan kadınlarda hastalık görülme riski normal popülasyona göre yedi ila dokuz kat yükselmektedir. Hastalığın geçiş yolunun multifaktöriyel ve multigenik olması bu hastalık için insidansın yüksek olmasına sebep olmaktadır.[21, 22] Yapılan başka çalışmalarda hastalığın insidansının tek yumurta ikizlerinde artmış olması, endometriozisin genetik geçiş olabileceğine dair verileri desteklemektedir.[23]

Sosyo-ekonomik Düzey

Endometriozis sosyo-ekonomik düzeyi (SED) düşük olan kadınların aksine yüksek olanlarda daha fazla görülmektedir. Bu duruma genel olarak yüksek SED'e sahip hastaların sağlık hizmeti koşullarına daha kolay sahip olmaları ve sağlıkla ilgili farkındalıklarının daha fazla olmalarıyla açıklana bilir. Diğer bir yandan SED kişilerin beslenme alışkanlıkları, vücut kitle indeksleri , fiziksel aktivite ve üreme sıklığı gibi endometriozis için risk düzeylerin artıran bir çok faktörle ilişkilendirilmiştir.[24, 25]

Doğum Kontrolü

Kombine Oral Kontraseptif (KOK) kullanan hastalarda azalan menstrüel kan miktarıyla beraber peritona dökülen endometrial dokuların retrograd akımını ve sonuç olarak implantasyon riskini azalttığı görülmüştür.[26] 2010 yılında 18

çalışmanın dahil edildiği bir meta analizden elde edilen veriler sonucunda diğer olasılıklara rağmen KOK kullanan kişilerdeki rölatif riskin 2 kat daha az olduğu bildirilmiştir.[27]

Üreme Öyküsü ve Jinekolojik Faktörler

1980'li yıllardan itibaren ilk menarş yaşı, reproduktif dönem , menstrüel sikluslar, hormonal değişiklikler , parite, adet düzensizlikleri gibi bir çok konunun endometriozis gelişiminde rolü olduğuna dair bir çok çalışma yapılmıştır.[28] Yayınlanan bu verilerde erken başlayan menarş yaşının, doğum yapmamış nullipar kadınların , ağırlı ve daha uzun süren adet döngüsüne sahip hastaların endometriozis geliştirme riskine daha fazla sahip oldukları sonucuna varılmıştır.[29-31] Bahsi geçen bu durumlar daha fazla adet kanama miktarına ve süresine maruz kalma durumunu artırdığından bu durumlarda endometriozis gelişme riskinin retrograd menstrüasyon hipotezini dayalı verilerini daha da güçlendirmektedir. Ayrıca gebelik süresince yükselen progesterin düzeylerinin hastalığın gelişimini bozmasıyla ilgili veriler nullipar hastalarda endometriozisin daha fazla görülmesiyle ilgili kanıtları desteklemektedir. [32]

Beden Kitle İndeksi ve Yağ Dağılımı

Vücut kitle indeksi (VKİ) ile endometrioma arasında negatif korelasyon bulunduğu dair literatürde çok sayıda veri bulunmaktadır. [33] Bu sonuçları destekleyecek veriler arasında : obez hastalarda endometriozis açısından yapılacak olan tanısal değerlendirmelerin daha zor olması, endometriozisi olan hastalarda azalan iştah durumuna bağlı düşük VKİ, VKİ çok düşük bireylerde

ortaya çıkan adet döngülerinde düzensizlik, anovulatuvar sikluslar ve sonuç olarak infertilite düzeylerinde artış gösterilebilir.[27, 34]

Vücut kitle indeksinin (VKI) yanında vücut yağ dağılım tipi ve oranının da endometriozis gelişiminde rolü olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur. Bel – kalça oranı yüksek olan kişilere nazaran düşük olan bireylerde endometriozisin en az üç kat daha fazla izlendiği gösterilmiştir.[35]

Beslenme

Vücuttaki östrojen düzeyi ve aktivitesi, enflamasyonla ilgili süreç, anormal menstrüel sikluslar gibi endometriozisle ilgili vücutta gelişen bir çok patolojik ve fizyolojik süreçler kişilerin beslenme düzeyinden etkilenmektedir.[36] Beslenme alışkanlığının endometriozis gelişimine etkisini gösteren verilerin bulunmasına rağmen , meyve , sebze ve kırmızı et gibi spesifik besinlerle ilgili kesin veriler bulunmamaktadır.[37]

Fiziksel Aktivite

Fiziksel aktivitenin vücuttaki östrojen düzeylerini düşürerek, seks hormonu bağlayıcı globülin düzeylerini arttırıp , dolaşımdaki serbest östrojen seviyesini azaltarak, aynı zamanda insülin direncini ve hiperinsülinemiyi azaltarak ve pro-inflamatuar sitokin seviyesini azaltıp anti-inflamatuar sitokin düzeyini arttırarak endometriozis gelişimine engelleyici etkisi olduğu gösterilmiştir.[38] Endometriozis gelişiminde fiziksel aktivitenin azaltıcı etkisini

belirten yayınlar çok tutarlı olmasa da çoğunlukla koruyucu etki sağladığı düşünülmektedir.[39, 40]

Alkol Alımı

Alkol overlerden östrodiol salınımına LH üretimi ve aromataz aktivitesi yoluyla sebep olmaktadır.[41] Kronik inflamatuvar hastalık insidansını uzun süreli alkol alımı pro-inflamatuvar sitokin üretimini ve salınımını artırarak neden olmaktadır.[42]

Parazzeni ve arkadaşları tarafından alkol alımının endometriozis gelişmesine sebep olduğu ve bu durumun doz bağımlı olduğunu gösteren meta analiz 2013 yılında yayınlanmıştır. [43]

Sigara

Sigara kullanımının endometriozis gelişiminde etkisini değerlendiren bir çok çalışma bulunmasına rağmen literatürde hala tutarsız bulgular da bulunmaktadır.[26, 44, 45] Bu tutarsızlıkların fertiliteye neden olacak başka nedenlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. NSHII' de fertil ile intertil kadınlar arasında sigara içmenin endometriozis gelişimi değerlendirilmiş olup fertil kadınlarda pozitif , infertil kadınlarda negatif kolerasyon olduğu izlenmiştir.[26]

2.4. Endometriozisin Etyolojisi

Endometriozis östrojen bağımlı bir hastalık olup histopatogenezini açıklayan bazı teoriler mevcuttur.

2.4.1.Retrograd Menstrüasyon ve İmplantasyon Teorisi (Sampson Teorisi)

1920' li yıllarda Sampson tarafından ortaya konan bu teori ilk ve en yaygın teori olup, menstrüasyon sırasında endometrial hücrelerin transtübal regürjitasyonu sonucu peritoneal alana dökülmesi, implantasyonu , çoğalması ve endometriyotik odakların oluşması esasına dayanır.[46] Retrograd regürjitasyon adet gören kadınların %70-80' inde görülür. Bu teoriyi destekleyen bir çok kanıt olmasına rağmen diyalize giren hastalarda mens sırasında peritoneal diyaliz sıvısında endometrial fragmanların izlenmesi teoriyi güçlü kılan yanlarındandır. Ayrıca uterus çıkış yolu obstrüksiyonu bağlı anormal uterin kanaması olan hastalarda endometriozis gelişme riski yüksek olup , obstrüksiyonun açılmasından sonra gerilediği izlenmiştir.[47]

2.4.2. Çöломik Metaplazi (Mayer Teorisi)

Çöломik Metaplazi teorisi periton boşluğunu örten çöломik epitel hücrelerinin pluripotent bir doku olduğu ve metaplastik transformasyon sonucunda endometrial gland benzeri yapılara farklılaştığını destekliyor.Epitel hücrelerinde metaplazi kendiliğinden gelişebileceği gibi hormonal , enfeksiyöz ve ya her hangi bir tetikleyici uyaran sonucunda da oluşabilir. Prepubertal kızlar da, adet göremeyen hatta Müllarian agenezisi olan hastalarda , erkekler de görülen endometriozis vakaları çöломik metaplazi hipoteziyle desteklenebilir.[48, 49]

2.4.3. İndüksiyon teorisi (Kök Hücre Teorisi)

İndüksiyon teorisi farklılaşmamış kök hücrelerin hormonal ve biyolojik faktörlerin etkisiyle endometrial dokulara dönüşümünü desteklemektedir. Diferansiyonda etki gösteren faktörler eksojen olabileceği gibi endometriumdan direk olarak salınarak endojen de ola bilir.[50] Literatürde estrogen etkisiyle over yüzel epitelinin endometriuma diferansiye olduğunu gösteren in vitro çalışmalar mevcut. Ancak bu faktörlerin bazı hastalarda endometriozise neden olurken diğer bir grup hastada neden etki etmediği hala bilinmemektedir.[51]

2.4.4. Lenfatik veya Vasküler Metastaz (Halban Teorisi)

Bu teori endometrial dokuların uterin kavite dışına hematojen veya lenfatik kanallar yoluyla yayılarak farklı ve uzak bölgelerde yerleşmesiyle ilgili hipotezi desteklemektedir.[52] Endometriozisin kasık bölgesi , perine, hatta uzak organ olarak perikard ve akciğerde bulunması bu teoriyi doğrular. [53]

2.4.5. Embriyonik Kalıntı Teorisi

Embriyonik kalıntı teorisi çeşitli uyaranlarla endometrial dokulara diferansiye olan Müllerian kanal hücrelerini içeren hipotezi desteklemektedir. Bu teori sonucunda erkeklerde ortaya çıkan endometriozis vakalarının endometrial kalıntı hücrelerinin çeşitli uyaranlarla farklılaşmasının sonucu olduğunu göstermektedir.[54]

2.5. Endometriozisin Patogenezi

2.5.1. Endokrin Faktörler

Östrojen endometriozis gelişiminde başlıca rolü olan endokrin hormondur. [55] Vücuttaki östrojenin ana kaynağı over dokusu iken , periferik dokuda da over ve adrenal bez kaynaklı androstenedionun östrona aromatisasyonu ile sağlanır. Endometriotik implantlarda östrojenin sentezini sağlayan başlıca iki enzim bulunur. Bunlardan ilki androstenedionu östrona çeviren aromatoz enzimi ve östronu östradiole çeviren 17 β hidroksisteroid dehidrogenaz enzim tip 1 olarak bilinmektedir. Endometriotik dokularda 17 β hidroksisteroid dehidrogenaz enzim tip 2 olmadığından östrojen yıkımı az görülür ve sonuç olarak lokal olarak östrojen fazlalığı görülür. Aynı zamanda aromataz aktivitesini çoğaltan Prostaglandin E2 (PGE 2) endometriumun stromal hücrelerin de bulunan PGE2 reseptörüne bağlanarak aromataz aktivitesine etki gösterir. Sonuç olarak düzeyi artmış olan aromataz enzim aktivitesiyle dokuda sentezi artan östrojen uterus endotel hücresin de bulunan siklooksijenaz tip – 2 (COX 2) aktivitesini artırır ve PGE2'nin yükselmesine neden olur. [56, 57]

Vücutta iki tip östrojen reseptörü (ER) bulunur. Östrojen reseptörü α proteinini(ER α) Östrojen reseptörü 1 (ESR 1) geni, ER β proteinini ise Östrojen reseptörü 2(ESR 2) geni kodluyor.[58] Östrojen reseptörlerine bağlandığında çekirdeğe giderek kofaktörleri aktifleyerek hedef genlerin transkripsiyonunu sağlıyor. Ana östrojenik etkiyi sağlayan (ER α) reseptörü ötopik endometrium da

Erβ' dan daha fazla iken endometriomaların kist cidarında tam tersi olarak Erβ ekspresyonu daha fazladır.[59]

2.5.2 Genetik Faktörler

Endometriozis gelişimin de rolü olan proteinleri kodlayan genlerde gerçekleşen mutasyonlar proteinlerin işlevlerini bozarak hastalığın gelişimine etki göstermektedir.[60] Bu proteinlere hipotalamik – hipofiz aksında görev alan folikül uyarıcı hormon (FSH) ve reseptörü (FSHR) veya bir diğer peptid olan , santral puberta prekoksia neden olan Kisspeptin (KİSS1) ve reseptörü (KİSS1R) örnek verilebilir. [61]

Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (Genome – wide association study – GWAS) ile son 10 yıl da endometriozis için risk faktörlerinin haritalanması ve bu verilerle ilgili bulgular daha net ortaya konulmuştur.[23] Literatür de endometriozisi olan hastaların akrabalarında , kontrol gruplarına oranla daha fazla bu hastalığın görülmesi endometriozisin kalıtılabilirliğini destekleyen önemli verilerdir. Aynı zamanda endometriozis riski tek yumurta ikizi olan kardeşler de çift olanlara nazaran daha yüksek oranda bulunmuştur. [62]

GWAS ile bildirilmiş bir çok genetik gen dizilimi ve varyasyonları endometriozisli hastalar için bildirilmiştir. Belirlenmiş olan genetik varyasyonların çoğu DNA' nın düzenleyici dizilimlerinde bulunduğu ve bunların çoğunun gen transkripsiyonlarının düzenlenmesini etkileyerek endometriozis gelişimine etki ettiği gösterilmiştir. [63]

Endometriozis gelişimine etkide bulunan varyasyonlarına yakın yerleşimli gen bölgelerini genom çalışmaları üzerine de yapılan son meta analizler de yayınlanmıştır. [64] [65] Tablo 1’ de endometriozis gelişimine etkide buluna bilecek genler ve onların biyolojik etkileri gösterilmiştir.

Tablo 2. Endometriozis gelişimin de etkili ola bilecek genler ve onların biyolojik etkileri

GEN	İŞLEVİ
WNT 4	Dişi üreme organlarının oluşumunda belirleyici gen olup uterus endometriumunda ve peritonda eksprese edilir.
ETAA1	Ewing sarkom ailesine ait hücre yüzey antijenini kodlayan gen.
FN1	Yara iyileşmesi, koagülasyon kaskatı, embriyogenez, uzak organa metastaz gibi hücrelerin dağılımını, adezyonunu ve göç basamaklarını düzenleyen gen
ID4	Over karsinogenezinde etkili gen olup ayrıca meme kanseri oluşumunda düzenleyici basamakları kontrol eden gen.
GREB1	Hormona duyarlı meme kanserinde hücre büyümesin de ve çoğalmasında etkili olan östrojen hormonu ile ilgili basamakları düzenleyen gen.
FSHB	FSH beta reseptörünün alt ünitesini düzenleyen gen.
CDKN2B-AS1	Tümör süpresör genlerin düzenlenmesin de etkili gen.
IL1A	Vücutta enflamatuar yolaklarda ve hematopoez de görevli interlökin-1A sitokinini düzenleyen gen.
KDR	Anjiogenez, damar gelişimi ve geçirgenliğini düzenleyen gen
VEZT	Hücre göçü, büyümesi ve adezyonunu kontrol eden genleri düzenleyen tümör süpresör gen.

Literatür de endometriozis gelişimi ve risklerini belirten çok sayıda veri bulunmasına rağmen ilerki yıllarda yapılacak olan klinik bilgiler ve genetik belirteçlerle ilgili detaylı ve kapsamlı araştırmalar bu hastalığın yönetiminde ve gelişim basamaklarının daha iyi anlaşılmasına ve düzenlenmesine katkıda bulunacaktır.

2.5.3 İmmünolojik Faktörler

Kadınlar da çoğunlukla menstrüel siklus süresince görülen retrograd akım her hastada endometriozise neden olmaz. Bu durumlar genel olarak immünolojik faktörler ve enflamatuvar süreçler ile kontrol edilir. Sonuç olarak vucuta yabancı olmayan ektopik dokuya karşı oluşan immun cevaptaki bozulma endometriozis gelişimine katkıda bulunur. [66]

Peritoneal kaviteye dökülen endometrial hücreleri genel olarak makrofajlar, natüral killer (NK) hücreler , lenfositler gibi immun sistemi oluşturan hücreler tarafından ortadan kaldırılır. Artan makrofajlar peritoneal kavitede endometrial dokunun çoğalmasını engellese de , daha önceden var olan endometriozisli kadınlar da ise endometriotik dokuyu stimule etmektedir. Bir diğer immun yanıtı oluşturan T lenfositlerin ise sayıları artsada otolog endometriuma karşı sitotoksik yanıtı azalmıştır. NK hücreler görev olarak vücutta yabancı hücrelere karşı sitotoksik yanıtı oluşturan immun sistem olub, endometriozisli kadınlarda peritoneal sıvıda sayıları değişmezken endometrial dokuya karşı sitotoksik aktiviteleri ise azalmış bulunur. [67, 68]

Bir diğer immun sistem humoral yanıt olub endometriozisli hastalarda bozulmuştur. Bu hastaların kanlarında, vajinal veya servikal sıvıların da İgG ve İgA tipi antikorlar daha yüksek oranda bulunmuştur. İnflamatuvar süreci destekleyen sitokin ve büyüme faktörleri de peritoneal sıvıda daha fazla oranda görülmektedir. Özellikle İL-1beta, İL-6 ve İL-8 'in yüksekliği izlenirken İL-13 ise azalmaktadır. Ayrıca hastalığın şiddeti ile pozitif kolerasyon gösteren

Monosit kemotaktan protein-1 (MCP-1) ve RANTES (T hücre aktivasyonunu ve çoğalmasını düzenleyen) gibi enflamtuar faktörler de artmaktadır. [69, 70]

2.5.4 Anatomik Faktörler

Dişi genital sistem gelişimin de görülebilen: servikal obstrüksiyon, hymen obstrüksiyonu, vajinal septum ve Müllerian kanal anormallikleri nedeniyle alt genital traktüsde ortaya çıka bilecek her türlü obstrüksiyonlar menstrüel kan akımını engelleyerek retrograd akıma neden olup endometriozis gelişimine katkı sağlamaktadır. Sonuç olarak obstrüksiyona neden olan bu durumların cerrahi tedavisi endometriozis vakalarında azalmaya sebep olmaktadır.[71]

2.5.5 Çevresel Faktörler

Literatür de bir çok çalışmada endometriozis gelişimin de çevresel toksinlerin de önemli bir rol aldığından bahsetmektedir. Sitokrom P-450 enzimlerinin aktivasyonu , peritoneal sıvıda yükselmiş interlokin seviyeleri, 2,3,7,8- Tetraklorodibenzo - p-dioksin (TCDD) ve diğer dioksin benzeri bileşiklerin endometriozis gelişimin de etkili rolleri bulunmaktadır. Örneğin, TCDD östrojen ile beraber vücutta progesteron etkisinin azalmasına ve sonuç olarak endometriozis gelişimine katkıda bulunmaktadır. [71] Yapılan bir çalışmaya göre, endometriozise bağlı infertilitesi olan kadınların serumlarında sağlam bireylere göre daha fazla dioksin düzeylerinin olduğu gösterilmiştir.[72]

2.6. Endometriozis Lezyonlarının Anatomik Yerleşim Alanları

Endometriozis , en sık pelvik organlar ve peritonda bulunmakla beraber dalak dışında bütün vücutta hemen hemen her bölge de bulunabilir. Yerleşim yeri sıklık sırasına göre : over üzerinde (en sık), cul-de-sac, posterior broad ligamentler , uterus ligamentler, posterior uterus, fallop tüpleridir.

Endometriozisin non-jinekolojik yerleşim yerlerine bakacak olursak gastrointestinal sistem, genitoüriner sistem, karaciğer, pankreas, safra kesesi, akciğer, retroperitoneal lenf düğümleri, nadir olarak epizyotomi ve eski sezaryen skarı örnek verilebilir. Ek olarak, nazal mukoza, periferik ve merkezi sinir sistemi , vertebralar, diyafram da bulunan endometriozis vakaları bildirilmiştir. Endometriozise bağlı klinik bulgular, odağın yerleştiği alana bağlı olmakla beraber, şüpheli alanlardan alınan biyopsinin histopatolojik incelenmesine kadar bu hastalıktan şüphelenilmeyebilir.[73]

2.6.1. Nadir Görülen Yerleşim Alanları

Gastrointestinal Sistem Endometriozisi

Ekstrapelvik endometriozisin en sık görüldüğü yer intestinal traktüs olup özellikle kolon ve rektum en fazla tutulan alanlardır. Gastrointestinal traktüs tutulumu tüm endometriozis vakalarının %3 ila % 37 sini oluşturmakla beraber bu vakaların %65’de sigmoid kolon tutulmaktadır.

Tutuluma alanına bağlı olmakla beraber klinik olarak hastalar genellikle karın ağrısı,iştahsızlık veya kabızlık, tenesmus ve hematokezya gibi

semptomlarla başvuruyor. Ancak bu semptomlarla başvuran hastalarda inflamatuvar bağırsak hastalığı, iskemik kolit, irritabl bağırsak sendromu ve gastrointestinal kanserler gibi ayırıcı tanıda diğer hastalıklar da düşünülmelidir.[74]

Karaciğer, Safra Kesesi ve Pankreas Endometriozisi

Endometriozisin karaciğer tutulumu nadir olmakla beraber hastalar en sık menstrüasyonla ilişkisi olmayan sağ üst kadrın ve karın ağrısı şikayetleriyle başvuruyor. Bu hastalar da ayırıcı tanı olarak karaciğer abseleri, hemanjiyomlar ve karaciğer kanserleri örnek verilebilir. Safra kesesi ve pankreasın endometriozisle tutulumu daha nadir olmakla beraber literatürde birkaç vaka raporu mevcut olup bu hastalar da benzer şikayetlerle başvurmuşur.[75]

Üriner Sistem Endometriozisi

Endometriozisli hastalarda üriner sistem tutulumu %1 ila %6 oranında görülmüş olup en sık mesaneye yerleşimi izlenmektedir. Daha nadir olarak endometriotik odaklar üreter , böbrekler ve üretrada da izlenmektedir. Endometriozisin mesane tutulumun da hastalar genellikle sistit benzeri bulgular: sık idrara çıkma, idrar yaparken yanma veya hematuri ile karşımıza çıkmaktadır. Asemptomatik olmakla beraber obstrüksiyona neden olan üreteral endometriozis tutulumu hidronefroz veya böbrek yetmezliğine neden olabilir.[76]

Deri ve Yumuşak Doku Endometriozisi

Deri tutulumlu endometrioziste cilt üzerinde bulunan lezyonlar da menstrüel siklusla beraber siklik ağrı ve kanama gibi semptomlar görülür. Ayrıca doğum yapan hastaların epizyotomi skarları veya sezaryen skarlarının da endometriotik odaklar izlenebilir. Bunlarla birlikte el bileği, fitik kesesi, kas dokuları ve uyluk gibi daha nadir bölgelerde de endometriozis görüldüğüne dair veriler bulunmaktadır.[77]

Toraks Endometriozisi

Ekstragenital endometriozisin daha nadir olan diğer bir tipi Torasik Endometriozis Sendromu (TES) olarak adlandırılan ve odakların plevra , perikard, diyafram ve daha az sıklıkla akciğer parankimine yerleştiği tiptir. Bu hastalar da menstrüel siklusu takip eden süreçte hemotoraks, pnömotoraks, hemoptizi, nefes almada zorluk gibi bulgularla karşımıza çıkmaktadır. Bu semptomlarla başvuran hastalar da plevral ve pulmoner neoplaziler ayırıcı tanıda yer almaktadır. Ayrıca endometriozisin diyafram tutulumunda frenik sinirin uyarılmasına bağlı menstrüel siklusla başlayan, boyuna ve omuza vuran siklik ağrı semptomları görülür.[78]

2.6.2. Endometrioma

Endometriozisin pelvis içinde en yaygın bulunduğu yer over dokusu olup, sıklıkla overin öz yüzünde lokalize olan endometriozis kaynaklı bu kistlere endometrioma adı verilmektedir. Endometriozisi olan hastaların %10 ile % 44 de endometrioma görülmüş olup, bu kadınların %28'inde over kistleri bilateral olarak seyretmektedir.[79, 80] Ovaryen kistlere içeriğindeki koyu, viskoz

kahverengi sıvı nedeniyle ‘Çikolata kisti ‘ de denilmektedir. Bu kistler genellikle over dokusu üzerinde bulunan endometriotik odağın kendi içine kanayarak , hematom formasyonu almasıyla oluşmaya başlar. Ancak bu yapıların normal hematomdan farklı olarak içersinde endometrial gland ve stromanın yanında daha fazla oranda fibroz doku içeriyor. Sonuç olarak bu kistlerde hem ağrıya hemde ameliyat sırasında zorluklara sebep olan yapışıklıklara neden olmaktadır.[81, 82]

Endometriomanın patofizyolojisi endometriozis ile aynı olup , vücuttaki hormonal değişimler sonucunda ektopik yerleşimli endometrial dokuda artan sitokin ve prostoglandinlere cevap olarak artan inflamatuvar yanıt, ardından gelişen vaskularizasyona bağlı olarak fibroz doku meydana gelmesiyle hastalık süreci ortaya çıkmaktadır.

Klinik olarak endometriomalar lezyon tarafına lokalize ağrı ile başvuracakları gibi asemptomatikte seyrede bilirler. Bu hastalıkta ağrı özellikle menstrüasyondan 2-3 gün öncesinde başlayan ve adet bitiminden birkaç gün sonrasına kadar devam eden siklik ağrı şeklinde bulgu verir.[83] Ayrıca kistin rüptüre olması ve kist içeriğinin batına yayılması sonrası gelişen inflamatuvar süreçle beraber akut batın tablosuda görülebilir. Endometriomaya ikincil olarak ortaya çıkabilecek diğer semptomlar arasında bel ve sırt ağrısı, dismenore, dizuri, bulantı ve kusma, şişkinlik gibi durumlar sayılabilir.[84]

Fizik muayene bulgusuna bakacak olursak, endometriomalar belirli bir boyuta ulaştığında diğer adneksiyel kitleler gibi bimanuel muayenede

hissedilebilir. Muayene sırasında kitlenin neden olduğu skar dokusu ve yapışıklıklara bağlı olarak uterusu fikse şekilde palpe edilebilir. Ancak bu bulguların dışında anormal fizik muayene bulgularına nadiren rastlanır.

Endometriomalar her türlü görüntülenme yöntemiyle belirlenmesine rağmen kesin tanı için lezyonun cerrahi olarak izlenmesi ve histopatolojik olarak endometrial doku ve stroma içeren dokunun teyit edilmesiyle konur.[85]

Bu veriler dışında endometrioma tanısını destekleyen kısıtlı sayıda laboratuvar testi bulunmaktadır. Örnek olarak bu hastalığa spesifik olmayan ancak yüksek oranlarda bulunan CA-125 sayılabilir.[84] Bir diğeri ise yeni güncel veriler de ortaya konan, endometriomaları kadınların serumlarında özellikle lökositlerde yüksek oranda bulunan CCR1 tanıya destek veren bir belirteç olarak gösterilsede pratikte yaygın olarak kullanılmamaktadır.[86]

Endometriomnın ayrıcı tanısında pelvik ağrıya neden olan özellikle idrar yolu enfeksiyonu , pelvik enfeksiyonlar, ektopik gebelik, over torsiyonu, ve non-jinekolojik nedenlerden divertikülit , apandisit sayılabilir.

Endometriomaların görüntülenmesinde en yaygın kullanılan yol transvajinal ultrasonografidir. O-RADS (Ovarian Reporting and Data System) Ultrason Risk Sınıflandırma ve Yönetim Sistemine göre endometrioma görünüm olarak düşük seviyeli ekojeniteye sahip (buzlu cam ekojenitesi) , homojen ,basit, unilokule kist şeklinde izlenir.[87] Kistlerin % 50 'sinde bu görünüm mevcut olub doppler incelemelerinde vaskularite izlenmemektedir. Ancak over kaynaklı

hemorajik kistlerle karışabilmesi nedeniyle deneyimli operatör tarafından değerlendirilmesi ve dikkatli olunması gerekmektedir.[88, 89]

Bir diğer görüntüleme yöntemi MRG olup adneksiyel kitlelerin detaylı değerlendirilmesinde ultrasona üstün olsa da maliyeti yüksek olması nedeniyle yaygın kullanılmamaktadır.[90]

2.7. Endometrioziste Klinik Bulgular Ve Tanısı

2.7.1 Semptom ve Bulgular

2.7.1.1.Ağrı

Endometriozisin en yaygın görülen semptomu pelvik ağrı olup, genellikle adet başlamadan 2-3 gün önce başlayan ve adetten sonra azalan siklik ağrı şeklinde izlenir.Ağrının yayılımı genellikle bilateral olmakla beraber lokal semptomlar rektum, mesane , üretra gibi organ tutulumlarında görülür.[91] Endometriozisin yaygınlığı ile ağrının şiddeti arasında zayıf bir korelasyon vardır.Yaygın hastalığı olan kadınlarda bazen hiç ağrı olmaz iken, minimal hastalığı olanlarda ise şiddetli pelvik ağrı olabilir. Derin infiltratif lezyonun anatomik yerleşim bölgesine ve o bölgedeki lokal peritoneal faktörlere bağlı ağrının karakteri değişebilir.Ayrıca ağrı ile endometriotik odağın invazyon yoğunluğu arasında güçlü bir korelasyon vardır. [92, 93]

Endometriozisi olan hastalarda ağrıya neden olan mekanizmalar: lokal peritoneal inflamasyon, adezyon formasyonu, fibrotik kalınlaşma, endometriotik

implantlarda menstruel kanın kolleksiyonu ve doku hasarı ile birlikte olan derin infiltrasyon sayılabilir. [94]

2.7.1.2. Dismenore

Daha öncesinde ağrısız menstruel siklusu olan kadında ilerleyen zamanlarda görülen ağrılı periyodlar dismenore endometriozisini düşündürmelidir. Dismenore endometriozisi olan kadınlarda menstruasyondan 24-48 saat önce başlar ve kombine oral kontraseptif (KOK) ve nonsteroidal anti-inflamatuar (NSAİİ) ilaçlara daha az yanıt verir. Dismenorenin şiddeti ile endometriotik odağın yaygınlığı arasında pozitif kolerasyon bulunmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda 5 mm' den daha derine invaze olmuş endometriotik lezyonlarda ağrının şiddetinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. [94]

2.7.1.3. Disparoni

Endometriotik odağın rektovajinal septum veya uterosakral ligamentte yerleşmesine ve hastalığın yaygınlığına bağlı olarak disparoni görülebilir. Lezyonun yerleşim yeri ve derinliğine bağlı olarak ortaya çıkan pelvik organlardaki distorsiyona bağlı cinsel ilişki sırasında disfonksiyona ve uterosakral ligamandaki gerilmeye bağlı şiddetli ağrı izlenmektedir. Ayrıca oluşan bu ağrı ilişkisi sonrasında devam edebilir. [95, 96]

2.7.1.4. Dizüri

Endometriozisli hastalarda üriner sistem tutulumu % 0.3-12 oranında görülmüş olup en sık organ tutulumu mesane olmakla beraber daha az olasılıkla

üreter ve böbrek tutulumu izlenebilir. [97] Semptom olarak idrar yaparken yanma , sıkışma gibi mesaneyle ilgili bulguları olan hastada , idrar kültür sonucu negatif geldiği zaman ayırıcı tanıda bu hastalarda endometriozis de düşünülmelidir.[98]

2.7.1.5. Ağrılı dışkılama

Endometriozisi olup pelvik ağrıya neden olan bir diğer organ tutulumu rektosigmoid alandır. Ağrılı dışkılama gibi semptomu olan hastada daha az olasılıkla endometriozis görülmekle beraber bu şikayetler kroniki ve siklik seyreder. Ayrıca bu hastalarda ishal, kabızlık ve hemotokezya gibi diğer gastrointestinal sistem bulguları da görülebilir.[99, 100]

2.7.1.6. Kronik pelvik ağrı

Endometriozisi olan hastaların doktora en sık başvuru nedeni kronik pelvik ağrı olup bu semptomla başvuran hastaların %40 ila %60' ında tanısal amaçlı yapılmış laparoskopik operasyon sırasında endometriozis izlenmiştir.Ağrı endometriotik odağın tutulduğu yere bağlı olarak şikayete neden olur. Rektovajinal septum veya uterosakral ligament tutulumunda bele vuran ağrı olurken, periton endometriozisi veya direk siyatik sinir tutulumunda hastalarda siklik olarak bacağı yayılan siyatikjiye neden olur.[101-103]

2.7.2. Fizik Muayenene

Endometriozisli kadınlar da endometriotik lezyonların yerleşimi, yaygınlığı ve boyutuna göre fizik muayene bulguları değişmektedir. Lezyonlar

genellikle pelvise sınırlı olup , inspeksiyonla belirlemek zordur. Ancak bazen eski sezaryen veya epizyo skarlarında mevcut olan odaklar inspeksiyonla gözlenebilir.[104] Klinik olarak endometriozisi düşündüren semptomu olan hastalarda jinekolojik muayene yapılmalıdır. Ancak cinsel olarak aktif olmayan hastalarda vajinal muayene yapılamadığından bu hastalarda rektal muayene hastalığın belirlenmesinde yardımcı olabilir. Öncelikle yapılan spekulum muayenesin de mavi renkli posterior fornikte yerleşmiş ve dokununca kanayan implantlar görülebilir. Bimanuel muayenede posterior forniksler palpe edildiği zaman hassas, uterus genelde retrovert, hareketinde azalma ve derin infiltratif endometriozis varlığında ağrılı nodul hissedilebilir. Diğer bulgular arasında tek taraflı uterosakral ligament tutulumuna bağlı lateralize olmuş serviks, posterior cul-de-sac da hassasiyet, endometrioması olan hastalarda ele gelen dolgunluk, fikse adneksiyel kitle ve ender olarak serviks ve vajina mukozasında ele gelen ve görülen odalar sayılabilir.[105]

Fizik muayene cerrahi tanı yöntemiyle karşılaştırıldığında , endometriozisi düşündüren bulgusu olmayan hastalar nedeniyle düşük duyarlılığa, özgüllüğe ve prediktif değere sahiptir.

2.7.3. Laboratuvar Testleri

Pelvik ağrının ayırıcı tanısında laboratuvar testleri diğer nedenleri ekarte etmek için sıklıkla kullanılmaktadır. İlk olarak bakılan tam kan sayımı , tam idrar tetkiki ve kültürü olmakla beraber, vajinal kültür ve servikal sürüntü örnekleri pelvik inflamatuvar hastalığa neden olan cinsel yolla bulaşan

hastalıkları ayırt etmek için başlıca istenen tetkiklerdir. Günümüzde endometriozis tanısı için bir çok belirteç kullanılmakta olup , ideal belirtecin kolay ulaşılabilir ve çalışılabilir olması, düşük maliyet ve endometriozis için spesifik etkiye sahip olması gerektiğinden bu kriterlerin tümünü kapsayan bir laboratuvar belirteci bulunamamıştır.

2.7.3.1. Serum CA-125

Vücutta Serum Kanser Antijen – 125 (CA125) düzeyini yükselten jinekolojik ve non jinekolojik patolojiler vardır. Normal menstruasyon dönemi, fonksiyonel over kistleri ve stimulasyon yapılan hastalar, erken gebelik haftası, endometriozis , adenomyozis, pelvik inflamatuvar hastalıklar, leiomyom, ovaryen epitelyal ve endometrial kanserler, overin sertoli ve leydig hücreli tümörler, serviks adenokarsinomları, tubal kanserle ve germ hücreli tümörler jinekolojik nedenler arasında sayılabilir.[106]

Çölemik epitelden gelişen dokulardan salınıp hücre yüzey antijeni olan CA-125 genellikle epitelyal over kanserinin tanı ve tedavisinde kullanılan glikoprotein yapısında olan bir belirteçtir. Ayrıca endometriozis tanısında sensitivitesi % 20-50 , spesifitesi % 85 olarak belirlenen CA- 125' in tedavi takibi açısından faydalı ola bilse de tanısal amaçlı kullanımı kısıtlı olup , sadece evre 3 ve 4' ün tanısında yararlı ola bileceğine dair veriler bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada evre 3 ve 4 endometriozisli hastalarda bakılan CA-125 değerinin % 54 hastada 35 U/mL' den yüksek olarak bulunmuştur. Ancak

endometriozisli hastalarda CA-125'in tanı amaçlı kullanımı rutin olarak kabul edilmemiştir.[107, 108]

2.7.3.2. Diğer Serum Belirteçleri

Yapılan bazı çalışmalarda endometriozisin tanı veya tedavi takibinde pozitif ilişkisi olduğu gösterilen bir diğer glikoprotein yapısındaki belirteç CA19-9 olup, tedavi alan hastalarda sonrasında bakılan serum değerlerinin, tedavi öncesine göre daha düşük olduğu izlenmiştir.[109] Diğer bir belirteç olan IL-6'nın , serum düzeyinin 2pg/ml üzerinde olması endometriozis açısından %90 duyarlı , %67 özgül bulunmuştur. Tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α)'nın endometriozis tanısında serum düzeyi 15 pg/ml üstünde olması halinde % 100 sensitivite ve % 89 spesifitesi olduğunu gösteren veriler mevcut. Sonuç olarak IL-6 ve TNF- α gibi serum belirteçlerinin sensitivite ve spesifitesinin düşük olması nedeniyle yapılan çalışmalar dışında kullanılmaları uygun görülmemiştir.[110]

2.7.4. Görüntüleme

Non-invazif görüntüleme yöntemlerinden transvajinal ultrasonografi (TV-USG), transrektal ve transabdominal USG, manyetik rezonans (MRG) gibi yöntemler endometriozis tanısının konmasında pratikte oldukça önemlidir. Bu görüntüleme yöntemlerinin rolü tanı koymada önemli olmakla beraber kullanılabilirliği açısından deneyimli kişinin bilgisine de bağlıdır. Şöyle ki, endometriomaların tanısında transvajinal ultrason 2 cm üstündeki lezyonlarda

faydalı iken , yağ baskılı MRG 5mm altındaki hemorojik kistleri bile %50 olasılıkla teyit edebilmektedir.[111]

2.7.4.1. Ultrasonografi

Endometriomaların görüntülenmesin de transvajinal ultrasonografi (TV-USG) ilk seçenektir. Ovaryen endometriomanın ultason değerlendirilmesindeki karakteristik bulguları: ekojenik kapsüllü , anekoik kist veya diffuz internal ekojeniteler içeren kistik lezyon hatta solid kitle şeklinde farklı perspektifde görülebilir. Değerlendirmede kistler uniloküle veya multiloküle formasyonda , septasyonlar içeren sıvı veya debris seviyelenmeleri gösteren yapılar şeklinde de izlenebilir. Endometriomalar ultrasonografide genellikle buzlu cam ekojenitesi gösteren ovaryen kistler şeklinde görülür.[17, 89]

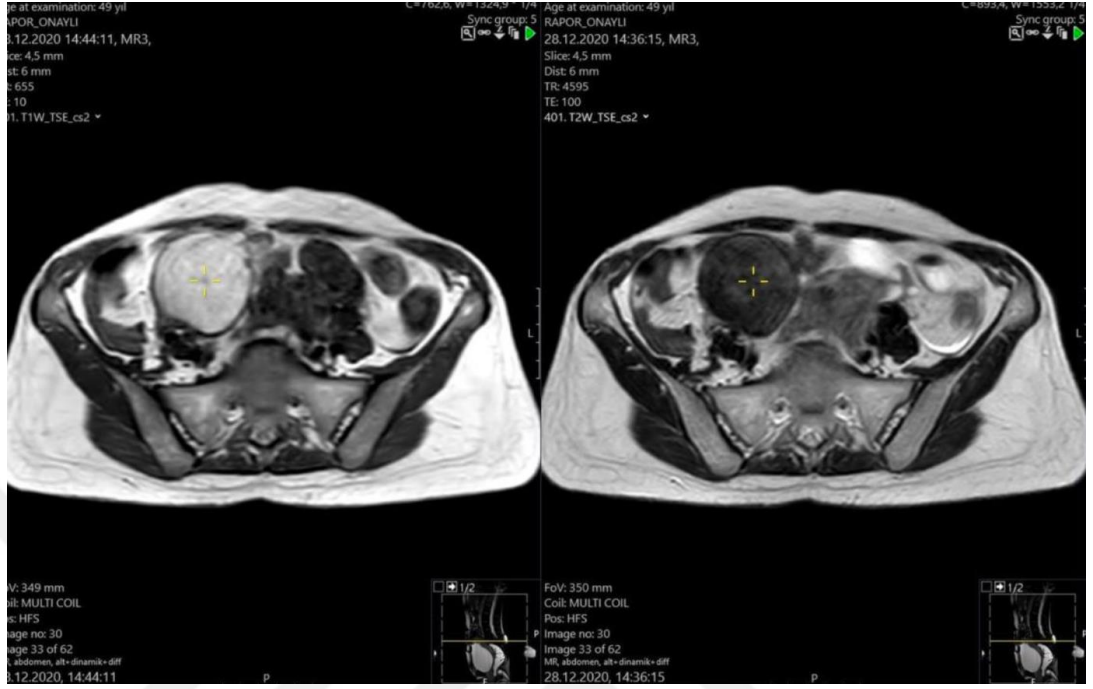
Yapılan bazı çalışmalarda endometriomanın tanısı için TVUSG ve TAUSG için sırasıyla %89-64 sensitivite ve % 100-89 spesifite oranında duyarlı oldukları bildirilmiştir.[112] Sonuç olarak çok küçük kistler dışında, belirtilmiş olan bulgularla TVUSG ile endometrioma tanısı konulabileceği gibi ekarte de edilebilir. Ancak TVUSG ile laparoskopi karşılaştırıldığında peritonel endometiozis tanısı konulmasında yeri sınırlı kalmaktadır. Bir diğer görüntüleme yöntemi olan rektal endoskopik sonografi ile de ekstrapitoneal endometriozis ve derin infiltratif endometriozis tanı ve değerlendirilmesin de kullanılabilir.[113, 114]



Şekil 1. Endometrioma TVUSG görüntüsü.

2.7.4.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Pelvik muayenede veya ultrason değerlendirilmesinde de üretra, mesane, bağırsak tutulumunu düşündüren derin endometriozis bulguları varsa detaylı bir değerlendirme için manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi ileri tetkik kullanımı gerekebilir. Endometrial kistlerin belirlenmesinde MRG % 90 sensitivite ve % 98 spesifiteye gibi yüksek duyarlılığa sahiptir. [115] Ancak bu görüntüleme yöntemlerinin hiç biri pelvik adezyon veya yüzeyel peritoneal endometriozis odaklarını belirlemede etkili olmayıp, sadece operasyon planlanan ve derin tutulumlu endometriozisi olduğu düşünülen hastaların preop değerlendirilmesinde daha fayda sağladıkları belirlenmiştir. Endometriomalar T1- ağırlıklı görüntülerde homojen hiperintens izlenirken, T2, ağırlıklı görüntülerde ise düşük ve yüksek sinyal alanları içeren lezyonlar olarak dikkati çekmektedir.[116]



Şekil 2. Endometriomanın MRG görüntüsü

2.7.5. Tanısal laparoskopi

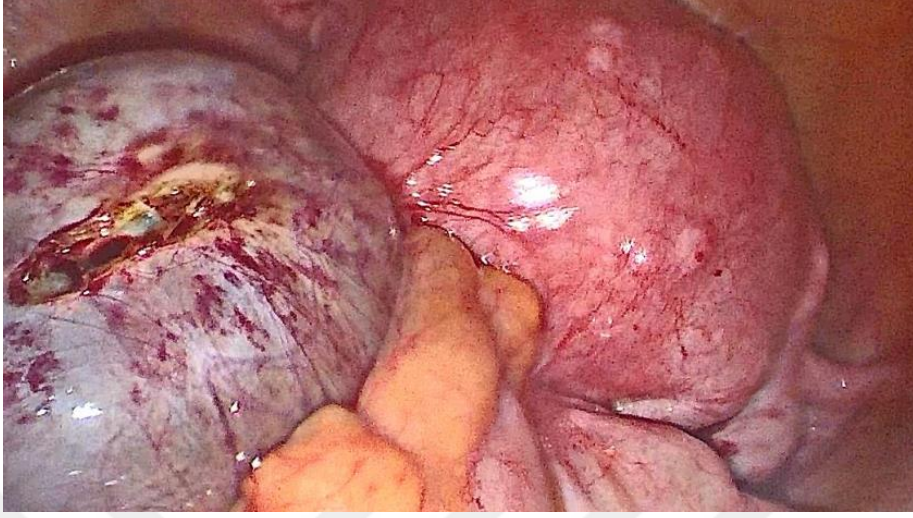
Endometriozis tanısında altın standart yöntem tanısal laparoskopi olsa da, invaziv yöntem olması nedeniyle tanının görüntüleme yöntemlerinin eksik kaldığı yerlerde kullanılır. [13, 117] Hastalığın varlığının ve yaygınlığının yanında duyarlılığı en yüksek yöntem olması nedeniyle yüzeysel peritoneal implantlarda tek tanı yöntemidir. Endometriomalar laparoskopi sırasında kolay tanıla bilmekle beraber lezyonlar genellikle kırmızı beyaz ve siyah odaklar şeklinde izlenir. Kesin tanı için laparoskopi sırasında şüpheli görülen odaklardan alınan doku örneklerinin histopatolojik olarak değerlendirilmesi ile konur.[117]

Laparoskopik bulgular değişik olmakla beraber, peritoneal yüzeyler de düzgün yüzeyli kabartılar şeklinde, yada delik veya defektler oluşturarak çevresinde skar dokusu ile kaplı koyu siyah ‘barut yanığı görünümü’ olarak adlandırılan lezyonlar şeklinde izlenebilir.



Şekil 3. Laparoskopik izole endometrioma görüntüsü.

Endometriozisin yerleşim yerleri pelvik organlar ve periton olup laparoskopi sırasında lezyonların tipik görüntüsü hastalığın kanıtı için güvenilir kabul edilse de tanı amaçlı şüpheli lezyonlardan alınan doku örneklerinde endometrial gland ve stromaya ait yapını histopatolojik olarak desteklemesi endometriozis tanısını kesin koydurur.[118, 119] İster tanı isterse de tedavi amaçlı yapılmış olan cerrahinin hem maliyet hemde komplikasyonlar açısından örneğin: mesane , bağırsak ve damar yaralanmaları gibi riski mevcuttur. Bu yüzden yeteri kadar deneyimi olmayan veya olası bir komplikasyon yönetimi açısından tecrübesi olmayan cerrahlar tarafından endometriozis cerrahisi planlanmamalıdır.



Şekil 4. Laparoskopik derin infiltratif endometriozis ve endometrioma görüntüsü



Şekil 5. Endometriomanın Laparoskopik Cerrahide Rüptüre Olmuş İçeriği ile Beraber Görüntüsü

2.7.6. Malignite ile ilişkisi

Endometriozis ile epitelyal over kanseri alt tipleri: endometriod ve berrak hücreli tipleri arasında ilişki bulunsada bu risk düşük bir orandadır. Yapılan bir

çalışmaya göre endometriozisin malignleşme oranı % 1.8 – 2.5 arasında değişmektedir. Bu nedenle endometriozis over kanseri açısından premalign lezyon olarak kabul edilmemeli ve rutin taramaya alınmamalıdır.[120] Ama yine de endometriozis ile over kanseri arasındaki ilişkiyi değerlendiren 21 epidemiyolojik araştırmanın 20' sinde pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yapılan bir çalışmaya göre heterozigosite kaybı ve tümör supressör genlerde özellikle p53 mutasyonunda over kanseri gelişimi daha fazla görülmüştür.[121, 122]

Literatürdeki bazı verilerde endometriozisi olan hastalarda non-jinekolojik kanserlerden melanom ve Non-Hodgkin Lenfoma arasında da bir ilişki olduğu gösterilmiştir.

2.8. Endometriozisin Sınıflandırma Sistemleri

Sınıflandırma sistemleri, hastalığa tanı koyma ve semptomlarına yönelik en başarılı tedavinin planlanması ve verilmesi açısından önem arz etmektedir. İyi bir sınıflandırma sistemi basit, kolay uygulanır ve anlaşılır, prognostik bilgi verir olmalıdır. [123] Bu açıdan endometriozis için en iyi sınıflandırma sistemi , hastalara doğru bilgi verebilen, ağrıyı ve fertilitiyi öngörebilen, hastalık için anatomik özellikleri en doğru şekilde yansıtabilen özelliklere sahip olmalıdır. [124]

Revize Edilmiş Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (rASRM) skoru endometriozis için en çok bilinen ve en yaygın kullanılan sınıflandırmadır. Bu

sınıflandırmaya ek olarak derin infiltratif endometriozis için ENZIAN sınıflandırması, endometriozis doğurganlık indeksi (EFI).[123, 125]

2.8.1. Revize Edilmiş Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (rASRM) Sınıflandırması

Endometriozis sınıflandırma sistemi için Amerikan Doğurganlık Derneği (AFS) AFS skorunu öne sürmüştür. [12] Bu sisteme göre endometriotik lezyonlar periton, over ve fallop tüplerinin üzerindeki boyutlarına ve çevre dokuyla olan adezyon derecesine göre puanlama yapılmıştır. Buna göre hastalık: I (1 - 5 puan, hafif), II (6 - 15 puan, orta), III (16 - 30 puan, şiddetli) ve IV (31 - 54 puan, yaygın) 4 evreye ayrılmıştır. Daha sonra hastalığın klinik semptomları olan ağrı, infertilite gibi durumlarla evre arasında dengeli bir ilişkilendirme yapılamayınca bu sistem 1985 yılında revize edilmiştir.[126] Düzeltilmiş sınıflandırmada fallop tüplerinin tutulumu çıkarılarak , endometriotik lezyonları derin ve yüzeysel olarak ayrılmış ve evreler; minimal (1 - 5 puan), hafif (6 - 15 puan), orta (16 - 40 puan) ve şiddetli (40 üzeri) olarak 4 grupta yeniden düzenlenmiştir. Bu sınıflandırmaya göre de: derin ovaryan endometriozisin > 3 cm olması halinde 20 puan, dens ovaryan ve tubal yapışıklıkların olması 16 puan ve tek bir cul-de-sac obliterasyonun ise 40 puan olarak belirlenmiştir. En son olarak 1996 yılında bu sınıflandırma sistemi de tekrar revize edilerek Revize edilmiş Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (rASRM) sınıflandırması adını almıştır. rASRM sınıflandırması kullanımı kolay, yaygın kullanılan, hastalığın yaygınlığı ile ağrı ve infertilite arasındaki ilişkiyi net değerlendiren sınıflandırmadır.

Sadece bu sınıflandırmada üreter, bağırsak ve ekstrapelvik alan tutulumları yer almamaktadır.[95, 126-128]



AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE
REVISED CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS

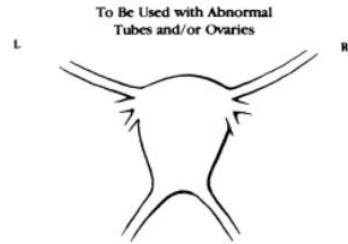
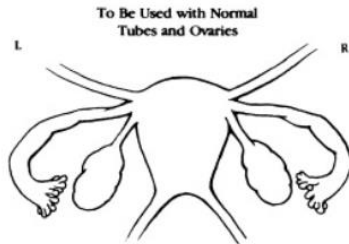
Patient's Name _____ Date _____
 Stage I (Minimal) - 1-5 Laparoscopy _____ Laparotomy _____ Photography _____
 Stage II (Mild) - 6-15 Recommended Treatment _____
 Stage III (Moderate) - 16-40 Prognosis _____
 Stage IV (Severe) - >40
 Total _____

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

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

Additional Endometriosis: _____

 Associated Pathology: _____



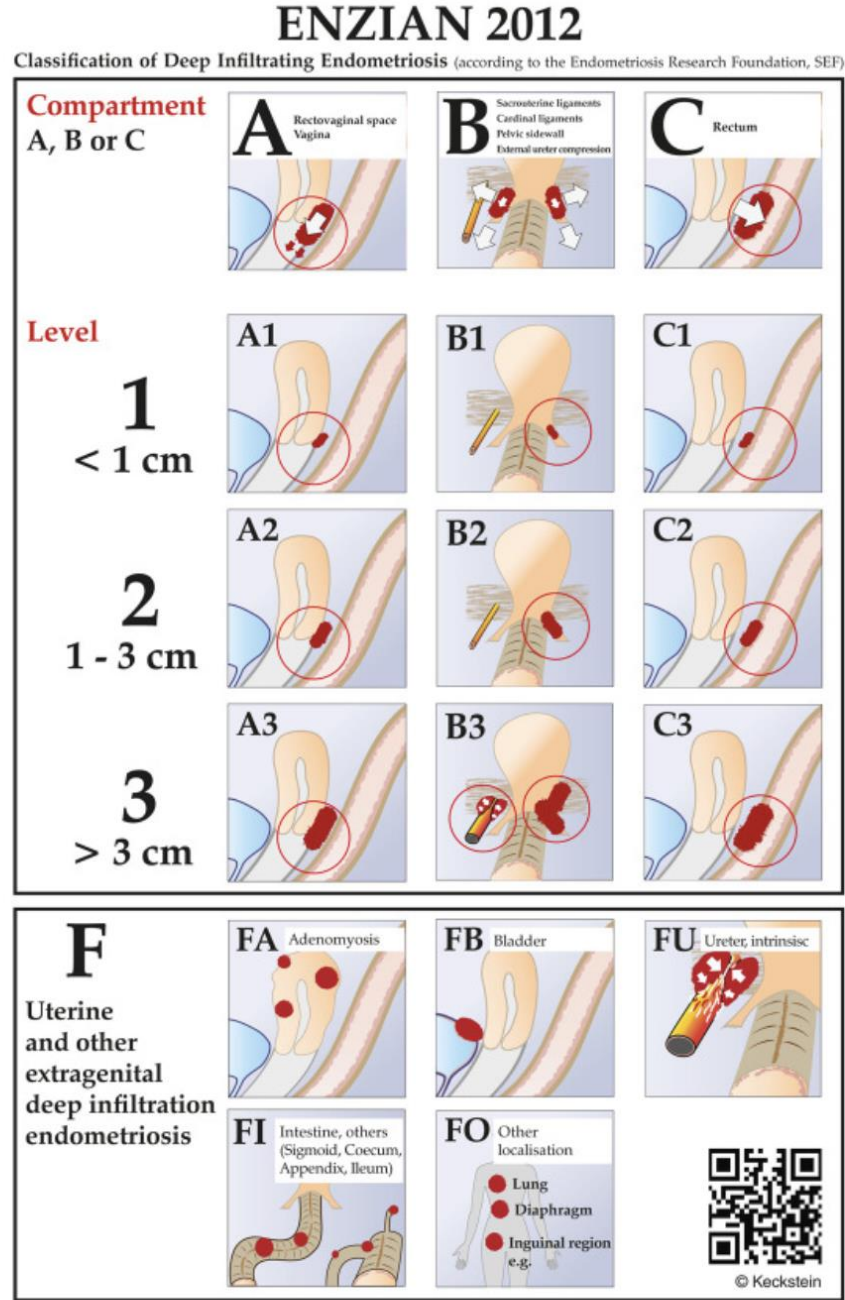
Şekil 6. Revize Edilmiş Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (rASRM) Sınıflandırması

2.8.2. ENZIAN Sınıflandırması

2005 yılında Avusturya’da oluşturulan bu sistem de operasyon sırasında derin endometriozis lezyonlarının yeri ve yayılımı ile retroperitoneal yapıların ve diğer organların tutulumunun değerlendirilmesini sağlamaktadır. Bu sınıflandırmada endometriotik lezyonların anatomik lokalizasyonuna göre 3 kompartmana ayrılarak tanımlanır. Rektovajinal septum ve vajen A kompartmanını, sakrouterin ligament ve pelvik yan duvar tutulumu B kompartman , rektum ve sigmoid kolon tutulumu ise son olarak C kompartmanı oluşturur. Bu kompartmanlar içersinde yerleşmiş olan endometriotik odakların derinliğine göre : < 1 cm invazyon grade 1, 1-3 cm invazyon grade 2 ve > 3cm olan invazyon grade 3 olarak derecelendirilmiştir. Bu sınıflamada ayrıca pelvis dışında yerleşmiş derin endometriotik lezyonlar ve onların invaze oldukları organlar ayrıca belirtilmiştir. Örneğin : FA – Adenomyozis, FB - mesane, FU – intrinsik ureter tutulumu , Fİ – Rektosigmoidin kranialindeki intestinal tutulum ve son olarak FO – Diğer lezyonlar (örneğin: abdominal duvar) şeklinde kategorilendirilmiştir. [129, 130]

Enzian sınıflandırmasının diğer sınıflandırmalara göre bir başka üstünlüğü de operasyon öncesinde MRG gibi görüntüleme yönteminin yardımıyla ENZIAN skoru hesaplanarak hastalığın yaygınlığının saptanmasının preoperatif cerrahi planlamayı mümkün kıldığına gösterilmesidir. Yapılan bir çok çalışmada ENZIAN skorundaki yaygınlık ve lokalizasyonun , hastalık semptomları ve şiddetiyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Ancak sınıflandırmayı

hastaların anlaması açısından kolay olmaması, görüntülenme yöntemleri ile kullanımına ilişkin yeterli çalışma olmaması ve uluslararası yaygın kullanılmaması dezavantajları arasında yer almaktadır. [131, 132]



Şekil 7. ENZIAN Sınıflandırması

2.8.3. Endometriozis Fertilite İndeksi

Endometriozisi cerrahi olarak kanıtlanmış ve IVF girişiminde bulunulmamış hastalarda gebelik olasılıklarını tahmin etmek için geliştirilmiş sınıflama sistemidir. rASRM sistemi endometriozisin şiddetini ve operasyon sonrası tekrarlama riskini tahmin etmede her ne kadar başarılı olsa da aynı başarıyı postoperatif gebelik oranlarını tahmin etmede yakalayamamıştır. Bu yüzden Ekim 2010'da, cerrahi olarak endometriozis tanısı kesinleşmiş 579 infertil hastanın verileri ile endometrioziste laparoskopik cerrahi sonrası doğal gebelik olasılığını tahmin etmek Adamson ve Pasta tarafından endometriozis doğurganlık indeksi (EFI) yayınlanmıştır.

EFI skoru, rASRM'ye göre gebelik oranını daha iyi göstermekte olup aynı zamanda IVF sonuçlarının tahmin edilmesinde de daha güvenilirdir. Fonksiyonel skor ile her iki taraftaki over, fallop tüpü ve fimbria fonksiyonlarının en düşük puanının toplanması ile hesaplanır: İşlevsiz 0, şiddetli işlev bozukluğu 1, orta işlev bozukluğu 2, hafif işlev bozukluğu 3 ve normal 4. olarak sıralanmıştır. Bu skorlamaya rASRM skorları da eklenerek 0 ile 10 arasında bir puan elde edilir (10 en iyi prognoz ve 0 en kötü prognoz). Ayrıca Bu skor fallop tüplerinin ovumu uygun şekilde yakalaması, embriyonun uterusu uygun implantasyonu, uterusun embriyo için erken çevresel ortamı sağlaması hakkında da bilgi verir. EFI skoru 6 veya daha yüksek olan endometriozisli IVF hastalarında, düşük puanlı hastalara oranla daha iyi sonuçlar elde edildiği bilinmektedir. [133, 134]

EFI skorlamasının dezavantajları bakacak olursak endometriozisli hastalarda uterin anomalileri , hastalığa bağlı ağrıyı ve özelliğinin değerlendirmemesi, puanlamanın sübjektif olması ve karmaşıklığı sayılabilir.

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		

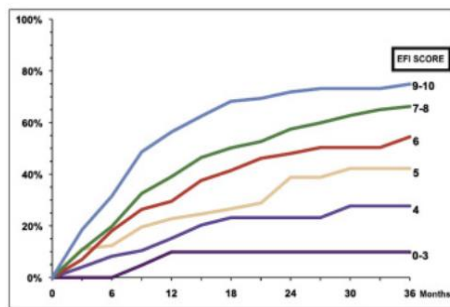
Fallopian Tube	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Fimbria	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Ovary	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Lowest Score	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Left	Right
	+	=
		LF Score

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.

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:			<input type="text"/>	+	<input type="text"/>
			Historical		Surgical
					=
					EFI Score

ESTIMATED PERCENT PREGNANT BY EFI SCORE



Şekil 8. Endometriozis Fertilité İndeksi

2.9. EndometriOziS TedaviSi

Endometriozis tedavisinde amaç: pelvik anatomiyi korumak, over veya peritonda lokalize olmuş endometriozis lezyonlarının eksizyon veya ablasyon yöntemiyle yok edilmesi , tekrarlamasını önlemek ve sonuç olarak hastalığa bağlı ağrıyı azaltmak , fekunditeyi ve yaşam kalitesini artırmaktır. Endometriozis tedavisi kişiye özel bireyselleştirilmeli, detaylı alınan bir anamnez ile doğru tedavi planı yapılmalı, hastanın klinik semptomlarına (ağrı, infertilite vb) şiddetine, yaygınlığı ve yerleşimine, hastanın yaşı ve fertilitte beklentisine, ilaçların yan etkileri ve hastanın tedaviye toleransına, olası operasyon sırasında komplikasyon oranlarına ve maliyete göre düzenlenmelidir. Hastalığın kesin tedavisi henüz mümkün olmamakla beraber tedavinin 3 ana amacı bulunmaktadır.

1.Fertiliteyi korumak ve artırmak

2.Ağrıyı azaltmak

3.Hastalığın tekrarlama olasılığını ve oranını geciktirmek

Endometriozisli hastalarda genellikle amaç üreme yeteneklerini korumakla beraber hastalığın neden olduğu ağrıyla birlikte subfertil olan bu kadınlarda, şikayetlerinin gerilemesinin ardından gebelik istemiyle başvuruyorlar. Bu süreçte uygulanan tedavin uzun dönem etkileri az olmalı, tedaviye kolay ulaşılabilir ve maliyeti düşük olmalıdır.

Ovaryen östrojen üretimin menopoz sürecinde azalmasına sekonder endometriotik odakların büyümesi baskılanır. Bu nedenle hastalar verilen tedaviye bağlı gelişecek yan etkiler ve maliyetten kaçınmak adına bu süreçte semptomları tolere edebilirler. Ayrıca bu süreçte verilebilecek nonsteroid antiinflamatuvar (NSAİİ) ilaçlar , semptomatik iyileşme sağlayarak hastaları hormonal yöntemlere başvurmadan menopoz süresine kadar tolere etmelerine fırsat sağlar.[135]

Endometriozisi şüphesi olup pelvik ağrısı olan kadınlara ACOG'a göre ampirik tedavi laparoskopi ile hastalığın kesin tanısı konulmadan verilebilir. Analjezikler veya östrojen-progestin içeren oral kontraseptifler veya sadece progestin içeren ampirik medikal tedavi hafif ağrısı olan hastalara önerilir.[18]

Medikal tedaviyle %80-90 hasta grubunda semptomlarda düzelme görülebilse de bu hastalarda medikal yöntemler ile ne fertilité nede var olan endometrioma yada adezyonları ortadan kaldırabilir. Endometriozise bağlı ağrı tedavisinde en sık kullanılan medikal tedaviler aşağıdaki tabloda verilmiştir.[135]

Tablo 3. Endometriozis tedavisindeki medikal ajanlar

Medikal Ajan	Endikasyon	Tedavi Tipi
NSAİİ	Dismenore	İlk sıra
Siklik KOK	Dismenore	İlk sıra
Kontinue KOK	Dismenore, nonsiklik kronik pelvik ağrı	İkinci sıra
Progestinler	Dismenore, nonsiklik kronik pelvik ağrı	İlk sıra
LNG-RİA oziste,	Dismenore, disparoni	İkinci sıra
GnRH-a	Dismenore, disparoni	İkinci veya üçüncü sıra
AI	Dismenore, nonsiklik kronik pelvik ağrı	Üçüncü sıra
Danazol	Dismenore, nonsiklik kronik pelvik ağrı	İkinci veya üçüncü sıra

2.9.1. Medikal tedavi

2.9.1.1. Non steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)

NSAİİ'lerin kolay ulaşılabilirlikleri, uygun fiyatlı olmaları, yan etkileri nedeniyle tolere edilebilir olmaları ve primer dismenorede etkin bir tedavi sağlamaları nedeniyle endometriozise bağlı pelvik ağrı tedavisinde ilk seçenek ilaç olarak kullanılmaktadırlar. [136] NSAİİ grubu olan bu ilaçlar COX-1 ve COX-2 enzim inhibitörü olarak görev yapıp hem ağrı hem de inflamasyonda rol oynayan prostaglandin sentezine etki gösterirler. Endometriozis dokusunun ötopik endometrium dokusuna nazaran daha fazla COX-2 eksprese ettiği bilinmektedir. [137] Bu nedenle primer dismenoresi ve pelvik ağrısı olan

hastalarda prostaglandin düzeyini azaltarak inflamasyonu azaltmayı hedefleyen bu tedaviler endometriozise bağıli semptomlara yönelik kullanılan ilk medikal seçeneklerdir. Ancak medikal tedaviye bağıli gelişebilecek gastrik ülser, ovulasyon inhibisyonu ve uzun dönemde oluşabilecek kardiyovasküler riskler nedeniyle NSAİİ'ler uygun hastalarda en düşük dozda ve kısa süreli tedaviler olarak kullanılmalıdır.

2.9.1.2. Kombine oral kontraseptifler

Diğer bir medikal tedavi seçeneği KOK'lar olup , pelvik ağrının yanında gebe kalmak istemeyen hastalarda kullanılan iyi bir seçenek tedavidir. [138] Bu tedavi siklik ve sürekli kullanılabilir. Tedavinin ilk haftasında içerdii östrojene bağıli olarak kısa süreli ağrı periyodunda artma ile beraber, devam eden süreçte içersindeki progestinlere bağıli olarak endometriotik odaklarda desidualizasyon ve atrofi oluştururlar. Ayrıca KOK'lar endometriotik odaklarda nöronal uyarılmayı ve büyüme faktör ekspresyonunu azaltarak ağrının azalmasına etki gösterirler.[139]

Endometriozis hastalarına sıklıkla önerilen KOK tedavisinin siklik veya devamlı kullanımında hastaların % 75-89'unda 6 – 12 aylık tedavi sonrasında ağrıda azalma izlenmiştir. Tedavinin yan etkileri arasında anormal uterin kanamalar, sıvı retansiyonu ve buna bağıli kilo alımı, bulantı ve trombozu bulunmaktadır. [140]

2.9.1.3.Progestinler

Bir diğerk tedavi seçeneği olan progestasyonel ajanlar endometrial dokuda östrojenlerin endometrium üzerindeki etkisini antagonize ederek öncelikle desidualizasyona ve daha sonra atrofiye yol açarak etki oluşturmaktadır. Endometriozis tedavisinde danazol ve gonadotropin releasing horma-on (GNRH) analogları kadar etkin olmalarının yanında maliyet açısından ucuz olmaları nedeniyle tedavide ilk seçenek olarak yer alırlar. Progestinler endometriozis tedavisinde çeşitli şekillerde kullanılabilirler. En sık kullanılan depo MPA (150mg/3ay), oral progestin türevleri (30mg/gun) , noretindrone asetat (NETA) (5mg/gun/po başlanır, amenora oluşana kadar her gün 2.5 mg artırılır , maksimum doz 20 mg/gun'dür). Dionogest (2mg/gun/po) , megestrol asetat (40 mg/gun/po), linesterol (10mg/gun/po) veya levonorgesterel salgılayan rahim içi araç (LNG-RİA) verilebilir.[141]

Progesteronların yan etkileri arasında bulantı, kilo alımı , sıvı retansiyonu, progesteron etkisine bağlı kırılma kanamaları , depresyon ve duygu durum değişikliği sayılabilir. Kırılma kanaması geliştiğinde hastaya düşük doz eksojen östrojen verilebilir.

Endometriozis tedavisinde verilen depo MPA her ne kadar etkili olsa da ilacın kesilmesini takiben ovulasyon geç döndüğünden infertil kadınlara verilmemelidir.[142]

Levonorgestrel salgılayan rahim içi araçlar peritoneal ve rektovajinal endometriozise bağlı ağrıyı , cerrahi operasyon sonrası dismenore rekürrensini veya rektovajinal nodül boyutunu küçülttüğüne dair veriler bulunmaktadır.

Tablo 4. Endometriozis Tedavisinde Kullanılan Progestinler

Uygulama Yolu	Progestin
Oral yol	Noretisteron asetat (NETA) Didrogesteron Medroksiprogesteron asetat (MPA) Dienogest
İntramusküler	Medroksiprogesteron asetat (MPA)
İntrauterin	Levonorgestrel salınımlı RIA (LNG-IUS)
İmplant	Etonogestrel

2.9.1.4. Progesteron antagonistler / Selektif progesteron reseptör modülatörleri (SPRM)

SPRM'ler progesteron reseptörüne bağlanıp , reseptörü hem aktive hemde inaktive eden moleküller olup sonuç olarak agonist ve antagonist etkiler oluştururlar. Örnek olarak bu grupta: mifepriстон antiprogesteron etkisi olan SPRM'dir. Endometrizisli hastalarda günlük 50 mg günlük dozlar da 6 ay süreli kullanıldığında pelvik ağrıyı ve endometriozisi azalttığı bulunmuştur.[143]

Progesteron antagonistleri ve progesteron reseptör modülatörleri: endometrium üzerindeki antiproliferatif etkilerine benzer şekilde endometriozisi suprese ederler ve GnRH tedavisinde ortaya çıkan hipoöstrojenizm ve kemik kaybı bu tedavide izlenmez. Ancak normal endometrium üzerine antiprogestajenik olduklarından, endometrium sürekli karşılanmamış östrojenik etkiye maruz kalır ve endometrial hiperplazi gibi yan etkilere yol açarlar.

Gestrinon: androjenik, antiprogestajenik, antiöstrojenik ve anti gonadotropik özellikleri olan 19-nortesteron derivesi olup, santral ve periferik etki ile serbest testosteronu artırır ve seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeylerini düşürür (androjenik etki), serum östradiol değerlerini erken foliküler düzeye düşürür (antiöstrojenik etki), ortalama LH düzeylerini düşürür, LH ve folikül stimüle edici hormon (FSH) piklerini (antigonadotropik) inhibe eder.[140] Endometriotik implantların hücresel düzeyde inaktivasyonuna ve dejenerasyonuna sebep olur, ancak kaybolmalarını sağlamaz. Endometriozise bağlı pelvik ağrının tedavisinde GnRH kadar etkili bulunmuştur. Ayrıca yan etkileri daha azdır, haftada 2 kez kullanım avantajı vardır. [144, 145]

2.9.1.5. Gonadotropin relasing hormon agonistleri (GnRH)

Pituiter bezdeki yerleşmiş gonodotropinler üzerindeki GnRH reseptörlerine bağlanarak endometriozisle ilişkili orta-ciddi pelvik ağrılarının rahatlatılmasında kullanılmaktadır. Etki mekanizmasının esasını tedavi alımının ilk 10 gününde yaptığı hipofizer stimülasyondan sonra GnRH reseptör downregulasyonu sonucunda hipofizer desensitizasyonu yol açarak hipofizer luteinizing hormone (LH) ve follicle stimulating hormone (FSH) üretimini azaltılması esasına sonuç olarak ‘medikal ooferektomi’ denilen geçici menopo ortamı oluşturmaktadır. FSH ve LH azalması dolaşımdaki östrojen ve progesteron miktarlarının menopo seviyelerine(östrojen düzeyi yaklaşık 15 pg/ml) düşmesine neden olacak şekilde ovaryen foliküler gelişimi ve ovulasyonu baskılar. Düşük ovaryen steroid düzeyleri de endometriotik odakların büyümesi

engeller. GnRH reseptörleri hipofiz dışında endometriyumda da tespit edilmiştir. [146] Endometriyumdaki bu reseptörler GnRH agonistlerinin endometriozisli hastalarda doğrudan etkili olabilmesini sağlamaktadır. GnRH agonistleri nazal sprey (günlük) veya intramusküler enjeksiyonlar (aylık ve üç aylık) şeklinde uygulanmaktadır. Genel olarak başlangıç tedavisine 6 ay devam edilir. GnRH agonistlerinin, vazomotor semptomlar ve artmış kemik kaybı gibi yan etkileri kullanım süresini sınırlamaktadır. Bu ilaçlara add-back tedavisinin eklenmesi hem yan etki profilini azaltmakta hem de daha uzun süreli kullanımını sağlamaktadır. Add-back tedavisi olarak en sık progestinler kullanılmaktadır. Endometriozisli hastalarda, aylık 3,75 mg leuprolid enjeksiyonu ile günlük 5 mg oral noretindron asetatın 12 aya kadar kullanımı food and drug administration (FDA) onayı almıştır. Yeterli düzeyde güvenlik ve etkinlik çalışması olmadığından FDA bu preparatın 12 aydan uzun süreli kullanımına onay vermemiştir. Ancak, az sayıda çalışmada bu tedavinin 30 aydan 10 yıla kadar etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir.[147, 148]

2.9.1.6. Aromataz inhibitörleri

Aromataz inhibitörleri endometriozis tedavisindeki diğer hormonal yöntemler gibi : ovaryen veya ekstraovaryen östrojen üretimini azaltmayı veya östrojenin etkilerini antagonize etmeyi hedeflemektedir. Endometriozisle ilişkili pelvik ağrı tedavisinde etkinliği tek başına kanıtlanmasada diğer hormonal medikasyonlarla kombine edilebilir. [149] Bu ilaçlar overde, beyinde ve periferde (adipoz doku) östrojen üretimini inhibe etmenin yanı sıra

endometriyotik odakların içindeki lokal östrojen oluşumunu da engeller ve sonuç olarak azalmış östrojen nedeniyle hipotalamohipofizer negatif feedback azalır ve GnRH, LH , FSH artar ve folikuler gelişim uyarılır. Bu nedenle sürekli kullanılmaları durumunda fonksiyonel over kistlerine neden olabileceğinden oral kontraseptif veya progestinlerle kombine edilerek kullanılmalıdır.En sık kullanılan iki ajan anastrozol (1 mg/gün) ve letrozol (2,5mg/gün)'dür. [150]

Aşağıda yer alan tabloda Endometriozisin tedavisinde ABD ve AB ülkelerinde kullanılan ilaçlar yer almaktadır.

Tablo 5. Endometriozisin tedavisinde ABD ve AB ülkelerinde kullanılan ilaçlar

İlaç Sınıfı	İLAÇ	DOZ
Androjen	Danazol	100-400mg günde iki defa oral veya 100mg günde bir defa vajinal
Aromataz inhibi-törü	Anastrozol* Letrozol*	1mg günde bir defa oral 2,5mg günde bir defa oral
Östrojen-progestin kombinasyonları	Monofazik östrojen- progestin	Düşük etinyl estradiol doz sürekli
Gonadotropin-re-leasing hormon ag-onisti hormon	Goserelin* Leuprolide depo* Nafarelin*	3,6mg aylık subkutan 3,75mg aylık intramasküler 200mikrogram günde iki defa int-ranazal
Gonadotropin-re-leasing hormon an-tagonisti hormon	Cetrolix	3mg haftalık subkutan
Progestin	Depo-SubQ Provera 104 Dienogest Etonogestrel-releasing implant Levonorgestrel salınımlı rahimiçi araç Medroksiprogesteron asetat Noretindron asetat	104mg/0,65mL 3 ayda bir subkutan 2mg günde 1 doz 3 yılda bir 1 doz 5 yılda bir 30mg 6 ay boyunca günlük oral, sonra 100mg 2 ay boyunca 2 haf-tada bir intramasküler, sonra 200mg intramasküler veya Aylık 4 ay boyunca 5mg günlük
(*Add-back tedavi olarak, noretindron asetat 5mg günlük ve vitamin D 800IU günlük ve kalsiyum 1.25mg günlük		

2.9.2. Cerrahi tedavi

Endometrioziste cerrahi tedavinin amacı: görülebilen tüm odakların olabildiğince eksizyonunu sağlamak, endometriotik ve peritoneal lezyonları , ovaryen kistleri ve derin rektovajial endometriozisi eksize etmek, adezyonları açmak ve pelvik anatominin restore edilmesini ve hastalığın nüks ihtimalini en aza indirmektir. Aynı zamanda operasyon sırasında şüpheli görünen lezyonlardan örnek alınmasına ve kesin tanı olan histopatolojik tanının kesinleşmesine , pelvik kistlerin veya kitlelerin malignite ile ilgili özelliklerle değerlendirilmesine olanak sağlar. [151, 152]

Endometriozisli kadınlarda cerrahi tedavi: tıbbi tedaviye rağmen geçmeyen ağrısı olan , tıbbi tedaviye kontrendikasyon teşkil eden durumların mevcudiyeti veya hastanın medikal tedaviyi reddetmesi, endometriozisin doku teşhisine ihtiyaç olması, adneksiyal kitlede malignitenin dışlanması ve bağırsak veya idrar yolunun tıkanması durumunda tercih edilmektedir. [153, 154]

Cerrahi tedavi için hem laparotomi hem laparoskopi uygulanabilir ancak lapa- roskopinin daha iyi vizüalizasyon sağlaması, daha hızlı yara yeri iyileşmesi , daha az doku travması ve postop ağrı, daha az adezyona yol açması, daha kısa hospitalizasyon sağlaması, düşük maliyetli olması ve son olarak daha az morbiditeye neden olması ile laparotomiye üstünlük sağlamıştır. [155]

İnfertil olan endometriozisli hastalarda cerrahi operasyonun amacı: tüm endometriotik implantların destrüksiyonu, adezyonların açılması ve pelvik anatominin restorasyonudur. Adezyonların eksizyonu ve koagülasyonu

açısından fark yokken adezyolizis sonrası tekrar yapışıklıklar oluşa bilmektedir. Hastanın yaşı, infertilite süresi, endometriozisin evresi, over tuba veya her ikisinin endometriostik sürece dahil olması, hastanın daha önce almış olduğu tedaviler ve ağrı semptomlarının olması endometriozise bağlı infertilite tedavisini etkileyen faktörler arasında yer alır. Minimal veya hafif endometrioziste infertilite açısından cerrahi tartışmalı olmakla beraber ablasyon + adezyolizisin fertilitte ve gebelik oranları üzerine etkisinin olduğunu gösteren çalışmalar da vardır. Şiddetli endometrioziste ise cerrahi operasyon sonrası gebelik oranları arasında negatif kolerasyon vardır. Skor 15-70 arasında olanlarda gebelik oranı azalır. Şiddetli endometriozis nedeniyle operasyon yapılan hastalarda 9-12 ay sonra gebelik oranını. %24-30 olduğu gösterilmiştir.[156, 157]

Ovaryen endometriomada konservatif tedavinin infeksiyon, infertilite tedavisinde OPU sırasında oosit toplanmasını engellemesi , gebelik komplikasyonları ve malignite riski mevcuttur. Ayrıca hastalığa bağlı over rezervinde azalmakla beraber bunlara rağmen endometriomada cerrahi tedavi , IVF' e tercih edilmemektedir. Çünkü cerrahi operasyonda over rezervinde azalma ve prematüre ovarian yetmezliğe neden ola biliyor.Bu nedenle operasyon seçilmiş hastalara uygunlanmalıdır.

Ovaryen endometrioma için en iyi cerrahi prosedür kist kapsülünü çıkarmak ya da kist duvarını boşaltmak ve elektrokoagüle etmektir. Teknik olarak zor çıkarılacak bir kist var ise over dokusunun korunması zorluğunda 3 adımlık prosedür uygulanır; GnRH analog tedavisi sonrası marsipualize etmek,

kist içeriğini aspire edip yıkamak ve kist duvar elektrokoagülasyonu yada 3 ay sonra laser vaporizasyonu yapmaktır. Endometriomalı hastaların kist kapsülünü çıkarılması ile dismenore rekürrensi, disparoni, menstrüel olmayan ağrı ve endometrioma rekürrensini azaldığı bildirilmektedir.

Medikal tedavi, preoperatif ve postoperatif dönemde cerrahi ile birleştirilebilir. Preoperatif medikal tedavi; enflamasyonu, vaskularizasyonu ve implantın büyük- lüğünü azaltıp cerrahiye bağlı daha az travma ve hastalığın tam eradikasyonunu sağla- maktadır. Postoperatif medikal tedavi ise cerrahi ile eksize edilememiş rezidüel lezyonların eradikasyonunu sağlamakta ve nüksü önlediği düşünülmektedir.[157]

Endometriozis tanı ve tedavisine yönelik 2005'te yayınlanmış "European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)" yönergelerine göre yan etki profili ve fiyat farkı olsa da; gestrinone, MPA, GnRHa ve OKS'ler 6 aylık tedavi sonrası endometriozise bağlı ağrı tedavisinde eşit etkinliğe sahiptir. Ayrıca endometriozis ilişkili ağrının tedavisinde levonorgestrel içeren rahim içi araçların (LNG RIA) faydalı olduğu bildirilmiştir. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) sadece ağrının tedavisinde kullanılır, fakat yan etki insidansı oldukça yüksektir. ESHRE yönergelerinde asıl önerilen laparoskopi ile aynı seansta tanı ve tedaviyi sağlamaktır. Cerrahide kist eksizyonu, önerilen yöntemdir. Postoperatif LNG-RIA kullanılması veya 6 aylık medikal tedavi eklenmesi hastalığın nüksetmesini önlemektedir. [158]

Derin infiltratif endometriozis: dokuya 5 mm veya daha fazla infiltrasyonu gösteren lezyonları ifade etmekte olup , rektovajinal nodüller, barsak invazyonları, mesane veya üreter invazyonları ile sinir dokularının tutulumu da derin infiltratif endometriozis tanımı içerisinde yer almaktadır. Genellikle 10 mm ve üzerindeki infiltrasyonlar ağrı ile direkt ilişkilidir. Bu lezyonların cerrahi olarak çıkartılması ağrının rahatlaması bakımından yüzeysel lezyonlara göre daha başarılı sonuçlar ortaya çıkardığı vaka çalışmalarında gösterilmiştir. Derin infiltran vakalarda radikal eksizyonu savunan görüşler olsa da pelvik yan duvar veya mesanenin tutulduğu, rektovajinal infiltrasyonun izlendiği vakalarda infiltre dokuların eksizyonu ağrı semptomlarının giderilmesi açısından daha faydalı olabilmektedir. Ancak bu operasyonları deneyimli jinekologların yanı sıra deneyimli genel cerrahi ve üroloji uzmanları ile birlikte konsülte edilerek multidisipliner bir yaklaşım ile birlikte değerlendirilmelidir. [13, 158]

Endometriyotik odakların yakılması veya çıkarılması dışında uygulanabilecek çeşitli cerrahi prosedürler de bulunmaktadır. İnternal iliak üçgen içerisinde yer alan presakral sinirlerin kesilmesi endometriozise bağlı kronik pelvik ağrısı olan kadınlarda semptomların giderilmesine katkı sağladığı bilinmektedir. Teknik olarak bir takım güçlükler içermesi nedeni ile rutin cerrahi tedavi prosedürleri arasında gösterilmemiş olsa da, özellikle orta hat ağrısı olan , medikal tedaviye yanıt vermeyen pelvik ağrıda endometriozisli hastalarda Presakral nöronektominin semptomların iyileşmesinde katkı sağladığı kabul edilmekle beraber postoperatif konstipasyon ve işeme disfonksiyonu yaygındır.

Bu nedenle endometriozisle ilişkili ağrıda rutin önerilmez. Geniş randomize kontrollü bir çalışmada laparoskopik uterosakral sinir ablasyonu (LUNA) operasyonunun kronik pelvik ağrı iyileşmesinde de etkili olmadığı gösterilmiştir .[13, 157, 158]

2.10. İn Vitro Fertilizasyon (İVF)

İnfertil çiftlerin tedavisinde ilk yaklaşım nedene yönelik olmakla beraber Açıklanamayan infertilitesi olan hastalarda ise tedavi yöntemleri kontrollü overyan stimülasyon sonrasında intrauterin inseminasyon veya İVF' dir.

İVF' de temel prensip overlerin ekzojen olarak verilen gonadotropin ile kontrollü overyan hiperstimülasyonun ardından oositlerin toplanması, toplanan oositlerin laboratuvar ortamında fertilizasyonu ve oluşan embriyoların transservikal olarak transfer edilmesidir. İVF ile başarı oranı %30-40 civarındadır.

Kontrollü overyan stimülasyondaki amaç, iyi kalitede oositler elde etmek ve fazla sayıda folikül gelişimini sağlamaktır. Tedavi protokolleri kişiye özel olmalıdır ve hastanın yaşına, over rezervine, bazal FSH' sına ve VKI 'ne göre özelleştirilmelidir.[159]

2.11. Yumurta Toplama İşlemi (Oosit Pick Up – OPU)

Yumurta toplama işlemi lokal anestezi veya hafif genel anestezi altında yapılmaktadır. Ovaryen stimülasyon ile belirli büyüklüğe ulaşmış foliküller (tercihen 3 veya daha fazla folikülün 17mm'nin üzerine ulaşması veya kan

östradiol düzeyi 500 pg/ml'den fazla olması) elde edildiğinde ovulasyon tetikleme yapılır ve yaklaşık 36 saat sonra transvajinal USG eşliğinde 16-17 G'lik iğne ile foliküler sıvı ve oositler aspire edilir. Bu sırada yaklaşık 100-200 mmHg negatif vakum basıncı kullanılır. Her bir follüküle teker teker girilerek içeriği özel bir aspiratör yardımı ile ısıtılmış steril bir tüpe boşaltılır. Tüp içeriği hemen laboratuvara geçirilerek yumurta içerip içermediği mikroskop altında incelenir. Her bir folikül sıvısı içinde yumurta olup olmadığı embriyolog tarafından bildirilir.[159]

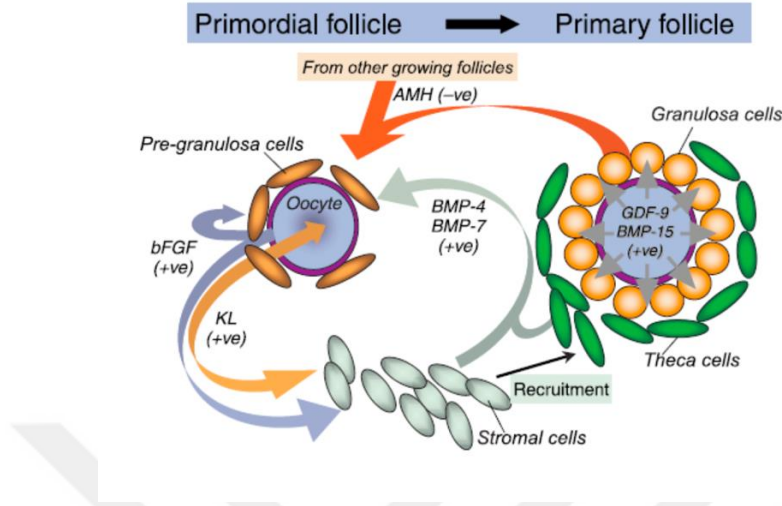
2.12. GDF-9 ve BMP-15

GDF-9 ve BMP-15 gibi oosit kaynaklı TGF- β süperailisi üyeleri, folikül gelişimi sürecinde önemli rol oynamaktadır. GDF-9 ve BMP-15, hücre büyümesi, farklılaşma ve apoptoz gibi biyolojik süreçleri etkileyerek intraselüler sinyal yollarını aktive eder. GDF-9 eksikliği granüloza hücre proliferasyonunu azaltabilir ve foliküler gelişimin durmasına neden olabilir. BMP-15 ise normal folikül gelişimi ve ovulasyonda görev alır, granüloza hücre proliferasyonunu uyarır, somatik hücreler için mitojenik etki gösterir, dominant folikül seçimini etkiler ve folikül büyümesini ve dejenerasyonunu düzenler.

GDF-9, oosit, granüloza hücreleri ve teka hücrelerini içeren tüm foliküllerin farklılaşmasını uyarır. GDF-9, primer folikül aşamasından itibaren seçici olarak oositler tarafından ifade edilir. GDF-9 geni silinen farelerde yapılan çalışmalarda, primer folikül aşamasında folikül gelişiminin durduğu, foliküllerin anormal granüloza hücreleri içerdiği ve teka hücre farklılaşmasının olmadığı

gösterilmiştir. GDF-9 eksikliğinde teka hücre gelişimi bozulur ve LH reseptörü ve c-kit ekspresyonu eksikliği ortaya çıkar. Bu nedenle, oosit kaynaklı GDF-9'un normal oosit ve granüloza hücre fonksiyonunun yanı sıra teka hücre farklılaşması ve fonksiyonu için de önemli olduğu belirlenmiştir.

GDF-9 özellikle oositler, granüloza hücreleri ve teka hücreleri gibi folikül içindeki farklı hücre tiplerinin farklılaşmasını uyaran bir faktördür. GDF-9, primer folikül aşamasından itibaren oositler tarafından seçici olarak üretilir. GDF-9 geni silinen fareler üzerinde yapılan çalışmalar, GDF-9 eksikliğinde primer folikül aşamasında folikül gelişiminin durduğunu, foliküllerin anormal granüloza hücreleri içerdiğini ve folikül çevresinde teka hücre farklılaşmasının oluşmadığını göstermiştir. GDF-9 geni eksikliği durumunda teka hücrelerinin gelişiminin bozulduğu ve teka hücrelerinde LH reseptörü ve c-kit ekspresyonunun eksik olduğu ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, oosit kaynaklı GDF-9'un normal oosit ve granüloza hücre fonksiyonunun yanı sıra teka hücre farklılaşması ve fonksiyonu için gereklidir. Bu bulgular, GDF-9'un foliküler gelişim sürecinde önemli bir rol oynadığını ve farklı hücre tiplerinin uyumlu şekilde oluşmasını sağladığını göstermektedir.[160]



Şekil 9. Primordiyal-primer folikül geçişi ile ilgili uyarıcı ve baskılayıcı büyüme faktörleri

GDF-9'un preantral folikül büyümesini uyararak foliküler yaşamı desteklediği ve etkileri arasında gelişen foliküllerin antral aşamaya geçişi, granuloza hücre apoptozunun baskılanması ve foliküler atrezinin engellenmesi bulunmaktadır. Bununla birlikte, GDF-9'un foliküler büyümeyi desteklemek için granuloza hücrelerinin çoğalmasını ve FSH reseptör ekspresyonunu uyararak etki gösterdiği ifade edilmektedir.

Ayrıca, GDF-9'un FSH aktivasyonunu baskıladığı ve bu etkinin FSH reseptör modülasyonu aracılığıyla gerçekleştiği varsayılmaktadır. Bu, GDF-9'un FSH ile ilişkili sinyal yolunu düzenleyerek foliküler büyümeyi kontrol ettiği anlamına gelmektedir.

Aynı zamanda GDF-9'un LH piki öncesi kumulus hücrelerinde metabolik kaskatlarda rol aldığı ve ovulasyon öncesi folikül büyümesinin son aşamasında

önemli etkilere sahip olduğu belirtilmektedir. GDF-9'un bu süreçte sterol biyosentezi ve glikoliz gibi metabolik süreçleri etkileyerek ovulasyonu desteklediği ifade edilmektedir.

Bu bilgiler, GDF-9'un foliküler gelişim ve ovulasyon süreçlerinde önemli bir rol oynadığını ve bir dizi biyolojik etkileşim yoluyla bu süreçleri düzenlediğini göstermektedir. GDF-9'un hem granüloza hücreleriyle etkileşime girerek foliküler büyümeyi desteklediği hem de FSH aktivasyonunu baskılayarak bu süreçleri düzenlediği belirtilmektedir. Ayrıca, ovulasyon öncesi dönemde GDF-9'un kumulus hücrelerinde metabolik süreçlere etki ettiği ve ovulasyonun gerçekleşmesine katkıda bulunduğu ifade edilmektedir.

Literatürde oosit tarafından üretilen BMP-15'in folikül gelişimi sürecinde giderek artan bir şekilde ifade edildiği belirtilmektedir. BMP-15'in aktivasyonu, bu faktöre bağlanabilen bir bağlayıcı protein ve follistatin adı verilen negatif aktiviteye sahip bir protein tarafından düzenlenmektedir.

Çeşitli *in vitro* çalışmalar, BMP-15'in FSH'dan bağımsız olarak granüloza hücrelerinin farklılaşmamış halde çoğalmasını uyardığını göstermiştir. Granüloza hücre çoğalması ve folikül büyümesi sırasında prematür luteinizasyonun (erken luteal faz başlaması) önlenmesi önemlidir. Bu süreçte, oosit kaynaklı GDF-9 ve BMP-15 faktörleri, gonadotropinlerle birlikte çalışarak progesteron sentezini baskılayarak prematür luteinizasyonu önler.

BMP-15, granüloza hücrelerinde FSH reseptör ekspresyonunu baskılayarak ve FSH aktivasyonunu engelleyerek etki gösterir. Aynı zamanda

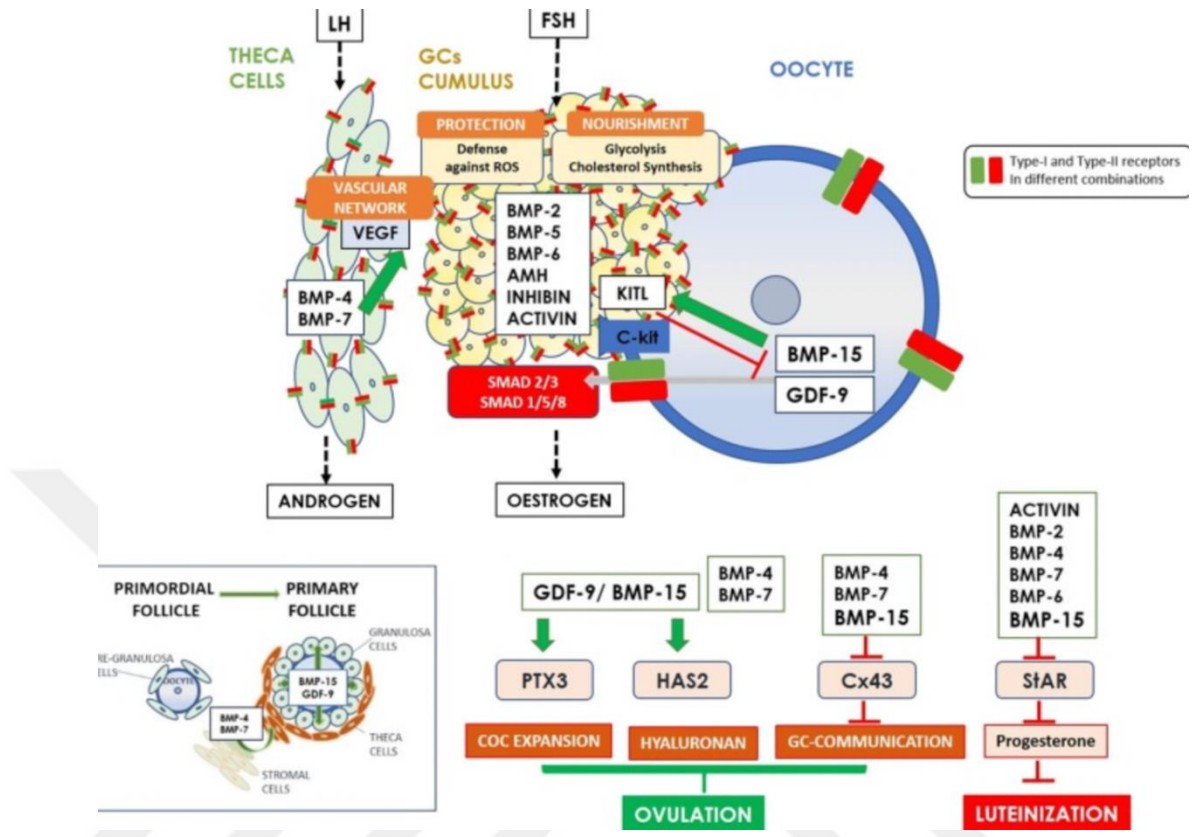
BMP-15'in aktivasyonunu düzenleyen follistatin, FSH'ya yanıt olarak granüloza hücrelerinin sürekliliğini sağlar. Bu şekilde follistatin, dominant folikül seçimi sürecinde BMP-15'in etkisini antagonize ederek folikülde yeterli miktarda FSH reseptörünün bulunmasını sağlar.

Bu bilgiler, BMP-15'in folikül gelişimi ve ovulasyon sürecinde önemli bir rol oynadığını ve FSH sinyal yolunu düzenleyerek bu süreçleri etkilediğini göstermektedir. BMP-15'in granüloza hücrelerindeki FSH reseptör ekspresyonunu baskılayarak foliküler büyümeyi yönlendirdiği ve follistatin aracılığıyla bu etkisini modüle ettiği ifade edilmektedir. BMP-15'in granüloza hücrelerinde KIT ligand (KL) ekspresyonunu uyardığı ve KL'nin oositlerde BMP-15 ekspresyonunu baskıladığı bilinmektedir. Bu durum, oosit ve granüloza hücreleri arasında negatif bir geri bildirim döngüsü oluşturur.

Oosit BMP-15 ürettiğinde, granüloza hücrelerini KL üretmeleri için uyarır. Bu KL sinyali, c-kit aracılığıyla oosite geri dönüş sinyalleri gönderir ve oositin daha fazla BMP-15 üretmesini baskılar. Bu şekilde, BMP-15 ve KL arasında bir denge oluşur. KL ekspresyonu arttıkça ve FSH aktivasyonu BMP-15 tarafından baskılandıkça, granüloza hücre çoğalması baskılanır.

BMP-15 ayrıca kumulus hücre apoptozunu düzenlemeye de katılır. Kumulus hücrelerinin apoptozu, folikül gelişimi sürecinde önemli bir rol oynar.

Bu bilgilere göre, BMP-15 ve KL arasındaki negatif geri bildirim döngüsü, oosit ve granüloza hücreleri arasındaki iletişimi ve folikül gelişimi sürecindeki dengeyi sağlar.[161]



Şekil 10. TGF- β süperailisi üyelerinin teka-granüloza hücreleri ve granüloza hücreleri-oosit arasında karşılıklı etkileşimleri

Yapılan çalışmalarda GDF-9 ve BMP-15'in folikülojeniz için gerekli olup, anormal ekspresyonlarının infertiliteye neden olduğu bildirilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Yaptığımız bu çalışma prospektif ve çok merkezli olarak tasarlanmıştır. Çalışma için ‘Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan, 07/03/2022 tarih ve 186 karar numarasıyla onay alınmıştır. Etik kurul onay belgesi ekte sunulmuştur.

3.1. Hasta seçimi

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yardımcı Üreme Teknikleri Merkezi ve Nova Art Tüp Bebek Merkezi ‘ne Eylül 2022 ve Mart 2023 tarihleri arasında IVF tedavisi görmüş olan 20-45 yaş arası, 77 adet Endometriomalı ve 39 adet Endometrioması olmayan Erkek faktörlü toplam 116 infertil kadın hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar 47 adet ipsilateral endometriomalı , 30 adet kontralateral sağlam taraflı endometriomalı ve 39 adet erkek faktörü nedeniyle infertil olan hastalar olarak gruplara ayrıldı.

Hipo-hipertiroidi, hiperprolaktinemi, adrenal disfonksiyon, tubal patolojiler ve pkos durumu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalar Yaş, VKI, gravida, parite, sigara alkol kullanımı gibi demografik verileri kaydedildi. Yumurta toplama günü alınan kan ve folikül sıvılarında GDF-9 ve BMP15 gibi parametreleri Gazi Üniversitesi Biyokimya laboratuvarında çalışıldı.

3.2. Tedavi siklusu - Yumurta toplama günü folikül sıvılarının alınması

IVF tedavisi için başvuran hastalarda yapılan ilk muayene sonrası kontrollü ovaryen hiperstimülasyona (KOH) başlandı.

KOH için hastalara rekombinant FSH (Gonal-F®; Merck Serono, İstanbul, Türkiye), insan menopozal gonadotropin (hMG) (Menopur®, 75 IU, Ferring, Türkiye), meriofert ibsa veya bunaların kombinasyonu şeklinde kişiselleştirilmiş protokoller uygulandı. Gonadotropinlerin başlangıç ve idame dozları hastaların yaşı, VKİ, bazal antral folikül sayısı, FSH seviyeleri ve seri ultrason ölçümlerine bağlı olarak düzenlendi ve kişiselleştirildi.

Antagonist protokol uygulanan hastalarda menstrüel döngünün 2. 3. veya 4. gününde rekombinant FSH ve/veya hMG bireyselleştirilmiş doz belirlenerek başlandı. Foliküller ultrasonda 12-14 mm'ye ulaştığında veya E₂: 300-600 pg/ml olduğunda günlük 0,25 mg setrorelis (Cetrotide / Oxotide ; Merck Serono, İstanbul, Türkiye) uygulandı ve hCG / gonadotropin ile tetikleme gününe kadar devam edildi.

Uzun protokolle stimüle edilen hastalara bir önceki siklusun midlüteal fazında 1 mg leuprolid asetat (Lucrin Daily, Abbott, Türkiye) subkutan olarak uygulandı. E₂ <50 pg/ml olduğunda eksojen rekombinant FSH ve/veya hMG başlandı ve leuprolid asetat 0,5 mg'a düşülerek hCG tetikleme gününe kadar devam edildi.

Kısa protokolle stimüle edilen hastalara adetın 2. 3. veya 4. gününde Triptorelin (Gonapeptyl) ile başlanıp tedaviye 2 gün sonra FSH + hMG eklenerek devam edilmektedir.

PPOS protokolle stimüle edilen hastalara adetın 2. 3. veya 4. Gününde FSH + HMG + MPA ile stimulasıyona başlanmaktadır.

Foliküler gelişim takibi ve gonadotropin doz ayarlamaları, seri ultrason kontrolleriyle birlikte serum E2, LH ve progesteron düzeylerinin ölçümleri ile yapıldı. Stimülasyonlar sonucunda İki veya daha fazla dominant folikülün çapları 17-18 mm'ye ulaştığında rekombinant hCG veya Triptorelin (Ovitrelle ®, 250 mcg şırınga, Merck Serono, Türkiye. / Gonapeptyl 0.1 mg/ ml Ferring İlaç Sanayi) ile ovulasyon tetiklendi. Tetiklenme yapıldıktan yaklaşık 36 saat sonra transvajinal USG eşliğinde 16-17 G' lik iğne ile foliküler sıvı ve oositler aspire edildi. Bu sırada yaklaşık 100-200 mmHg negatif vakum basıncı kullanıldı.

Yumurta toplama işlemi yapılırken, girilen ilk folikülden saf şekilde yıkama yapılmadan aspire edilen folikül sıvıları toplanıp santrifüj edildikten sonra eppendorf tüplere alınarak -80 santigrat derecede donduruldu. Elde edilen tüm M2 oositler ICSI ile fertilize edildi. Fertilizasyon için mastürbasyon yoluyla 3 günlük cinsel perhiz sonrasında alınan sperm örnekleri gradient tekniği ile hazırlandı. Ertesi gün fertilizasyon kontrol edildi. Yumurta toplama ve ICSI işleminden sonraki 2. ve 3. günlerde embriyoların klivaj ve kaliteleri blastomer sayılarına, morfolojilerine ve fragmantasyon oranlarına bakılarak

değerlendirildi. Hastaların embriyoları 3. ya da 5.gün embriyosu olmak üzere kanuni düzenlemelere göre 1-2 adet olarak USG eşliğinde transfer edildi. Luteal faz 200 mg doğal progesteron içeren vajinal kapsül (Progestan 200 kapsül, Koçak, Türkiye) kullanılarak desteklendi. Hastalar transfer sonrası 12. günde gebelik testi kontrolü için çağrıldı, gebelik testi pozitif olan hastalarda luteal faz desteği 12. haftaya kadar sürdürüldü.

3.3. Serum elde edilmesi ve hazırlanması

OPU işleminin yapılacağı gün hastalardan , 12 saat açlık sonrası venöz kan örnekleri alınarak jelli biyokimya tüplerine konuldu. 20 dakika 3000 rpm devirde santrifuj edilerek serum elde edildi. Elde edilen serum yeni eppendorf tüplere konulup analizi yapılincaya kadar -80°C’de saklandı.

3.4. Folikül Sıvısında ve Serum da GDF-9 ve BMP-15

Parametrelerinin Ölçümü,

Folikül sıvısında GDF-9 ve BMP-15 düzeylerinin ölçümü için, folikül sıvıları kırmızı kapaklı jelsiz, katkı maddesiz tüplere alındıktan sonra 1000 XG devirde 20 dakika boyunca santrifuj edildi. Elde edilen folikül sıvıları yeni eppendorf tüplere konulup analizi yapılincaya kadar -80°C’de saklandı.

Serum ve Folikül sıvısında GDF-9 ve BMP-15 parametrelerinin ölçümü için ELİSA Analiz yöntemi kullanıldı. Kit insertinde belirtilen adımlar uygulandı. Bu adımlar :

1. Dilüe standart, boşluk ve örnekler için uygun yuvaları belirleyin. Her bir dilüsyonun 100 µL'sini uygun yuvalara (tüm örneklerin ve standartların çift olarak test edilmesi önerilir) ekleyin. Kiti sağlanan mühürleme bandıyla kaplayın. 37°C'de 90 dakika inkübe edin. Not: Çözeltiler mikro ELISA plakası kuyusunun altına eklenmelidir, iç duvara temas etmekten ve köpürmeye neden olmaktan kaçınılmalıdır.
2. Sıvıyı her bir kuyudan dökün, yıkama yapmayın. Hemen her bir kuyuya 100 µL Biotinile İşaretlenmiş Tespit Antikor çalışma çözeltisini ekleyin. Plakayı yeni bir mühürleme bandıyla kaplayın. 37°C'de 1 saat inkübe edin.
3. Çözeltiyi her bir kuyudan dökün, her bir kuyuya 350 µL yıkama tamponu ekleyin. 1-2 dakika bekletin, çözeltiyi her bir kuyudan çekin veya dökün ve temiz emici kağıda karşı kurutun. Bu yıkama adımını 3 kez tekrarlayın. Not: Bu adımda ve diğer yıkama adımlarında mikropłaka yıkayıcısı kullanılabilir. Yıkama adımından hemen sonra kullanımda olan test şeritlerini yapın. Kuyuların kurummasına izin vermeyin.
4. Her bir kuyuya 100 µL HRP Konjugat çalışma çözeltisi ekleyin. Plakayı yeni bir mühürleme bandıyla kaplayın. 37°C'de 30 dakika inkübe edin.
5. Çözeltiyi her bir kuyudan dökün, adım 3'te yapılan gibi 5 kez yıkama işlemini tekrarlayın.
6. Her bir kuyuya 90 µL Substrat Reaktif ekleyin. Plakayı yeni bir mühürleme bandıyla kaplayın. Yaklaşık 15 dakika boyunca 37°C'de

inkübe edin. Plakayı ışıktan koruyun. Not: Reaksiyon süresi, gerçek renk değişimine göre kısaltılabilir veya uzatılabilir, ancak 30 dakikayı geçmemelidir. OD ölçümünden önce Mikroplaka Okuyucuyu yaklaşık 15 dakika önceden ısıtın.

7. Her bir kuyuya 50 µL Durdurma Çözeltisi ekleyin. Not: Durdurma çözeltisi, substrat çözeltisiyle aynı sırayla eklenmelidir.

8. Her bir kuyunun optik yoğunluğunu (OD değerini) bir mikroplaka okuyucuyla aynı anda 450 nm olarak ayarlanmış bir dalga boyunda belirleyin şeklinde belirtilmiştir.

GDF-9 parametresinin folikül sıvısında ölçümü için folikül sıvıları 1:5 oranında dilue edildi. Çıkan değerler dilüsyon kat sayısı ile çarpılarak nihai sonuç hesaplandı.

Çalışmada folikül sıvısı GDF-9 ve BMP-15 parametrelerinin absorbanans değerleri ChroMate® 4300 ELISA Reader ile ölçüldü. ELISA analizinde gerçekleştirilen yıkama işlemleri Combiwash Workstation – Microplate ile yapıldı.

Folikül sıvısı VE GDF-9 ölçümü ELABSCIENCE HUMAN GDF-9 (HUMAN GROWTH DIFFERENTIATION FACTOR-9)

CATALOG NO:E-EL-H1914, LOT NUMBER:ZD18Z0F82232.

Sensitivity :0,1 ng/mL Detection Range:0,16-10 ng/mL ELISA KIT

kullanılarak sandviç ELISA yöntemiyle yapıldı. Kite ait çalışma içi ve çalışmalar arası CV değerleri sırasıyla; < % 4 ve < % 6 olarak verildi

Folikül sıvısı BMP-15 ölçümü ELABSCIENCE HUMAN BMP-15 (BONE MORPHOGENETIC PROTEİN 15)

CATALOG NO:E-EL-H6045 LOT NUMBER:ZD198D8B4132
Sensitivity :9,38 pg/mL Detection Range:15,63-1000 pg/mL ELISA KIT
kullanılarak sandviç ELISA yöntemiyle yapıldı. Kite ait çalışma içi ve çalışmalar arası CV değerleri sırasıyla; < % 4 ve < % 5 olarak verildi

3.5. Embriyo ve Oosit kalitesinin belirlenmesi

Hücreler bölünürken bir miktar sitoplazma artığı hücrede birikebilir. Fragmentasyon adını verdiğimiz bu yapıların embriyodaki oranları ve konumları embriyo kalitesini değerlendirmede önemlidir.

Embriyo kaliteleri Veeck sınıflandırmasına göre derecelendirildi

Grade 1: Eşit büyüklükte blastomerlere sahip fragmentasyon içermeyen embriyolar

Grade 2: Eşit büyüklükte blastomerlere sahip % 10 oranında fragmentasyon içeren embriyolar

Grade 3: Farklı büyüklükte blastomerlere sahip değişen oranlarda fragmentasyon içeren embriyolar

Grade 4: Eşit büyüklükte veya farklı büyüklükte blastomerlere sahip ve % 10' dan fazla fragmantasyon içeren embriyolar

Grade 5: Farklı büyüklükte blastomerlere sahip ve % 50' den fazla fragmantasyon içeren embriyolar.

Embriyo kalitesinde belirtilen parametreler yönünden erken evrede gözlenen düşüş ileri evre gelişimin durmasına yada gelişimin kötü devam etmesine neden olur.

Oosit kalitelerinin belirlenmesinde ise matürasyon oranı ve fertilizasyon oranı kriter olarak kabul edildi.

Matürasyon Oranı: Toplam M2 oosit sayısı / Toplam oosit sayısı

Fertilizasyon Oranı: Toplam 2PN sayısı / Toplam M2 oosit sayısı

olarak hesaplandı.

3.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS (IBM SPSS Statistics 27) adlı paket program kullanılarak yapılmıştır. Bulguların yorumlanmasında frekans tabloları ve tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır.

Normal dağılıma uygun olmayan ölçüm değerleri için parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır. Parametrik olmayan yöntemlere uygun şekilde, üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle

karşılaştırılmasında “Kruskal-Wallis H” test (χ^2 -tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır.

İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde “Pearson- χ^2 ” çapraz tabloları kullanılmıştır.

İki nicel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde “Spearman” korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Araştırma kapsamında değerlendirilen 116 hastanın :

1 grup: ipsilateral endometrioması olan 47 hasta

2 grup: kontraletral tarafı sağlam olan 30 endometriomalı hasta grubu

3 grup: endometrioması olmayan sadece erkek faktörü olan 39 hasta kontrol grubu

Tablo 6. Gruplara göre nicel kişisel özelliklerin karşılaştırılması

Grup	İpsilateral endometriom (n=47)		Kontralateral sağlam (n=30)		Kontrol grubu (n=39)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medya n [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medya n [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medya n [IQR]	
Yaş (yıl)	33,62±5,1 9	32,0 [8,0]	33,07±4,6 2	32,0 [7,0]	31,13±5,8 7	29,0 [8,0]	$\chi^2=4,838$ p=0,089
BKİ (kg/m ²)	24,27±3,0 8	24,4 [3,6]	24,69±3,9 2	24,3 [4,1]	25,71±3,9 9	25,3 [6,0]	$\chi^2=2,489$ p=0,288
Gravida	0,26±0,48 [0,0]	0,0 [0,0]	0,17±0,38 [0,0]	0,0 [0,0]	0,26±0,64 [0,0]	0,0 [0,0]	$\chi^2=0,613$ p=0,736
Parite	0,02±0,15 [0,0]	0,0 [0,0]	0,00±0,00 [0,0]	0,0 [0,0]	0,08±0,27 [0,0]	0,0 [0,0]	$\chi^2=3,398$ p=0,183

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Kruskal-Wallis H" test (χ^2 -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Gruplara göre yaş (yıl), BKİ (kg/m²), gravida ve parite sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p>0,05). Gruplar belirtilen özellikler açısından benzerdir.

Tablo 7. Gruplara göre FSH, E2, AMH ve TSH parametrelerinin biyokimyasal sonuçlarının karşılaştırılması

Grup	İpsilateral endometriom (n=47)		Kontralateral sağlam (n=30)		Kontrol grubu (n=39)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S.S.$	Medya n [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medya n [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medya n [IQR]	
FSH	10,09±3,19	10,0 [3,9]	11,09±4,12	10,3 [3,4]	9,72±3,67	8,5 [2,8]	$\chi^2=4,487$ p=0,106
E2	59,84±55,5 4	38,0 [58,6]	42,64±24,3 4	37,0 [20,8]	44,85±18,0 2	41,5 [18,8]	$\chi^2=1,295$ p=0,523
AMH	2,42±1,68	1,8 [2,2]	1,77±1,49	1,5 [1,3]	2,72±1,54	2,5 [2,0]	$\chi^2=7,767$ p=0,021 [2-3]
TSH	1,97±0,82	1,9 [1,1]	2,21±1,02	2,1 [1,1]	2,49±1,21	2,3 [1,9]	$\chi^2=3,237$ p=0,198

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Kruskal-Wallis H" test (χ^2 -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Gruplara göre FSH, E2 ve TSH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Gruplar belirtilen özellikler açısından benzerdir.

Gruplara göre AMH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=7,767$; $p=0,021$). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; kontralateral sağlam olanlar ile erkek faktörü arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Kontralateral sağlam olanlar AMH değerlerinin, erkek faktörü olanlara göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlenmiştir.

Tablo 8. Gruplar arasında sigara, alkol ve hastaların adet düzeni gibi özellikleri arasındaki ilişkilerin incelenmesi

Değişken	Grup		İpsilateral endometriom (n=47)		Kontralateral sağlam (n=30)		Kontrol grubu (n=39)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	n	%	n	%	n	%			
Sigara									
Yok	39	83,0	25	83,3	33	84,6	$\chi^2=0,044$		
Var	8	17,0	5	16,7	6	15,4	p=0,978		
Alkol									
Yok	47	100,0	30	100,0	38	97,4	$\chi^2=1,992$		
Var	-	-	-	-	1	2,6	p=0,369		
Adet düzeni									
Düzenli	41	87,2	26	86,7	38	97,4	$\chi^2=3,283$		
Düzensiz	6	12,8	4	13,3	1	2,6	p=0,194		

*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson- χ^2 " çapraz tabloları kullanılmıştır.

Gruplar ile sigara kullanma, alkol kullanma ve adet düzeni arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur ($p>0,05$). Gruplar belirtilen özellikler açısından bağımsız ve homojendir.

Tablo 9. Gruplar ile gebeliğe ilişkin özellikler arasındaki ilişkilerin incelenmesi

Değişken	Grup		İpsilateral endometriom (n=47)		Kontralateral sağlam (n=30)		Kontrol grubu (n=39)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	n	%	n	%	n	%			
Gebelik durum									
Yok	32	68,1	21	70,0	23	59,0	$\chi^2=1,143$		
Var	15	31,9	9	30,0	16	41,0	p=0,565		
Biyokimyasal gebelik									
Yok	45	95,7	29	96,7	38	97,4	$\chi^2=0,185$		
Var	2	4,3	1	3,3	1	2,6	p=0,912		
Abortus									
Yok	44	93,6	30	100,0	39	100,0	$\chi^2=4,521$		
Var	3	6,4	-	-	-	-	p=0,104		

*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson- χ^2 " çapraz tabloları kullanılmıştır.

Gruplar ile gebelik durumu, biyokimyasal gebelik ve abortus arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur ($p>0,05$). Gruplar belirtilen özellikler açısından bağımsız ve homojendir.

Tablo 10. Gruplara göre AFS, toplam oosit sayısı, toplam M2 oosit sayısı, 2 PN oosit sayısı, blast oranı, maturasyon oranı ve fertilizasyon oranı değerlerinin karşılaştırılması

Değişken	Grup Ipsilateral endometriom (n=47)		Grup Kontralateral sağlam (n=30)		Grup Kontrol grubu (n=39)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S.S.$	Medya n [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medya n [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medya n [IQR]	
Antral folikül sayısı	5,00±4,3 3	5,0 [8,0]	5,04±3,8 1	6,0 [7,0]	8,00±4,6 0	7,5 [7,8]	$\chi^2=5,718$ p=0,057
Oosit sayısı	9,23±6,0 7	8,0 [7,0]	9,78±6,7 0	8,0 [7,8]	9,64±5,7 7	8,0 [8,0]	$\chi^2=0,166$ p=0,920
M2 oosit sayısı	7,13±4,4 4	7,0 [5,0]	7,37±5,1 6	6,0 [6,3]	7,58±4,3 6	6,0 [5,0]	$\chi^2=0,246$ p=0,884
2PN oosit sayısı	5,51±3,8 8	5,0 [4,0]	5,57±4,4 1	4,0 [4,3]	5,18±3,5 4	5,0 [4,0]	$\chi^2=0,140$ p=0,932
Blast oranı	%30		%27		%23		p=0,316
Fertilizasyon oranı	%77.3		%75.6		%68.2		p=0,027
Maturasyon oranı	%77.2		%75.4		%78.3		p=0,678

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Kruskal-Wallis H" test (χ^2 -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Gruplara göre antral folikül sayısı, oosit sayısı, M2 oosit sayısı, 2PN oosit sayısı, blast oranı, fertilizasyon oranı ve maturasyon oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Gruplar belirtilen özellikler açısından benzerdir.

Tablo 11. Gruplara göre folikül sıvısı ve serum GDF-9 ve BMP-15 değerlerinin biyokimyasal sonuçlarının karşılaştırılması

Grup	İpsilateral endometriom (n=47)		Kontralateral sağlam (n=30)		Kontrol grubu (n=39)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	
GDF-9 serum	0,52±1,63	0,22 [0,2]	0,60±1,97	0,17 [0,2]	1,01±2,12	0,19 [0,3]	$\chi^2=1,856$ p=0,395
GDF-9 folikül	5,17±5,99	3,0 [2,7]	6,70±9,02	4,5 [4,5]	5,81±5,81	3,7 [2,9]	$\chi^2=3,715$ p=0,156
BMP-15 serum	119,11±79,9 1	99,9 [111,5]	122,83±85,3 4	92,6 [70,7]	163,14±207, 58	86,5 [176,5]	$\chi^2=0,104$ p=0,945
BMP-15 folikül	689,10±285, 52	745,2 [481,3]	777,54±264, 73	826,2 [350,1]	526,33±308, 36	453,8 [585,2]	$\chi^2=11,239$ p=0,004 [1,2-3]

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Kruskal-Wallis H” test (χ^2 -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Gruplara göre GDF-9 serum, GDF-9 folikül ve BMP-15 serum değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Gruplar belirtilen özellikler açısından benzerdir.

Gruplara göre BMP-15 folikül değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=9,654$; $p=0,008$). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; ipsilateral endometriom ve kontralateral sağlam olanlar ile erkek faktörü arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Ipsilateral endometriom ve kontralateral sağlam olanlar BMP-15 folikül değerlerinin, erkek faktörü olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Endometriomalı hasta gruplarının ve kontrol grubunun folikül sıvısı ve serum GDF-9 ve BMP-15 değerleri ile yaş, BMI, AMH, AFS ve Toplam oosit sayısı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Tablo 12. Endometriomalı hasta grubunun folikül sıvısı ve serum GDF-9 ve BMP-15 değerleri ile hastanın yaş, BMI, AMH, AFS ve toplam oosit sayısı değerleri arasındaki ilişki

KORELASYON – ENDOMETRİOMA

		BMP SERUM KONSANTRASYON (pg/mL)	BMP FOLİKÜL SIVISI KONSANTRASYON (pg/mL)	GDF SERUM KONSANTRASYON (ng/mL)	GDF FOLİKÜL SIVISI KONSANTRASYON (ng/mL) (1:5 DİLÜSYON)	YAŞ	BMI	AMH	ANTRAL FOLİKÜL SAYISI	OOSİT SAYISI
BMP SERUM KONSANTRASYON (pg/mL)	Pearson Correlation	1	,022	,295*	,053	-,124	-,001	-,039	,198	,150
	Sig. (2-tailed)		,884	,044	,724	,406	,996	,839	,228	,313
	N	47	47	47	47	47	47	30	39	47
BMP FOLİKÜL SIVISI KONSANTRASYON (pg/mL)	Pearson Correlation	,022	1	-,221	,113	-,238	-,052	,052	,237	,115
	Sig. (2-tailed)	,884		,135	,450	,107	,726	,785	,146	,443
	N	47	47	47	47	47	47	30	39	47
GDF SERUM KONSANTRASYON (ng/mL)	Pearson Correlation	,295*	-,221	1	-,114	-,065	-,154	-,198	-,192	-,202
	Sig. (2-tailed)	,044	,135		,447	,662	,302	,293	,241	,173
	N	47	47	47	47	47	47	30	39	47
GDF FOLİKÜL SIVISI KONSANTRASYON (ng/mL) (1:5 DİLÜSYON)	Pearson Correlation	,053	,113	-,114	1	-,215	,019	-,123	,254	,117
	Sig. (2-tailed)	,724	,450	,447		,146	,898	,518	,119	,434
	N	47	47	47	47	47	47	30	39	47
YAŞ	Pearson Correlation	-,124	-,238	-,065	-,215	1	,023	-,117	-,180	-,337*
	Sig. (2-tailed)	,406	,107	,662	,146		,879	,539	,274	,021
	N	47	47	47	47	47	47	30	39	47
BMI	Pearson Correlation	-,001	-,052	-,154	,019	,023	1	,025	-,464**	,125
	Sig. (2-tailed)	,996	,726	,302	,898	,879		,895	,003	,402
	N	47	47	47	47	47	47	30	39	47
AMH	Pearson Correlation	-,039	,052	-,198	-,123	-,117	,025	1	-,060	,626**
	Sig. (2-tailed)	,839	,785	,293	,518	,539	,895		,787	,000
	N	30	30	30	30	30	30	30	23	30
ANTRAL FOLİKÜL SAYISI	Pearson Correlation	,198	,237	-,192	,254	-,180	-,464**	-,060	1	,180
	Sig. (2-tailed)	,228	,146	,241	,119	,274	,003	,787		,273
	N	39	39	39	39	39	39	23	39	39
OOSİT SAYISI	Pearson Correlation	,150	,115	-,202	,117	-,337*	,125	,626**	,180	1
	Sig. (2-tailed)	,313	,443	,173	,434	,021	,402	,000	,273	
	N	47	47	47	47	47	47	30	39	47

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Endometriomalı hasta grubunda Antral Folikül sayısı ile BMI arasında negatif korelasyon görülmüştür. Yani BMI yükseldiği zaman tesbit edilen antral folikül sayısı azalmakta , aynı şekilde BMI azaldığı zaman antral folikül sayısı artmaktadır. (p = - 464)

Aynı şekilde yaş ile toplanan oosit arasında negatif korelasyon bulunmaktadır. ($p = -337$)

Endometriomalı hasta grubunda AMH ile toplanan oosit sayısı arasındada pozitif korelasyon bulunmuştur. ($p = 626$)

Tablo 13. Kontralateral tarafı sağlam olan hasta grubunun folikül sıvısı ve serum GDF-9 ve BMP-15 değerleri ile hastanın yaş, BMI, AMH, AFS ve toplam oosit sayısı değerleri arasındaki ilişki

KORELASYON – KONTRALATERAL SAĞLAM

		BMP SERUM KONSANTRASYON (pg/mL)	BMP FOLİKÜL SIVISI KONSANTRASYON (pg/mL)	GDF SERUM KONSANTRASYON (ng/mL)	GDF FOLİKÜL SIVISI KONSANTRASYON (ng/mL) (1:5 DİLÜZYON)	YAŞ	BMI	AMH	ANTRAL FOLİKÜL SAYISI	OOSİT SAYISI
BMP SERUM KONSANTRASYON (pg/mL)	Pearson Correlation	1	,077	,443*	-,087	-,197	-,042	,196	,272	,211
	Sig. (2-tailed)		,688	,014	,647	,297	,824	,299	,188	,262
	N	30	30	30	30	30	30	30	25	30
BMP FOLİKÜL SIVISI KONSANTRASYON (pg/mL)	Pearson Correlation	,077	1	-,022	,335	-,029	,245	-,086	,162	,176
	Sig. (2-tailed)	,688		,908	,070	,877	,193	,652	,441	,354
	N	30	30	30	30	30	30	30	25	30
GDF SERUM KONSANTRASYON (ng/mL)	Pearson Correlation	,443*	-,022	1	-,036	-,165	-,186	-,178	,167	-,178
	Sig. (2-tailed)	,014	,908		,851	,384	,326	,345	,426	,347
	N	30	30	30	30	30	30	30	25	30
GDF FOLİKÜL SIVISI KONSANTRASYON (ng/mL) (1:5 DİLÜZYON)	Pearson Correlation	-,087	,335	-,036	1	-,215	-,003	,150	-,021	,099
	Sig. (2-tailed)	,647	,070	,851		,253	,987	,428	,920	,602
	N	30	30	30	30	30	30	30	25	30
YAŞ	Pearson Correlation	-,197	-,029	-,165	-,215	1	,128	-,214	-,342	-,282
	Sig. (2-tailed)	,297	,877	,384	,253		,500	,256	,095	,131
	N	30	30	30	30	30	30	30	25	30
BMI	Pearson Correlation	-,042	,245	-,186	-,003	,128	1	,085	-,143	,083
	Sig. (2-tailed)	,824	,193	,326	,987	,500		,655	,495	,661
	N	30	30	30	30	30	30	30	25	30
AMH	Pearson Correlation	,196	-,086	-,178	,150	-,214	,085	1	-,096	,559**
	Sig. (2-tailed)	,299	,652	,345	,428	,256	,655		,650	,001
	N	30	30	30	30	30	30	30	25	30
ANTRAL FOLİKÜL SAYISI	Pearson Correlation	,272	,162	,167	-,021	-,342	-,143	-,096	1	,198
	Sig. (2-tailed)	,188	,441	,426	,920	,095	,495	,650		,343
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25
OOSİT SAYISI	Pearson Correlation	,211	,176	-,178	,099	-,282	,083	,559**	,198	1
	Sig. (2-tailed)	,262	,354	,347	,602	,131	,661	,001	,343	
	N	30	30	30	30	30	30	30	25	30

*, Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

**, Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Değerlendirilen kontralateral sağlam tarafı olan hasta grubunda toplanan oosit sayısı ile AMH arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır. ($p = 559$)
 Sonuç olarak amh değeri yüksek bulunan hastalarda toplanan oosit sayısı artarken, amh değeri azalmış olan hastalarda oosit sayısı az bulunmaktadır.

Tablo 14. Kontrol grubunun folikül sıvısı ve serum GDF-9 ve BMP-15 değerleri ile hastanın yaş, BMI, AMH, AFS ve toplam oosit sayısı değerleri arasındaki ilişki

KORELASYON – KONTROL

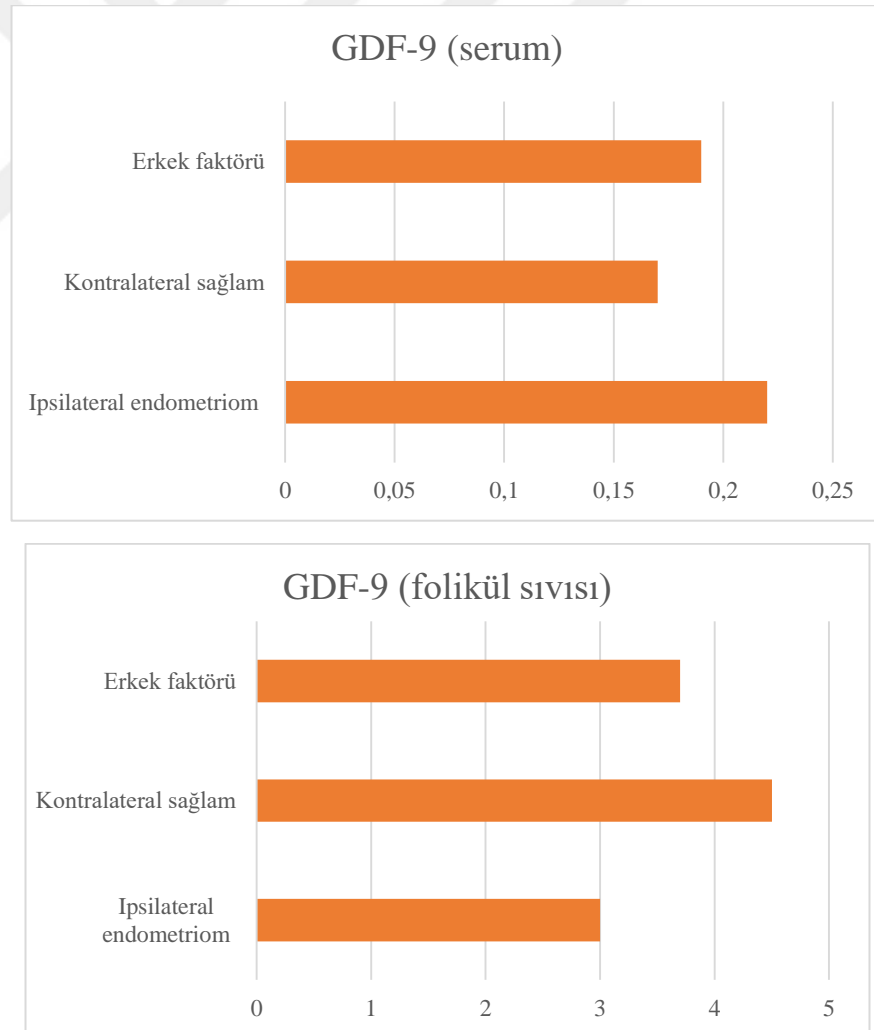
		BMP SERUM KONSANTRASYON (pg/mL)	BMP FOLİKÜL SIVISI KONSANTRASYON (pg/mL)	GDF SERUM KONSANTRASYON (ng/mL)	GDF FOLİKÜL SIVISI KONSANTRASYON (ng/mL) (1:5 DİLUSYON)	YAŞ	BMI	AMH	ANTRAL FOLİKÜL SAYISI	OOSİT SAYISI
BMP SERUM KONSANTRASYON (pg/mL)	Pearson Correlation	1	-,121	,030	-,041	,050	-,144	,116	-,184	,054
	Sig. (2-tailed)		,470	,859	,807	,765	,387	,541	,436	,748
	N	38	38	38	38	38	38	30	20	38
BMP FOLİKÜL SIVISI KONSANTRASYON (pg/mL)	Pearson Correlation	-,121	1	,355*	,121	,063	-,055	-,048	-,135	-,060
	Sig. (2-tailed)	,470		,026	,463	,703	,738	,799	,569	,718
	N	38	39	39	39	39	39	30	20	39
GDF SERUM KONSANTRASYON (ng/mL)	Pearson Correlation	,030	,355*	1	,012	,226	-,090	-,011	,483*	,066
	Sig. (2-tailed)	,859	,026		,943	,167	,586	,953	,031	,690
	N	38	39	39	39	39	39	30	20	39
GDF FOLİKÜL SIVISI KONSANTRASYON (ng/mL) (1:5 DİLUSYON)	Pearson Correlation	-,041	,121	,012	1	-,025	-,287	,053	,378	,360*
	Sig. (2-tailed)	,807	,463	,943		,880	,076	,781	,101	,024
	N	38	39	39	39	39	39	30	20	39
YAŞ	Pearson Correlation	,050	,063	,226	-,025	1	-,075	-,268	-,008	-,232
	Sig. (2-tailed)	,765	,703	,167	,880		,650	,152	,974	,156
	N	38	39	39	39	39	39	30	20	39
BMI	Pearson Correlation	-,144	-,055	-,090	-,287	-,075	1	-,212	,114	-,392*
	Sig. (2-tailed)	,387	,738	,586	,076	,650		,261	,633	,014
	N	38	39	39	39	39	39	30	20	39
AMH	Pearson Correlation	,116	-,048	-,011	,053	-,268	-,212	1	,399	,020
	Sig. (2-tailed)	,541	,799	,953	,781	,152	,261		,199	,916
	N	30	30	30	30	30	30	30	12	30
ANTRAL FOLİKÜL SAYISI	Pearson Correlation	-,184	-,135	,483*	,378	-,008	,114	,399	1	,184
	Sig. (2-tailed)	,436	,569	,031	,101	,974	,633	,199		,436
	N	20	20	20	20	20	20	12	20	20
OOSİT SAYISI	Pearson Correlation	,054	-,060	,066	,360*	-,232	-,392*	,020	,184	1
	Sig. (2-tailed)	,748	,718	,690	,024	,156	,014	,916	,436	
	N	38	39	39	39	39	39	30	20	39

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Değerlendirilen tabloda : Kontrol grubunda BMI ile toplanan oosit sayısı arasında negatif korelasyon bulunmaktadır . ($p = -392$). Yani bu grupta BMI yüksek olan hastalarda daha az sayıda oosit toplanırken, BMI düşük olan hastalarda daha fazla sayıda oosit toplanmıştır.

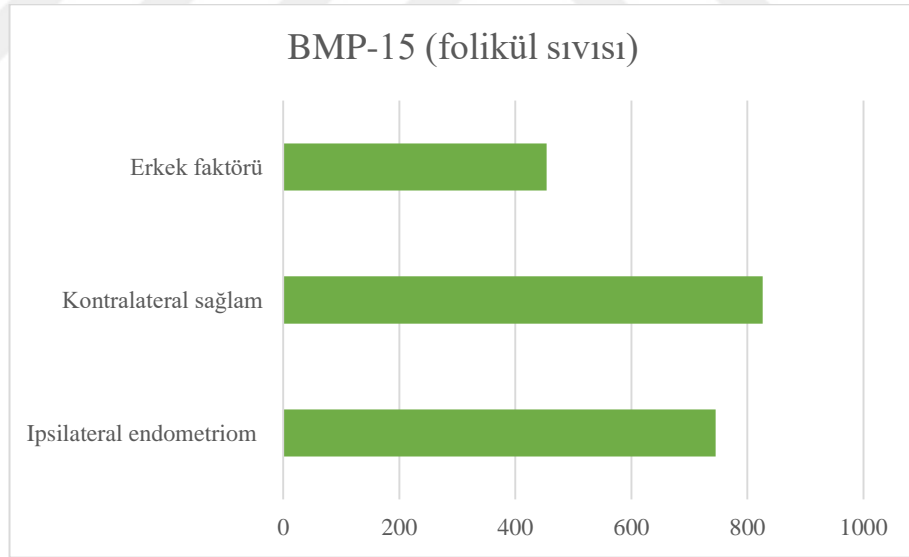
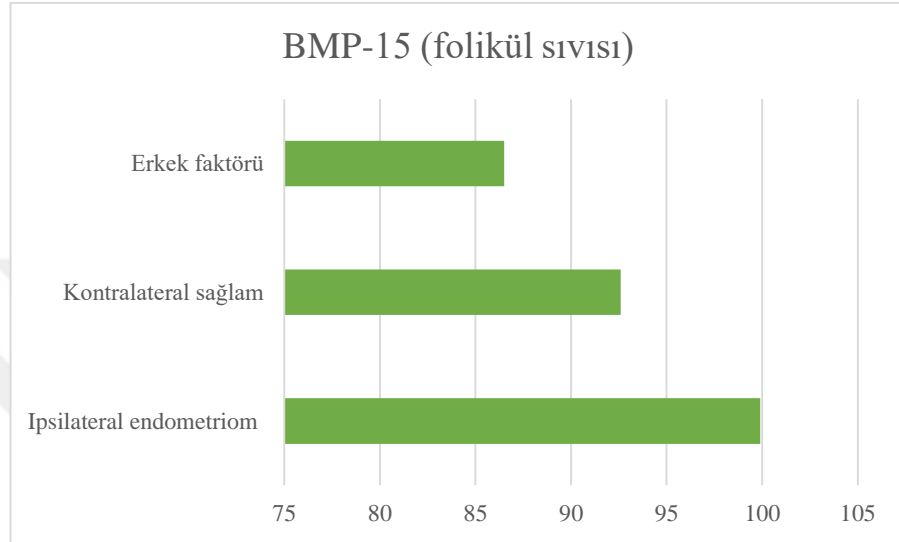
Bu grupta folikül sıvısı GDF- 9 düzeyi ile oosit sayısı arasında da pozitif korelasyon bulunmuştur.

Grafik 1. GDF-9 serum ve folikül sıvısı değerlerinin dağılımı



GDF-9 serum ve folikül sıvısı değerlerinin dağılımı grafikte verilmiştir

Grafik 2. BMP-15 serum ve folikül sıvısı değerlerinin dağılımı



BMP-15 serum ve folikül sıvısı değerlerinin dağılımı grafikte verilmiştir.

Tablo 15. Gruplara göre serum ve folikül sıvısı GDF-9 ve BMP-15 değerleri arasındaki ilişkilerin incelenmesi

Korelasyon*			Serum		Folikül sıvısı	
			GDF-9	BMP-15	GDF-9	BMP-15
<u>Ipsilateral endometriom</u> (n=47)	GDF-9	<i>r</i>	1,000	0,260	1,000	0,388
		<i>p</i>	-	0,077	-	0,007
	BMP-15	<i>r</i>	0,260	1,000	0,388	1,000
		<i>p</i>	0,077	-	0,007	-
<u>Kontralateral sağlam</u> (n=30)	GDF-9	<i>r</i>	1,000	0,155	1,000	0,605
		<i>p</i>	-	0,414	-	<0,001
	BMP-15	<i>r</i>	0,155	1,000	0,605	1,000
		<i>p</i>	0,414	-	<0,001	-
<u>Erkek faktörü</u> (n=39)	GDF-9	<i>r</i>	1,000	0,317	1,000	0,374
		<i>p</i>	-	0,049	-	0,019
	BMP-15	<i>r</i>	0,317	1,000	0,374	1,000
		<i>p</i>	0,049	-	0,019	-

*Normal dağılıma sahip olmayan iki nicel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde "Spearman" korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

Erkek faktörü grubundakilerin serum GDF-9 ile serum BMP-15 arasında pozitif yönde, zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($r=0,317$; $p=0,049$). GDF-9 değerleri arttıkça, BMP-15 değerleri artacaktır. Aynı şekilde, GDF-9 değerleri azaldıkça, BMP-15 değerleri azalacaktır.

Ipsilateral endometrioma grubundakilerin folikül sıvısı GDF-9 ile folikül sıvısı BMP-15 arasında pozitif yönde, zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($r=0,388$; $p=0,007$). GDF-9 değerleri arttıkça, BMP-15 değerleri artacaktır. Aynı şekilde, GDF-9 değerleri azaldıkça, BMP-15 değerleri azalacaktır.

Kontraletral sağlam grubundakilerin folikül sıvısı GDF-9 ile folikül sıvısı BMP-15 arasında pozitif yönde, orta derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($r=0,605$; $p<0,001$). GDF-9 değerleri arttıkça, BMP-15 değerleri artacaktır. Aynı şekilde, GDF-9 değerleri azaldıkça, BMP-15 değerleri azalacaktır.

Erkek faktörü grubundakilerin folikül sıvısı GDF-9 ile folikül sıvısı BMP-15 arasında pozitif yönde, zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($r=0,374$; $p=0,019$). GDF-9 değerleri arttıkça, BMP-15 değerleri artacaktır. Aynı şekilde, GDF-9 değerleri azaldıkça, BMP-15 değerleri azalacaktır.

Ayrıca, bu çalışmada hasta olan 1. Grup ve 2. Grup birleştirilerek toplam 77 Endometriomalı hastanın 39 Kontrol hasta grubuyla yapılmış olan karşılaştırılmasında da aynı şekilde : Gruplara göre GDF-9 serum, GDF-9 folikül ve BMP-15 serum değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Gruplara göre sadece BMP-15 folikül değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda;

Endometriomalı grupta BMH-15 folikül değerlerinin, erkek faktörü olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.



5. TARTIŞMA

Bu çalışmada ‘ovaryen endometriozisi olan’ infertil hastaların folikül sıvısı ve serum örneklerinde GDF-9 ve BMP-15 parametrelerini kontrol grubu olarak ‘endometriozisi olmayıp erkek faktörü’ nedeniyle tedavi edilen infertil hastalar ile karşılaştırmayı ve sonuçlarının oosit gelişimi ve gebelik sonuçları üzerine etkisini belirlemek hedeflenmiştir. Bu amaçla, hasta grupları arasında bazal demografik özellikler, laboratuvar değerleri, yumurta toplama günü alınan serum ve folikül sıvısında GDF-9 ve BMP-15 düzeyleri çalışılarak gruplardaki hastaların AFS, oosit sayıları, M2 oosit sayıları, fertilizasyon oranları ve elde edilen gebelik sonuçları açısından karşılaştırılmıştır.

Yapılan değerlendirmelerde gruplar arasında gebelik durumu, biyokimyasal gebelik ve abortus açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır. Aynı zaman da gruplara göre hastaların embriyolojik parametreleride farklı değildir. Buna göre, her çalışma ve kontrol grubundaki hastaların antral folikül sayısı, oosit sayısı, M2 oosit sayısı, 2PN oosit sayısı, blast oranı, fertilizasyon oranı ve maturasyon oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür.

Çalışmada elde edilen verilere göre, endometriozis ve kontrol grubu arasında Serum GDF-9 ve BMP-15 değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı farklı olmadığı görülmüştür. Önceki çalışmalardan elde edilen veriler serum BMP-15 ve GDF-9 seviyelerinin IVF için gonadotropin stimülasyonundan

etkilendiği ve toplanan ozellikle GDF-9 seviyelerinin oosit sayısı ile pozitif korelasyon gosterdiği bulunmuştur[162].

Angelique H Riepsamen ve ark yaptıkları çalışmada stimulasyon sonrasında BMP 15 seviyelerinin %64 GDF-9 seviyelerinin ise 15 kat yükseldiğini bildirmişlerdir. Yine aynı çalışmada hastaların BMP 15 için % 61inde GDF 9 için ise % 29 unda serum seviyelerinin tespit edilebilir sınırın üstünde olduğu bulunmuştur.

Bu faktorlerin oositler tarafından salgılanması nedeniyle serumda Ölçülebilir düzeyde olmaması yanında bu parametreleri serum örneklerinde değerlendiren mevcut kitlerde yeterli düzeyde belirlenmiş yüksek kaliteli monoklonal antikoru azlığı, ve / veya atipik özelliklere sahip olmaları (kovalent bağlı olmayan homodimer veya homodimerler oluşturmaları, ve / veya bu parametrelerin hangi formlarının veya büyüklüklerinin biyolojik serumlarda net bilinmemesi ve tespit edilmesindeki zorluklar açıklayabilir.[162].

Eski çalışmalardan elde edilen veriler GDF-9 ve BMP-15 serum düzeylerinin yaşla negatif korelasyon gosterdiği, yas ilerledike seviyelerinin düştüğu ve ozellikle poor responder hastalarda serum seviyelerini düşük olduğu gösterilmiştir. Bızın çalışma grubu ile kontrol grubu hastaların AFS ve gonadotropin stimulasyonu sonrası oosit sayıları benzer olması nedeniyle serum seviyelerinin benzer çıkması beklenebilecek bir sonuçtur.

Her ıkı faktörün granuloza hücrelerinden sentez edilen parakrin faktörler olması nedeniyle esas farklılığın folikül sıvısı konsantrasyonlarında olması daha

cok beklenilecek bir durumdur. Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilere göre Folikül sıvısı BMP-15 değerlerinin endometriozis ve kontrol grubu arasında farklılık gösterirken, GDF-9 değerleri açısından endometriozis ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür.

Hendy hendarto ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışma, endometriozisli kadınların foliküler sıvısında GDF-9 konsantrasyonunun belirlenmesi amacıyla gerçekleştirilmiştir. GDF-9, foliküllerde üretilen TGF alfa ailesinin üyesi olup, bir büyüme faktörüdür ve doğal olarak folliküler gelişimi ve ovülasyonu etkiler. Bu çalışma, endometriozisli infertil kadınların foliküler sıvısında GDF-9 konsantrasyonunun kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde düşük olduğunu göstermiştir. Bu düşük konsantrasyon, endometriozisli kadınlarda yumurtalık fonksiyonunun bozulması ve infertilite ile ilişkili olabilir şeklinde yorumlanmıştır [163] Bu çalışma da kullanılan bizim çalışmamızda kullanılan ELISA yöntemi ile ölçüm yapılmıştır.

Yan Gong'un yaptığı bir çalışmada yaşa bağlı olarak, poor responder olan bireylerden elde edilen folikül sıvısı ve granüloza hücrelerinde GDF-9 ve BMP-15 genlerinin ifadesinde azalma olduğu izlenmektedir. Araştırma sonuçları, bu azalmanın yumurtalık rezervinin azalması ve oosit kalitesinin düşmesiyle ilişkili olabilir şeklinde yorumlamış. [164] Bizim çalışmamızda her iki grup hastanın oosit sayıları eşittir ve poor responder tanımında olan hastalar seçilmemiştir, bu nedenle fark çıkmaması olağan bir durum olarak yorumlanabilir. Bu sonuçlara göre endometroma varlığının ovaryen fizyolojide

intrafolikuler granuloza hucresi GDF-9 üretimi ve metabolizması üzerine etki etmediğini düşündürebilir. [164]

Emily De Conto ve ark yapmış olduğu AMH, GDF9 ve BMP 15 gen polimorfizmlerinin endometriosuz hastalarda değerlendirildiği bir çalışmada, sadece AMH gen polimorfizmi açısından farklılık olduğu ve GDF-9 ile BMP-15 gen varyantlarının endometrioziste farklılık göstermediği de bulunmuştur. Buda bizim çalışmamızı destekleyen bir veridir .[165]

Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilere göre gruplar arasında BMP-15 folikül sıvısı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Anlamlı farkın ; ipsilateral endometrioma ve kontralateral sağlam olanlar ile erkek faktörü arasında tespit edilmiştir. Ipsilateral endometrioma ve kontralateral sağlam olanlar BMP-15 folikül değerlerinin, erkek faktörü olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu bulguya göre, endometriomanın varlığı Intraovryen BMP-15 ile sadece komşuluk yoluyla etkileşim göstermediği endokrin veya genetik polimorfizm üzerinden endometrioma olmayan overde de BMP 15 metabolizmasına etki ettiği sonucuna varılabilir.

Folikül sıvısında BMP 15 düzeyi PKOS ve DOR olan hasta gruplarında karşılaştırılmıştır. Bizim çalışmamız dışında endometromalı hastalarda folikül sıvısında BMP 15 düzeyinin incelendiği başka bir çalışma bulunamamıştır.

Önceki çalışmalarda POI ve PKOS hastalarında folikül sıvısı seviyeleri ve granuloza hücrelerinde ekspresyonu üzerinde durulmuştur.

Yi Li'nin arkadaşlarıyla yapmış olduğu bir çalışmada, Kumulus granuloza hücrelerinde BMP-15 mRNA ekspresyonunun yaş ile pozitif bir korelasyon gösterdiği ve iyi kalitede embriyoların geliştiği hastalarda ekspresyonun arttığı gösterilmiştir. Bu bulgular, BMP-15'nin fertilite sürecindeki önemli rolünü ve bu faktörün kumulus granuloza hücrelerinin sağlıklı gelişimi ve embriyo kalitesi üzerindeki etkisi olduğu şeklinde yorumlanmıştır. [166]

Ayrıca, düşük yanıt (poor response) durumunda BMP-15 ekspresyonunun etkilendiği iddia edilmiştir. BMP15 folikül sıvısı düzeyinin ve granuloza hücre ekspresyonunun yaşla körele azaldığı ve poor responder olan hastalardan elde edilen folikül sıvılarında normo responder erkek faktörü hasta gruplarından daha düşük olduğu saptanmıştır. [166]

Tamer Hüseyin'in yapmış olduğu bir çalışmada BMP-15 aynı zamanda kumulus hücre apoptozisinin düzenlenmesinde de rol oynadığı bilinmektedir.[167] Sığır over dokusunda , kumulus-oosit komplekslerinden oositin çıkarılması kumulus hücre apoptozisini tetiklemektedir. Kumulus hücre apoptozisinin indüksiyonu, BMP-15 ile tedavi edilerek engellenebilirken, GDF-9'un benzer etkisinin olmadığı görülmüştür. Bu nedenle, BMP-15, ovülasyon noktasına kadar kumulus-oosit komplekslerinde apoptozis insidansını azaltmaya katkıda bulunabileceği varsayılmıştır. BMP-15 aynı zamanda kumulus genişlemesini uyarıcı bir rol oynamaktadır: Kumulus hücrelerinin genişlemesi, yumurta hücresinin ovülasyon sürecine hazır hale gelmesi için önemlidir. BMP-

15 in kumulus kitlesinin genişlemesine neden olan proteinlerin gen ekspresyonunu uyardığı gösterlmıştır.[167]

Bu sonuçlar, BMP-15'in üreme sürecinde kritik bir faktör olduğunu ve yumurtalık fonksiyonları üzerinde önemli bir düzenleyici etkisi olduğunu göstermektedir. BMP-15'in kumulus hücrelerinin sağlığını koruyarak ovülasyon sürecine kadar apoptozisi azaltmaya yardımcı olduğu düşünülmektedir.

GDF-9 ve BMP-15 in intraovaryen parakrin etkileriyle oosit gelişimi ve fertilité üzerinde başka farklı etkileri olduğu bilinmektedir. In vitro çalışmalar, BMP-15'in somatik hücreler için mitojenik (hücre bölünmesini uyarıcı) bir etkiye sahip olduğunu ve granüloza hücre proliferasyonunu (çoğalmasını) uyardığını göstermiştir. Ayrıca, BMP-15'in FSH (folikül uyarıcı hormon) biyolojik yanıtının önemli bir belirleyicisi olduğu ve FSH reseptörü ekspresyonunu inhibe ederek etki gösterdiği bildirilmiştir. Bu da folikül gelişimi ve olgunlaşmasını etkileyerek folikül atrezisini artırabilir.[168]

Bu bulgular, BMP-15'in üreme üzerindeki fonksiyonlarının düzenlenmesinde karmaşık bir ağ içinde yer aldığını ve granüloza hücrelerinin sağlıklı büyüme ve gelişimini desteklediğini düşündürmektedir. BMP-15'in FSH yanıtını düzenleyerek folikül büyümesini etkileyebileceği düşünülmektedir. Ancak, daha fazla araştırma ve çalışma gerekmektedir, çünkü BMP-15'in rolü ve etkileşim mekanizmaları hala tam olarak anlaşılmamıştır.[168]

Husein ve arkadaşlarıyla yapmış olduğu çalışmada, Hem GDF-9 hem de BMP-15'in folikülojenez ve oosit kalitesi üzerinde etkileri olduğu

gösterilmiştir. Genel olarak, GDF-9 birincil folikülden ikincil folikül aşamasına geçişte foliküler gelişimde rol oynadığı gösterilmiştir. GDF-9 ayrıca farelerde preantral granüloza hücrelerinin korona hücresine geçişinde özellikle farklılaşmada etkili olduğu belirtilmiştir. BMP-15 ise primordial gonadotropin bağımsız dönemlerden itibaren folikül olgunlaşmasını teşvik eder, granüloza hücrelerinin FSH etkisine duyarlılığını düzenler, granüloza hücre apoptozisini önler, oositin gelişimsel yeteneklerini artırır ve ovulasyon kotasını düzenler [167]

BMP-15, steroidojenik akut regülatuar protein (StAR) ekspresyonunu azaltarak progesteron üretimini azaltarak foliküler lütinizasyonu inhibe eder. Ayrıca, GDF-9 hipofiz gonadotrofinleri ile etkileşime girerek progesteron üretimini daha da azaltır. Ovülasyondan sonra, korpus luteumda bu oosit faktörlerinin hızlı bir şekilde azalması StAR ekspresyonunun yükselmesine ve dolayısıyla progesteron üretiminin artmasına yol açar.[169]

GDF-9 ve BMP-15'in granüloza hücrelerinde belirli proteinlerin ekspresyonunu modüle etmede etkileşimde bulunduğu gösterilmiştir. Örneğin, Kit Ligand (KITL), oositlerin büyümesi için kritik bir öneme sahiptir ve ekspresyon düzeyi parakrin ve hormonal faktörler tarafından farklı şekillerde kontrol edilir. GDF-9'un granüloza hücreleri tarafından ligand kit ekspresyonunu inhibe ettiği, BMP-15'in ise ekspresyonunu uyardığı gösterilmiştir . Oosit kaynaklı GDF-9 ve BMP-15'in ayrıca granüloza hücreleri tarafından glikoliz ve kolesterol sentezini düzenlemede rol aldığı, oosite pürüvat, laktat ve kolesterol

biyosentez yoluyla oluşan ürünlerle beslenme için önemli olan süreçleri gap junctionlar aracılığıyla düzenlediği gösterilmiştir[169]

Bu bulgular, GDF-9 ve BMP-15'in yumurtalık fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemli roller oynadığını ve birbirleriyle etkileşime geçerek granüloza hücrelerinde çeşitli proteinlerin ekspresyonunu modüle ettiğini göstermektedir. GDF-9, foliküler gelişimin erken aşamalarında önemli bir faktör olarak ortaya çıkarken, BMP-15 folikül olgunlaşması ve ovülasyon sürecinde etkin rol oynamaktadır.

BMP-15'in foliküler lütinizasyonu inhibe ettiği ve progesteron üretimini azaltarak folikülün korunmasına yardımcı olduğu belirtilmektedir. Bunun yanı sıra, GDF-9 ve BMP-15'in granüloza hücrelerindeki protein ekspresyonunu farklı şekillerde etkilediği ve oositin büyümesi, glikoliz ve kolesterol sentezi gibi önemli süreçleri düzenlediği gözlemlenmiştir.[169]

Bu bulgular, GDF-9 ve BMP-15'in üreme sağlığı açısından önemli olduğunu ve bu faktörlerin kontrolünde meydana gelen bozuklukların üreme bozukluklarına katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, bu çalışma, GDF-9 ve BMP-15'in gelecekteki araştırmalarda potansiyel terapötik hedefler olabileceğini ve üreme teknolojilerinde kullanılabilecek yeni yaklaşımların geliştirilmesine katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilerin literatur bilgisiyle birlikte değerlendirilmesi sonucunda endometrioziste intraovaryen foliküler parakrin etkileşimlerde BMP-15'in GDF-9 dan daha önemli rolünün olduğu sonucuna

varılmıştır. Endometriozisli hastalarda intrafollikuler BMP-15 seviyelerinin yüksek olması granuloza hücrelerinin endometriozis ile ilişkili olumsuz etkisi olabilecek diğer sitokin ve veya parakrin düzenleyicilerin etkisinden korunma mekanizması mı yoksa patolojik bir parakrin sürecin sonucu mu olduğunu söylemek şimdilik mümkün görünmemektedir. BMP-15'in intrafollikuler önemli olumlu etkilerinin daha önce çıkmış olması olayın kompanse edici bir süreç olduğu düşüncesine ağırlık kazandırmaktadır. Klinik olarak endometriozis olan hastalarda follikuler gelişimin ve oosit ile embryo kalitesinin endometriozise bağlı olumsuz etkilenmediği bizim çalışmamız ve önceki literatur bilgilerinden anlaşılmaktadır. Bu klinik bulgularda BMP-15 in endometriozisli hastaların IVF sürecinde FSH stimülasyonu sonrası folikül sıvısı yüksek BMP-15 düzeylerinin endometriozisin oluşturduğu intraovaryen ortamda olumsuz etkisinin olmayacağı varsayımını desteklemektedir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda IVF tedavisi gören overyen endometriomalı hastalardan ve kontrol grubundan yumurta toplama günü alınan serum ve folikül sıvılarında çalıştığımız GDF-9 ve BMP-15 parametrelerinin karşılaştırılması ve sonuçların oosit sayısı ve klinik gebelik sonuçlarıyla ilişkisini araştırdığımız bu çalışmamızda elde edilen sonuçlar:

Gruplara göre hastaların yaş (yıl), BKİ (kg/m^2), gravida ve parite sayıları ve aynı zamanda FSH, E2 ve TSH değerleri açısından anlamlı farklılık bulunmadığı sadece gruplara göre AMH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildiği izlenmiştir. Bu farkın kontralateral sağlam olanlar ile erkek faktörü arasında olduğu ve Kontralateral sağlam olanlar da AMH değerlerinin, erkek faktörü olanlara göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlenmiştir.

Endometriomalı hasta grubunda Antral Folikül sayısı ile BMI arasında negatif korelasyon görülmüştür. BMI arttıkça antral folikül sayısı azalması ve aynı şekilde BMI azaldığı durumda izlenen antral folikül sayısının artacağı şeklinde yorumlanabilir. Aynı zamanda Endometriomalı grupta yaş ile toplanan oosit arasında negatif korelasyon ve AMH ile toplanan oosit sayısı arasında da pozitif korelasyon bulunmuştur.

Elde edilen sonuçlara göre gruplar arasında gebelik durumu, biyokimyasal gebelik ve abortus arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamakla beraber antral folikül sayısı, oosit sayısı, M2 oosit sayısı, 2PN

oosit sayısı, blast oranı, fertilizasyon oranı ve maturasyon oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir

Kontralateral sağlam tarafı olan hasta grubunda toplanan oosit sayısı ile AMH arasında pozitif korelasyon tesbit edilmiş olup, bu durumu hasta grup için amh değeri yüksek olanlarda daha fazla oosit toplanma ihtimali olacağı şekilde yorumlanabilir.

Kontrol grubunda BMI ile toplanan oosit sayısı arasında negatif korelasyon aynı zamanda folikül sıvısı GDF-9 düzeyi ile toplanan oosit sayısı arasında ise pozitif korelasyon bulunmuştur.

Erkek faktörü grubundakilerin serum GDF-9 ile serum BMP-15 arasında pozitif yönde, zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir. GDF-9 değerleri arttıkça, BMP-15 değerleri artacaktır. Aynı şekilde, GDF-9 değerleri azaldıkça, BMP-15 değerleri azalacaktır.

Ipsilateral endometrioma grubundakilerin folikül sıvısı GDF-9 ile folikül sıvısı BMP-15 arasında pozitif yönde, zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir. GDF-9 değerleri arttıkça, BMP-15 değerleri artacaktır. Aynı şekilde, GDF-9 değerleri azaldıkça, BMP-15 değerleri azalacaktır. Bu durum overde granuloza hücrelerden salınan bu faktörlerin endometriomalı hastalarda sinerjik yanıt oluşturarak etki gösterebilecekleri sonucunu çıkarabilir.

Kontraletral sağlam grubundakilerin folikül sıvısı GDF-9 ile folikül sıvısı BMP-15 arasında pozitif yönde, orta derecede ve istatistiksel olarak

anlamli iliŒki tespit edilmiŒtir. GDF-9 değerleri arttikça, BMP-15 değerleri artacaktır. Aynı Œekilde, GDF-9 değerleri azaldıkça, BMP-15 değerleri azalacaktır.

Erkek faktörü grubundakilerin folikül sıvısı GDF-9 ile folikül sıvısı BMP-15 arasında pozitif yönde, zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamli iliŒki tespit edilmiŒtir ($r=0,374$; $p=0,019$). GDF-9 değerleri arttikça, BMP-15 değerleri artacaktır. Aynı Œekilde, GDF-9 değerleri azaldıkça, BMP-15 değerleri azalacaktır.

ÇalıŒmamızda folikül sıvısı ve serumda değerlendirdiğimiz GDF-9 ve BMP-15 sonuçları ağısından: GDF-9 serum, GDF-9 folikül ve BMP-15 serum değerleri ağısından istatistiksel olarak anlamli farklılık bulunmamıŒtır. Anlamli farklılığın sadece gruplara göre BMP-15 folikül değerleri ağısından olduğu tesbit edilmiŒtir. Gruplara göre ipsilateral endometrioma ve kontralateral sağlam olanlar ile erkek faktörü arasında anlamli farklılık bulunmuŒ olup, Ipsilateral endometriom ve kontralateral sağlam olanlarda BMP-15 folikül değerlerinin, erkek faktörü olanlara göre anlamli düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiŒtir. Bu bulguya göre, endometriomanın varlığı Intraovryen BMP-15 ile sadece komŒuluk yoluyla etkileŒim gostermediği endokrin veya genetik polimorfizm uzerından endometrioma olmayan overde de BMP 15 metabolizmasına etki ettiği sonucuna varılabilir.

7. KAYNAKLAR.

1. Burney, R.O. and L.C. Giudice, *Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis*. Fertil Steril, 2012. **98**(3): p. 511-9.
2. Kheil, M.H., et al., *Endometrioma and assisted reproductive technology: a review*. J Assist Reprod Genet, 2022. **39**(2): p. 283-290.
3. Kitajima, M., et al., *Association between ovarian endometrioma and ovarian reserve*. Front Biosci (Elite Ed), 2018. **10**(1): p. 92-102.
4. Shamsa, A., et al., *Oocyte-Secreted Serum Biomarkers GDF9 and BMP15 in Women with Endometriosis*. Reprod Sci, 2022.
5. Rodrigues, V.O., et al., *Genetics in human reproduction*. JBRA Assist Reprod, 2020. **24**(4): p. 480-491.
6. Spira, A., *Epidemiology of human reproduction*. Hum Reprod, 1986. **1**(2): p. 111-5.
7. *Optimizing natural fertility: a committee opinion*. Fertil Steril, 2017. **107**(1): p. 52-58.
8. Pansky, M., et al., *Diagnostic hysteroscopy as a primary tool in a basic infertility workup*. Jsfs, 2006. **10**(2): p. 231-5.
9. Snick, H.K., et al., *The spontaneous pregnancy prognosis in untreated subfertile couples: the Walcheren primary care study*. Hum Reprod, 1997. **12**(7): p. 1582-8.
10. Wang, J.X., M. Davies, and R.J. Norman, *Body mass and probability of pregnancy during assisted reproduction treatment: retrospective study*. Bmj, 2000. **321**(7272): p. 1320-1.
11. Benaglia, L., et al., *Endometriotic ovarian cysts negatively affect the rate of spontaneous ovulation*. Hum Reprod, 2009. **24**(9): p. 2183-6.
12. *Classification of endometriosis. The American Fertility Society*. Fertil Steril, 1979. **32**(6): p. 633-4.
13. Kennedy, S., et al., *ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis*. Hum Reprod, 2005. **20**(10): p. 2698-704.
14. Mao, A.J. and J.K. Anastasi, *Diagnosis and management of endometriosis: the role of the advanced practice nurse in primary care*. J Am Acad Nurse Pract, 2010. **22**(2): p. 109-16.

15. De Graaff, A.A., et al., *The significant effect of endometriosis on physical, mental and social wellbeing: results from an international cross-sectional survey*. Hum Reprod, 2013. **28**(10): p. 2677-85.
16. Patel, M.D., et al., *Endometriomas: diagnostic performance of US*. Radiology, 1999. **210**(3): p. 739-45.
17. Webb, E.M., G.E. Green, and L.M. Scutt, *Adnexal mass with pelvic pain*. Radiol Clin North Am, 2004. **42**(2): p. 329-48.
18. *ACOG Committee Opinion. Number 310, April 2005. Endometriosis in adolescents*. Obstet Gynecol, 2005. **105**(4): p. 921-7.
19. Nnoaham, K.E., et al., *Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries*. Fertil Steril, 2011. **96**(2): p. 366-373.e8.
20. Zondervan, K.T., et al., *Endometriosis*. Nat Rev Dis Primers, 2018. **4**(1): p. 9.
21. Matalliotakis, I.M., et al., *Familial aggregation of endometriosis in the Yale Series*. Arch Gynecol Obstet, 2008. **278**(6): p. 507-11.
22. Malinak, L.R., et al., *Heritage aspects of endometriosis. II. Clinical characteristics of familial endometriosis*. Am J Obstet Gynecol, 1980. **137**(3): p. 332-7.
23. Montgomery, G.W., S. Mortlock, and L.C. Giudice, *Should Genetics Now Be Considered the Pre-eminent Etiologic Factor in Endometriosis?* J Minim Invasive Gynecol, 2020. **27**(2): p. 280-286.
24. Signorello, L.B., et al., *Epidemiologic determinants of endometriosis: a hospital-based case-control study*. Ann Epidemiol, 1997. **7**(4): p. 267-741.
25. Marmot, M. and A. Feeney, *General explanations for social inequalities in health*. IARC Sci Publ, 1997(138): p. 207-28.
26. Missmer, S.A., et al., *Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors*. Am J Epidemiol, 2004. **160**(8): p. 784-96.
27. Vercellini, P., et al., *Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis*. Hum Reprod Update, 2011. **17**(2): p. 159-70.
28. Parazzini, F., et al., *Epidemiology of endometriosis and its comorbidities*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2017. **209**: p. 3-7.

29. Nnoaham, K.E., et al., *Is early age at menarche a risk factor for endometriosis? A systematic review and meta-analysis of case-control studies.* Fertil Steril, 2012. **98**(3): p. 702-712.e6.
30. Sinaii, N., et al., *Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease.* Fertil Steril, 2008. **89**(3): p. 538-45.
31. Ballard, K.D., et al., *Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study--Part 1.* Bjog, 2008. **115**(11): p. 1382-91.
32. Peterson, C.M., et al., *Risk factors associated with endometriosis: importance of study population for characterizing disease in the ENDO Study.* Am J Obstet Gynecol, 2013. **208**(6): p. 451.e1-11.
33. Viganò, P., et al., *Principles of phenomics in endometriosis.* Hum Reprod Update, 2012. **18**(3): p. 248-59.
34. Shahbazi, S. and M. Shahrabi-Farahani, *Evaluation of the correlation between body mass index and endometriosis among Iranian fertile women.* Gynecol Endocrinol, 2016. **32**(2): p. 157-60.
35. Shah, D.K., et al., *Body size and endometriosis: results from 20 years of follow-up within the Nurses' Health Study II prospective cohort.* Hum Reprod, 2013. **28**(7): p. 1783-92.
36. Missmer, S.A., et al., *A prospective study of dietary fat consumption and endometriosis risk.* Hum Reprod, 2010. **25**(6): p. 1528-35.
37. Trabert, B., et al., *Diet and risk of endometriosis in a population-based case-control study.* Br J Nutr, 2011. **105**(3): p. 459-67.
38. Bonocher, C.M., et al., *Endometriosis and physical exercises: a systematic review.* Reprod Biol Endocrinol, 2014. **12**: p. 4.
39. Dhillon, P.K. and V.L. Holt, *Recreational physical activity and endometrioma risk.* Am J Epidemiol, 2003. **158**(2): p. 156-64.
40. Vitonis, A.F., et al., *Adult physical activity and endometriosis risk.* Epidemiology, 2010. **21**(1): p. 16-23.
41. Mendelson, J.H., et al., *Alcohol effects on luteinizing hormone releasing hormone-stimulated anterior pituitary and gonadal hormones in women.* J Pharmacol Exp Ther, 1989. **250**(3): p. 902-9.

42. Di Giuseppe, D., et al., *Long term alcohol intake and risk of rheumatoid arthritis in women: a population based cohort study*. *Bmj*, 2012. **345**: p. e4230.
43. Parazzini, F., et al., *A metaanalysis on alcohol consumption and risk of endometriosis*. *Am J Obstet Gynecol*, 2013. **209**(2): p. 106.e1-10.
44. Bravi, F., et al., *Tobacco smoking and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis*. *BMJ Open*, 2014. **4**(12): p. e006325.
45. Aban, M., et al., *Modulating interaction of glutathione-S-transferase polymorphisms with smoking in endometriosis*. *J Reprod Med*, 2007. **52**(8): p. 715-21.
46. Halme, J., et al., *Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis*. *Obstet Gynecol*, 1984. **64**(2): p. 151-4.
47. Sanfilippo, J.S., et al., *Endometriosis in association with uterine anomaly*. *Am J Obstet Gynecol*, 1986. **154**(1): p. 39-43.
48. Zheng, W., et al., *Initial endometriosis showing direct morphologic evidence of metaplasia in the pathogenesis of ovarian endometriosis*. *Int J Gynecol Pathol*, 2005. **24**(2): p. 164-72.
49. Troncon, J.K., et al., *Endometriosis in a patient with mayer-rokitansky-küster-hauser syndrome*. *Case Rep Obstet Gynecol*, 2014. **2014**: p. 376231.
50. Vinatier, D., et al., *Theories of endometriosis*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2001. **96**(1): p. 21-34.
51. Matsuura, K., et al., *Coelomic metaplasia theory of endometriosis: evidence from in vivo studies and an in vitro experimental model*. *Gynecol Obstet Invest*, 1999. **47 Suppl 1**: p. 18-20; discussion 20-2.
52. Ueki, M., *Histologic study of endometriosis and examination of lymphatic drainage in and from the uterus*. *Am J Obstet Gynecol*, 1991. **165**(1): p. 201-9.
53. McMeekin, D.S. and T. Tillmanns, *Endometrial cancer: treatment of nodal metastases*. *Curr Treat Options Oncol*, 2003. **4**(2): p. 121-30.
54. Laganà, A.S., et al., *The Pathogenesis of Endometriosis: Molecular and Cell Biology Insights*. *Int J Mol Sci*, 2019. **20**(22).
55. Gurates, B. and S.E. Bulun, *Endometriosis: the ultimate hormonal disease*. *Semin Reprod Med*, 2003. **21**(2): p. 125-34.

56. Kitawaki, J., et al., *Endometriosis: the pathophysiology as an estrogen-dependent disease*. J Steroid Biochem Mol Biol, 2002. **83**(1-5): p. 149-55.
57. Zeitoun, K., et al., *Deficient 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in endometriosis: failure to metabolize 17beta-estradiol*. J Clin Endocrinol Metab, 1998. **83**(12): p. 4474-80.
58. Burns, K.A., et al., *Role of estrogen receptor signaling required for endometriosis-like lesion establishment in a mouse model*. Endocrinology, 2012. **153**(8): p. 3960-71.
59. Han, S.J., et al., *Estrogen Receptor β Modulates Apoptosis Complexes and the Inflammasome to Drive the Pathogenesis of Endometriosis*. Cell, 2015. **163**(4): p. 960-74.
60. Gajbhiye, R., J.N. Fung, and G.W. Montgomery, *Complex genetics of female fertility*. NPJ Genom Med, 2018. **3**: p. 29.
61. Montgomery, G.W., *The Genetics of Endometriosis*. Twin Res Hum Genet, 2020. **23**(2): p. 103-104.
62. Treloar, S.A., et al., *Genetic influences on endometriosis in an Australian twin sample*. *sueT@qimr.edu.au*. Fertil Steril, 1999. **71**(4): p. 701-10.
63. Saha, R., et al., *Heritability of endometriosis*. Fertil Steril, 2015. **104**(4): p. 947-952.
64. Cardoso, J.V., et al., *Systematic review of genome-wide association studies on susceptibility to endometriosis*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2020. **255**: p. 74-82.
65. Sapkota, Y., et al., *Meta-analysis identifies five novel loci associated with endometriosis highlighting key genes involved in hormone metabolism*. Nat Commun, 2017. **8**: p. 15539.
66. Seli, E. and A. Arici, *Endometriosis: interaction of immune and endocrine systems*. Semin Reprod Med, 2003. **21**(2): p. 135-44.
67. Ho, H.N., et al., *Peritoneal natural killer cytotoxicity and CD25+ CD3+ lymphocyte subpopulation are decreased in women with stage III-IV endometriosis*. Hum Reprod, 1995. **10**(10): p. 2671-5.
68. Wilson, T.J., et al., *Decreased natural killer cell activity in endometriosis patients: relationship to disease pathogenesis*. Fertil Steril, 1994. **62**(5): p. 1086-8.

69. Oosterlynck, D.J., et al., *Immunosuppressive activity of peritoneal fluid in women with endometriosis*. *Obstet Gynecol*, 1993. **82**(2): p. 206-12.
70. Mathur, S., et al., *Autoimmunity to endometrium and ovary in endometriosis*. *Clin Exp Immunol*, 1982. **50**(2): p. 259-66.
71. Schattman, G.L., J.A. Grifo, and S. Birnbaum, *Laparoscopic resection of a noncommunicating rudimentary uterine horn. A case report*. *J Reprod Med*, 1995. **40**(3): p. 219-20.
72. Mayani, A., et al., *Dioxin concentrations in women with endometriosis*. *Hum Reprod*, 1997. **12**(2): p. 373-5.
73. Gustofson, R.L., et al., *Endometriosis and the appendix: a case series and comprehensive review of the literature*. *Fertil Steril*, 2006. **86**(2): p. 298-303.
74. Arafah, M., S. Rashid, and M. Akhtar, *Endometriosis: A Comprehensive Review*. *Adv Anat Pathol*, 2021. **28**(1): p. 30-43.
75. Monrad-Hansen, P.W., et al., *Endometriosis of the pancreas*. *J Minim Invasive Gynecol*, 2012. **19**(4): p. 521-3.
76. Nezhat, C., et al., *Pathophysiology and management of urinary tract endometriosis*. *Nat Rev Urol*, 2017. **14**(6): p. 359-372.
77. Zhang, P., et al., *Cesarean scar endometriosis: presentation of 198 cases and literature review*. *BMC Womens Health*, 2019. **19**(1): p. 14.
78. Nezhat, C., et al., *Thoracic Endometriosis Syndrome: A Review of Diagnosis and Management*. *Jsls*, 2019. **23**(3).
79. Vercellini, P., et al., *Is cystic ovarian endometriosis an asymmetric disease?* *Br J Obstet Gynaecol*, 1998. **105**(9): p. 1018-21.
80. Exacoustos, C., et al., *Isolated Ovarian Endometrioma: A History Between Myth and Reality*. *J Minim Invasive Gynecol*, 2018. **25**(5): p. 884-891.
81. Vercellini, P., et al., *Coagulation or excision of ovarian endometriomas?* *Am J Obstet Gynecol*, 2003. **188**(3): p. 606-10.
82. Hwu, Y.M., et al., *The impact of endometrioma and laparoscopic cystectomy on serum anti-Müllerian hormone levels*. *Reprod Biol Endocrinol*, 2011. **9**: p. 80.

83. Pratt, J.H. and W.R. Shamblin, *Spontaneous rupture of endometrial cysts of the ovary presenting as an acute abdominal emergency*. Am J Obstet Gynecol, 1970. **108**(1): p. 56-62.
84. Vercellini, P., et al., *Endometriosis: pathogenesis and treatment*. Nat Rev Endocrinol, 2014. **10**(5): p. 261-75.
85. Clement, P.B., *The pathology of endometriosis: a survey of the many faces of a common disease emphasizing diagnostic pitfalls and unusual and newly appreciated aspects*. Adv Anat Pathol, 2007. **14**(4): p. 241-60.
86. Agic, A., et al., *Combination of CCR1 mRNA, MCP1, and CA125 measurements in peripheral blood as a diagnostic test for endometriosis*. Reprod Sci, 2008. **15**(9): p. 906-11.
87. Andreotti, R.F., et al., *O-RADS US Risk Stratification and Management System: A Consensus Guideline from the ACR Ovarian-Adnexal Reporting and Data System Committee*. Radiology, 2020. **294**(1): p. 168-185.
88. Young, S.W., et al., *Sonographer-acquired ultrasound protocol for deep endometriosis*. Abdom Radiol (NY), 2020. **45**(6): p. 1659-1669.
89. Van Holsbeke, C., et al., *Endometriomas: their ultrasound characteristics*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2010. **35**(6): p. 730-40.
90. Noventa, M., et al., *Imaging Modalities for Diagnosis of Deep Pelvic Endometriosis: Comparison between Trans-Vaginal Sonography, Rectal Endoscopy Sonography and Magnetic Resonance Imaging. A Head-to-Head Meta-Analysis*. Diagnostics (Basel), 2019. **9**(4).
91. Mathias, S.D., et al., *Chronic pelvic pain: prevalence, health-related quality of life, and economic correlates*. Obstet Gynecol, 1996. **87**(3): p. 321-7.
92. Chapron, C., et al., *Associated ovarian endometrioma is a marker for greater severity of deeply infiltrating endometriosis*. Fertil Steril, 2009. **92**(2): p. 453-7.
93. Fauconnier, A., et al., *Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis*. Fertil Steril, 2002. **78**(4): p. 719-26.
94. Cornillie, F.J., G. Vasquez, and I. Brosens, *The response of human endometriotic implants to the anti-progesterone steroid R 2323: a histologic and ultrastructural study*. Pathol Res Pract, 1985. **180**(6): p. 647-55.

95. Vercellini, P., et al., *Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization*. Fertil Steril, 1996. **65**(2): p. 299-304.
96. De Graaff, A.A., et al., *Dyspareunia and depressive symptoms are associated with impaired sexual functioning in women with endometriosis, whereas sexual functioning in their male partners is not affected*. Hum Reprod, 2016. **31**(11): p. 2577-2586.
97. Vercellini, P., et al., *Bladder detrusor endometriosis: clinical and pathogenetic implications*. J Urol, 1996. **155**(1): p. 84-6.
98. Kołodziej, A., et al., *Urinary Tract Endometriosis*. Urol J, 2015. **12**(4): p. 2213-7.
99. Azzena, A., et al., *Rectosigmoid endometriosis: diagnosis and surgical management*. Clin Exp Obstet Gynecol, 1998. **25**(3): p. 94-6.
100. Remorgida, V., et al., *Bowel endometriosis: presentation, diagnosis, and treatment*. Obstet Gynecol Surv, 2007. **62**(7): p. 461-70.
101. Possover, M. and V. Chiantera, *Isolated infiltrative endometriosis of the sciatic nerve: a report of three patients*. Fertil Steril, 2007. **87**(2): p. 417.e17-9.
102. Vercellini, P., et al., *Evidence for asymmetric distribution of sciatic nerve endometriosis*. Obstet Gynecol, 2003. **102**(2): p. 383-7.
103. Vilos, G.A., A.W. Vilos, and J.J. Haebe, *Laparoscopic findings, management, histopathology, and outcome of 25 women with cyclic leg pain*. J Am Assoc Gynecol Laparosc, 2002. **9**(2): p. 145-51.
104. Ripps, B.A. and D.C. Martin, *Correlation of focal pelvic tenderness with implant dimension and stage of endometriosis*. J Reprod Med, 1992. **37**(7): p. 620-4.
105. Spaczynski, R.Z. and A.J. Duleba, *Diagnosis of endometriosis*. Semin Reprod Med, 2003. **21**(2): p. 193-208.
106. May, K.E., et al., *Peripheral biomarkers of endometriosis: a systematic review*. Hum Reprod Update, 2010. **16**(6): p. 651-74.
107. Mol, B.W., et al., *The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis*. Fertil Steril, 1998. **70**(6): p. 1101-8.
108. May, K.E., et al., *Endometrial alterations in endometriosis: a systematic review of putative biomarkers*. Hum Reprod Update, 2011. **17**(5): p. 637-53.

109. Matalliotakis, I., et al., *Unexpected increase of the CA 19-9 tumour marker in patients with endometriosis*. Eur J Gynaecol Oncol, 1998. **19**(5): p. 498-500.
110. Tseng, J.F., 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): p. 1118-22.
111. Brosens, I., et al., *Diagnosis of endometriosis: pelvic endoscopy and imaging techniques*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2004. **18**(2): p. 285-303.
112. Dunselman, G.A., et al., *ESHRE guideline: management of women with endometriosis*. Hum Reprod, 2014. **29**(3): p. 400-12.
113. Hudelist, G., et al., *Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound for non-invasive diagnosis of bowel endometriosis: systematic review and meta-analysis*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2011. **37**(3): p. 257-63.
114. Bazot, M., et al., *Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis*. Fertil Steril, 2009. **92**(6): p. 1825-33.
115. Togashi, K., et al., *Endometrial cysts: diagnosis with MR imaging*. Radiology, 1991. **180**(1): p. 73-8.
116. Rousset, P., et al., *Bowel endometriosis: preoperative diagnostic accuracy of 3.0-T MR enterography--initial results*. Radiology, 2014. **273**(1): p. 117-24.
117. Vercellini, P., et al., *Reliability of the visual diagnosis of ovarian endometriosis*. Fertil Steril, 1991. **56**(6): p. 1198-200.
118. Ling, F.W., *Randomized controlled trial of depot leuprolide in patients with chronic pelvic pain and clinically suspected endometriosis*. Pelvic Pain Study Group. Obstet Gynecol, 1999. **93**(1): p. 51-8.
119. Jenkins, T.R., C.Y. Liu, and J. White, *Does response to hormonal therapy predict presence or absence of endometriosis?* J Minim Invasive Gynecol, 2008. **15**(1): p. 82-6.
120. Van Gorp, T., et al., *Endometriosis and the development of malignant tumours of the pelvis. A review of literature*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2004. **18**(2): p. 349-71.
121. Brinton, L.A., et al., *Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriosis*. Am J Obstet Gynecol, 1997. **176**(3): p. 572-9.

122. Buis, C.C., et al., *Increased risk for ovarian cancer and borderline ovarian tumours in subfertile women with endometriosis*. Hum Reprod, 2013. **28**(12): p. 3358-69.
123. Adamson, G.D. and D.J. Pasta, *Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system*. Fertil Steril, 2010. **94**(5): p. 1609-15.
124. *Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996*. Fertil Steril, 1997. **67**(5): p. 817-21.
125. Tuttlies, F., et al., [*ENZIAN-score, a classification of deep infiltrating endometriosis*]. Zentralbl Gynakol, 2005. **127**(5): p. 275-81.
126. Fernando, S., et al., *Reliability of visual diagnosis of endometriosis*. J Minim Invasive Gynecol, 2013. **20**(6): p. 783-9.
127. Hornstein, M.D., et al., *The reproducibility of the revised American Fertility Society classification of endometriosis*. Fertil Steril, 1993. **59**(5): p. 1015-21.
128. Guzick, D.S., D.S. Bross, and J.A. Rock, *Assessing the efficacy of The American Fertility Society's classification of endometriosis: application of a dose-response methodology*. Fertil Steril, 1982. **38**(2): p. 171-6.
129. Haas, D., et al., *Comparison of revised American Fertility Society and ENZIAN staging: a critical evaluation of classifications of endometriosis on the basis of our patient population*. Fertil Steril, 2011. **95**(5): p. 1574-8.
130. Johnson, N.P., et al., *World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis*. Hum Reprod, 2017. **32**(2): p. 315-324.
131. Di Paola, V., et al., *Detection and localization of deep endometriosis by means of MRI and correlation with the ENZIAN score*. Eur J Radiol, 2015. **84**(4): p. 568-74.
132. Montanari, E., et al., *Association between disease extent and pain symptoms in patients with deep infiltrating endometriosis*. Reprod Biomed Online, 2019. **39**(5): p. 845-851.
133. Zeng, C., et al., *Reproductive performance after surgery for endometriosis: predictive value of the revised American Fertility Society classification and the endometriosis fertility index*. Gynecol Obstet Invest, 2014. **77**(3): p. 180-5.
134. Wang, W., et al., *Endometriosis fertility index score maybe more accurate for predicting the outcomes of in vitro fertilisation than r-AFS*

- classification in women with endometriosis. Reprod Biol Endocrinol, 2013. 11: p. 112.*
135. *ACOG practice bulletin. Medical management of endometriosis. Number 11, December 1999 (replaces Technical Bulletin Number 184, September 1993). Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Int J Gynaecol Obstet, 2000. 71(2): p. 183-96.*
 136. Jones, S.C., *Relative thromboembolic risks associated with COX-2 inhibitors. Ann Pharmacother, 2005. 39(7-8): p. 1249-59.*
 137. Ota, H., et al., *Distribution of cyclooxygenase-2 in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. Hum Reprod, 2001. 16(3): p. 561-6.*
 138. Vessey, M.P., L. Villard-Mackintosh, and R. Painter, *Epidemiology of endometriosis in women attending family planning clinics. Bmj, 1993. 306(6871): p. 182-4.*
 139. Harada, T., et al., *Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. Fertil Steril, 2008. 90(5): p. 1583-8.*
 140. *Treatment of pelvic pain associated with endometriosis. Fertil Steril, 2006. 86(5 Suppl 1): p. S18-27.*
 141. Köhler, G., et al., *A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2, and 4mg of dienogest daily for endometriosis. Int J Gynaecol Obstet, 2010. 108(1): p. 21-5.*
 142. Johnson, N.P. and L. Hummelshoj, *Consensus on current management of endometriosis. Hum Reprod, 2013. 28(6): p. 1552-68.*
 143. Kettel, L.M., et al., *Treatment of endometriosis with the antiprogestosterone mifepristone (RU486). Fertil Steril, 1996. 65(1): p. 23-8.*
 144. Brosens, I.A., A. Verleyen, and F. Cornillie, *The morphologic effect of short-term medical therapy of endometriosis. Am J Obstet Gynecol, 1987. 157(5): p. 1215-21.*
 145. *Gestrinone versus a gonadotropin-releasing hormone agonist for the treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a multicenter, randomized, double-blind study. Gestrinone Italian Study Group. Fertil Steril, 1996. 66(6): p. 911-9.*
 146. Zupi, E., et al., *Add-back therapy in the treatment of endometriosis-associated pain. Fertil Steril, 2004. 82(5): p. 1303-8.*

147. Mitwally, M.F., L. Gotlieb, and R.F. Casper, *Prevention of bone loss and hypoestrogenic symptoms by estrogen and interrupted progestogen add-back in long-term GnRH-agonist down-regulated patients with endometriosis and premenstrual syndrome*. *Menopause*, 2002. **9**(4): p. 236-41.
148. Bedaiwy, M.A. and R.F. Casper, *Treatment with leuprolide acetate and hormonal add-back for up to 10 years in stage IV endometriosis patients with chronic pelvic pain*. *Fertil Steril*, 2006. **86**(1): p. 220-2.
149. Attar, E. and S.E. Bulun, *Aromatase inhibitors: the next generation of therapeutics for endometriosis?* *Fertil Steril*, 2006. **85**(5): p. 1307-18.
150. Amsterdam, L.L., et al., *Anastrozole and oral contraceptives: a novel treatment for endometriosis*. *Fertil Steril*, 2005. **84**(2): p. 300-4.
151. Jones, K.D., P. Haines, and C.J. Sutton, *Long-term follow-up of a controlled trial of laser laparoscopy for pelvic pain*. *Jsls*, 2001. **5**(2): p. 111-5.
152. Cornillie, F.J., et al., *Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance*. *Fertil Steril*, 1990. **53**(6): p. 978-83.
153. Chopin, N., et al., *Operative management of deeply infiltrating endometriosis: results on pelvic pain symptoms according to a surgical classification*. *J Minim Invasive Gynecol*, 2005. **12**(2): p. 106-12.
154. Darai, E., et al., *Outcome of laparoscopic colorectal resection for endometriosis*. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2007. **19**(4): p. 308-13.
155. Hart, R.J., et al., *Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomas*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(2): p. Cd004992.
156. Matsuzaki, S., et al., *Analysis of risk factors for the removal of normal ovarian tissue during laparoscopic cystectomy for ovarian endometriosis*. *Hum Reprod*, 2009. **24**(6): p. 1402-6.
157. Daniels, J., et al., *Laparoscopic uterosacral nerve ablation for alleviating chronic pelvic pain: a randomized controlled trial*. *Jama*, 2009. **302**(9): p. 955-61.
158. Donnez, J., et al., *Large ovarian endometriomas*. *Hum Reprod*, 1996. **11**(3): p. 641-6.
159. Fortune, J.E., *Ovarian follicular growth and development in mammals*. *Biol Reprod*, 1994. **50**(2): p. 225-32.

160. Wu, Y.T., et al., *High bone morphogenetic protein-15 level in follicular fluid is associated with high quality oocyte and subsequent embryonic development*. Hum Reprod, 2007. **22**(6): p. 1526-31.
161. Saragüeta, P.E., G.M. Lanuza, and J.L. Barañao, *Autocrine role of transforming growth factor beta1 on rat granulosa cell proliferation*. Biol Reprod, 2002. **66**(6): p. 1862-8.
162. Riepsamen, A.H., et al., *Serum Concentrations of Oocyte-Secreted Factors BMP15 and GDF9 During IVF and in Women With Reproductive Pathologies*. Endocrinology, 2019. **160**(10): p. 2298-2313.
163. Hendarto, H., et al., *Growth differentiation factor 9 concentration in the follicular fluid of infertile women with endometriosis*. Fertil Steril, 2010. **94**(2): p. 758-60.
164. Gong, Y., et al., *Age-related decline in the expression of GDF9 and BMP15 genes in follicle fluid and granulosa cells derived from poor ovarian responders*. J Ovarian Res, 2021. **14**(1): p. 1.
165. De Conto, E., et al., *Endometriosis-associated infertility: GDF-9, AMH, and AMHR2 genes polymorphisms*. J Assist Reprod Genet, 2017. **34**(12): p. 1667-1672.
166. Li, Y., et al., *Increased GDF9 and BMP15 mRNA levels in cumulus granulosa cells correlate with oocyte maturation, fertilization, and embryo quality in humans*. Reprod Biol Endocrinol, 2014. **12**: p. 81.
167. Hussein, T.S., et al., *Oocytes prevent cumulus cell apoptosis by maintaining a morphogenic paracrine gradient of bone morphogenetic proteins*. J Cell Sci, 2005. **118**(Pt 22): p. 5257-68.
168. Sanfins, A., P. Rodrigues, and D.F. Albertini, *GDF-9 and BMP-15 direct the follicle symphony*. J Assist Reprod Genet, 2018. **35**(10): p. 1741-1750.
169. Chang, H.M., et al., *BMP15 suppresses progesterone production by down-regulating StAR via ALK3 in human granulosa cells*. Mol Endocrinol, 2013. **27**(12): p. 2093-104.

8. ÖZET

Endometriozis, uterin kavite dışında endometrial dokunun (gland ve stromanın) bulunduğu kronik ve inflamatuvar süreçlere yol açan bir hastalık olup, % 50-70 olasılıkla semptomatik olan hastalar başlıca kronik pelvik ağrı , dismenore , disparoni , infertilite gibi şikayetlerle başvurmaktadır. Bu hastalık östrojen bağımlı bir hastalık olup üreme çağındaki kadınların yaklaşık % 2 ila %10 oranında bulunurken infertil hastalarda % 50 oranında buluna bilir.

Ovaryen endometrioma ise , intraovaryen hemorajiden kaynaklanan kalın , viskoz kahverengi sıvı içeren kist olup genel olarak ultrason ile tanı konulmakla beraber laparoskopi altın standart tanı yöntemi olarak bilinmektedir.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz : GDF-9 ve BMP-15 oosit kaynaklı TGF- β süperailisi üyeleri olup, folikül gelişimi sürecinde önemli rol oynamaktadır. GDF-9 ve BMP-15, hücre büyümesi, farklılaşma ve apoptoz gibi biyolojik süreçleri etkileyerek normal folikül gelişimi ve ovulasyonda görev almaktadırlar.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yardımcı Üreme Teknikleri Merkezi ve NovaArt Tüp Bebek Merkez'inde - IVF tedavisi görmüş olan 20-45 yaş arası toplam 116 hastayı kapsayan bu çalışmada, overyen endometriyoması olan infertil hastaların folikül sıvısı ve serum örneklerinde GDF-9 ve BMP-15 parametrelerinin kontrol grubu olarak erkek faktörü nedeniyle tedavi edilen

infertil hastalarla karşılaştırılması ve bu parametrelerin oosit gelişimi ve gebelik sonuçları üzerine etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmada, hastaların demografik özellikleri, laboratuvar değerleri, yumurta toplama günü alınan serum ve folikül sıvısındaki GDF-9 ve BMP-15 düzeyleri araştırılarak gruplar arasında AFS, oosit sayısı, M2 oosit sayısı, fertilizasyon oranı ve elde edilen gebelik sonuçları açısından karşılaştırma yapılmıştır.

Yapılan değerlendirmeler sonucunda, gruplar arasında gebelik durumu, biyokimyasal gebelik ve abortus açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Aynı zamanda antral folikül sayısı, oosit sayısı, M2 oosit sayısı, 2PN oosit sayısı, blast oranı, fertilizasyon oranı ve maturasyon oranı açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Çalışmada elde edilen verilere göre, endometriozisli hastalarla kontrol grubu arasında serum GDF-9 ve BMP-15 değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği görülmüştür. Çalışmada değerlendirmiş olduğumuz her iki faktörün granuloza hücrelerinden sentez edilen parakrin faktörler olması nedeniyle esas farklılığın folikül sıvısı konsantrasyonlarında olması daha çok beklenilecek bir durum olmakla beraber elde ettiğimiz verilere göre Folikül sıvısı BMP-15 değerlerinin endometriozis ve kontrol grubu arasında farklılık gösterirken, GDF-9 değerleri açısından endometriozis ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür. Literatür taramamız sonucunda da bu durumu endometrioziste intraovaryen foliküler parakrin etkileşimlerde BMP-15'in GDF-9 dan daha önemli rolünün olduğu sonucuna varılmıştır. Endometriozisli hastalarda

intrafollikuler BMP-15 seviyelerinin yüksek olması granuloza hücrelerinin endometriozis ile ilişkili olumsuz etkisi olabilecek diğer sitokin ve veya parakrin düzenleyicilerin etkisinden korunma mekanizması mı yoksa patolojik bir parakrin sürecin sonucu mu olduğunu söylemek şimdilik mümkün görünmemektedir. BMP-15'in intrafollikuler önemli olumlu etkilerinin daha önce çıkmış olması olayın kompanse edici bir süreç olduğu düşüncesine ağırlık kazandırmaktadır. Klinik olarak endometriozis olan hastalarda folikuler gelişimin ve oosit ile embryo kalitesinin endometriozise bağlı olumsuz etkilenmediği bizim çalışmamız ve önceki literatur bilgilerinden anlaşılmaktadır. Bu klinik bulgularda BMP-15 in endometriozisli hastaların IVF sürecinde FSH stimülasyonu sonrası folikül sıvısı yüksek BMP-15 düzeylerinin endometriozisin oluşturduğu intraovaryen ortamda olumsuz etkisinin olmayacağı varsayımını desteklenmektedir. Sonuç olarak GDF-9 ve BMP-15'in fertilité üzerine olan etkisini daha iyi anlamak için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

9. SUMMARY

Endometriosis is a chronic and inflammatory condition characterized by the presence of endometrial tissue (gland and stroma) outside the uterine cavity. Approximately 50-70% of symptomatic patients present with complaints such as chronic pelvic pain, dysmenorrhea, dyspareunia, and infertility. This disease is estrogen-dependent and is found in approximately 2-10% of women of reproductive age, while it can be present in 50% of infertile patients.

Ovarian endometrioma, on the other hand, is a cyst containing thick, viscous brown fluid resulting from intraovarian hemorrhage. It is generally diagnosed by ultrasound, but laparoscopy is considered the gold standard diagnostic method.

In our study, we evaluated GDF-9 and BMP-15, which are members of the TGF- β superfamily originating from oocytes and play an important role in follicle development. GDF-9 and BMP-15 are involved in biological processes such as cell growth, differentiation, and apoptosis, and they play a role in normal follicle development and ovulation.

This study included a total of 116 patients aged between 20 and 45 who underwent IVF treatment at the Gazi University Faculty of Medicine Assisted Reproductive Techniques Center and NovaArt IVF Center. The aim was to compare the levels of GDF-9 and BMP-15 in follicular fluid and serum samples of infertile patients with ovarian endometriomas with a control group of infertile

patients treated for male factor infertility, and to determine the effects of these parameters on oocyte development and pregnancy outcomes. The patients' demographic characteristics, laboratory values, GDF-9 and BMP-15 levels in serum and follicular fluid obtained on the day of oocyte retrieval, and AFS, oocyte count, M2 oocyte count, fertilization rate, and pregnancy outcomes were compared between the groups.

The evaluations revealed no statistically significant relationship between the groups in terms of pregnancy status, biochemical pregnancy, and miscarriage. Furthermore, there was no statistically significant difference between the two groups in terms of antral follicle count, oocyte count, M2 oocyte count, 2PN oocyte count, blastocyst rate, fertilization rate, and maturation rate. According to the data obtained in the study, there was no statistically significant difference in serum GDF-9 and BMP-15 levels between patients with endometriosis and the control group. Considering that both factors evaluated in the study are paracrine factors synthesized by granulosa cells, it would be expected that the main difference would be in follicular fluid concentrations. However, our results showed that while there was a difference in BMP-15 levels in follicular fluid between the endometriosis and control groups, there was no statistically significant difference in GDF-9 levels between the two groups. Based on the literature review, it was concluded that BMP-15 has a more significant role than GDF-9 in intraovarian follicular paracrine interactions in endometriosis. It is currently difficult to determine whether the high levels of intrafollicular BMP-15 in patients with endometriosis protect granulosa cells

from the negative effects of other cytokines and/or paracrine regulators associated with endometriosis or if it is a result of a pathological paracrine process. The predominance of the beneficial effects of BMP-15 in the intrafollicular environment supports the idea that it is a compensatory process. Clinically, our study and previous literature suggest that follicular development and oocyte and embryo quality are not adversely affected by endometriosis. Our clinical findings support the assumption that high BMP-15 levels in follicular fluid of endometriosis patients after FSH stimulation during the IVF process do not have a negative effect on the intraovarian environment created by endometriosis. In conclusion, further research is needed to better understand the effects of GDF-9 and BMP-15 on fertility.

10.EKLER

10.1. Etik Kurul Onayı

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU ETİK OLMA YAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU				
ADI	Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık (GÜTF) Bina Beşevler/Ankara			
	0312 202 69 58			
	0312 202 46 73			
	tipetikkurul@gazi.edu.tr			
ADI	Endometrioması Olup Cerrahi Geçiren Ve İpsilateral Endometri Ve Erkek Faktörü Olmayan IVF Yapılan Hastalarda Serum Ve Folikül GDF9 Ve BMP 15 Parametrelerinin Değerlendirilmesi			
YÜRÜTÜCÜ	Prof. Dr. Ahmet ERDEM			
ANLIK MERKEZ	Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı / GÜTF			
YÜRÜTÜCÜLER	Prof. Dr. Özlem Gülbahar, Arş. Gör. Dr. Aytan Rasulzade, Doktora Ç. Cemile Demirkesen			
YÜRÜTÜCÜLERİN KURULUŞTA YERİ	Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patolojik koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene tetkik tahlil ve tedavi işlemleri (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar- Uzmanlık tezi-			
YÜRÜTÜCÜLERİN KURULUŞTA YERİ	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>
PROTOKOLÜN TARİHİ	Tarhi	Ver.No	Dili	
PROTOKOLÜ	24.02.2022	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
BAŞVURU ONAM FORMU	24.02.2022	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
BÜTÇESİ			Açıklama 24.02.2022	
MALİYETİN KURULUŞTA YERİ				
TOPLANTI TARİHİ	Toplantı tarihi: (
TOPLANTI NO	186			
Endometrioması Olup Cerrahi Geçiren Ve İpsilateral Endometrioması Olan Ve IVF Yapılan Hastalarda Serum Ve Folikül Sıvıda GDF9 Ve BMP 15 Pa rmetrelerinin Değerlendirilmesi başlıklı başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe ar tırılması dikkate alınarak incelenmiş ve "bütçesi dışında" uygun bulunmuş durumda belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve tıbbi açıdan uygun durumda GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar ver ilmiştir. Projenin bütçesi BAP tarafından kabul edildiği takdirde yürütülmesi için gerekli kurumların Kurulumuza bildirilmesi gerekmektedir.				
İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik ve İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu Prof. Dr. D. Ebra ARHAN				
Yürütücü	Kuruluş	Önsiyet	Araştırmayla İlgili	Katılım
Çocuk Sağ. ve Hast. AD. Nöroloji BD	GÜTF	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>

İnfüzyon Farmakolojisi Bilim Dalı	GÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
İnfüzyon Biyokimyası Bilim Dalı	GÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
İnfüzyon Tarih ve Etik Bilim Dalı	GÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
İnfüzyon Genetik Bilim Dalı	GÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	F <input type="checkbox"/>
İnfüzyon Fizyoloji AD.	GÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	F <input type="checkbox"/>
İnfüzyon Genel Cerrahi Bilim Dalı	GÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	F <input type="checkbox"/>
İnfüzyon İmmünohemoragik Reaksiyon Hastalıkları Mikrobiyoloji AD.	Sağ. Bil. Üni v. Ankara Eğt. Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	F <input type="checkbox"/>
İnfüzyon İmmünohemoragik Reaksiyon Hastalıkları AD.	GÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	F <input type="checkbox"/>
İnfüzyon Hastalıkları AD Matoloji BD	GÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	F <input type="checkbox"/>
İnfüzyon Fizyoloji AD.	GÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	F <input type="checkbox"/>
İnfüzyon Psikiyatri AD.	GÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	F <input type="checkbox"/>
İnfüzyon İlk Sağlık	GÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	F <input type="checkbox"/>
İnfüzyon Hukukçu	Ankara Barosu	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	F <input type="checkbox"/>
İnfüzyon Uluslararası Temsilci	Sağ. Bak. Avrupa Birl. ve Dış İliş. Gn. Md.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	F <input type="checkbox"/>

11.ÖZGEÇMİŞ

A. KİŞİSEL BİLGİLER

Adı soyadı: Aytan Rasulzade

Doğum tarihi ve yeri:

Yabancı dil bilgisi: İngilizce

Görev yeri: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

İletişim bilgileri

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

Mezun olduğu üniversite / fakülteyi / Mezuniyet tarihini lütfen belirtiniz:

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi / 2017

Varsa, akademik ünvanları lütfen belirtiniz: Araştırma Görevlisi

C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

Bugüne kadar çalıştığı kurum / kuruluşları lütfen belirtiniz:

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara, Mayıs 2019 –

D.KONGRE POSTER VE SÖZLÜ SUNUMLAR

19. Ulusal Jinekoloji ve Obstetri Kongresi Poster Sunum : GnRH Antagonist Protokolleri Uygulanan Hastalarda hCG Tetikleme Günü Serum LH Düzeylerinin IVF Sonuçlarına Etkisi