



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK
HASTALIKLARI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

DERİN İNFİLTRATİF ENDOMETRİOZİS
HASTALARINDA CA19-9 DÜZEYİ İLE BARSAK
TUTULUMU ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Atılım Gülçiçek

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL – 2023



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK

HASTALIKLARI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA

MERKEZİ KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**DERİN İNFİLTRATİF ENDOMETRİOZİS
HASTALARINDA CA19-9 DÜZEYİ İLE BARSAK
TUTULUMU ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Atılım Gülçiçek

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Çetin Kılıççı

Yardımcı Araştırmacı: Op. Dr. Sultan Seren Karakuş

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL – 2023

TEŞEKKÜR

Öncelikle değerli başhekimimiz hocamız Doç. Dr. İlhan Şanverdi'ye,
Asistanlık sürecimin ilk üç yılında başhekimlik görevini yerine getiren sayın Prof.
Dr. Semra Kayataş Eser'e,

Uzmanlık eğitimim süresince her zaman daha iyi bir eğitim alabilmemiz için
uğraşan eğitim sorumlulumuz Doç. Dr. Enis Özkaya'ya,

Tüm eğitim sürecimizde her zor anımızda yanımda olan, her türlü bilgi, beceri ve
tecrübesini bize aktarabilmek için gece gündüz demeden yanımda olan, tüm meslek
hayatımız boyunca yolumuza ışık tutacak tüm hekimlik kazanımlarını elde etmemizi görev
bilen çok değerli abilerim ve hocalarım Doç. Dr. Çetin Kılıççı ve Op. Dr. Resul Karakuş'a,

Tüm eğitim sürecimizde yanımda olan, tüm tecrübelerini bizimle paylaşmak için
çaba gösteren, her birimizi evladı gibi görüp bir baba gibi kucaklayan, çok değerli hocam
ve bir dönem eğitim sorumluluğu görevinde bulunan Prof. Dr. Mustafa Eroğlu'na,

Asistanlığım sürecinde eğitim sorumluluğu yapan ve bu anlamda her zaman
yanımda olan kıymetli hocalarımız Prof. Dr. Sadık Şahin ve Prof. Dr. Oya Demirci'ye,

Gerek asistanlık eğitimimde gerekse tez yazım sürecinde desteklerini esirgemeyen
ablam ve hocam Op. Dr. Sultan Seren Karakuş ve Op. Dr. Müşerref Banu Yılmaz'a,

Tez çalışmamda daha önceden yol gösteren ve bu fikrin oluşmasında büyük emeği
olan değerli hocam Doç. Dr. Evrim Bostancı Ergen'e,

Mesai içi ve dışında en büyük destekçilerim olan çok değerli meslektaşlarım,
sevgili eşkıdemlerim, yol arkadaşlarım Op. Dr. Merve Kahraman, Op. Dr. Nur Derya
Malkan, Op. Dr. Aysel Öcal, Op. Dr. Cansu Tekin, Op. Dr. Nurbüke Eslem Çağırğan, Op.
Dr. Nazlıcan Demirkan ve Op. Dr. Okan Efe'ye,

Her türlü zorluğun altından kalkmam konusunda en büyük destekçim olan, ilgi,
saygı ve sabırla beni dinleyen, fikir ve önerileriyle her zaman bana ışık tutan canım eşim
Sema Dilan Özdağ Gülçiçek'e,

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan sevgili annem Fadime Gülçiçek'e,
babam Ali Gülçiçek'e, ağabeyim Seçkin Gülçiçek'e ve biraderim Ege Ardıl Gülçiçek'e,

Beni bir hekim olarak yetiştiren, hastalarla iletişimin önemini anlatan, hastalara
temas etmemi öğreten çok değerli İstanbul Tıp Fakültesi (nam-ı diğer ÇAPA) ailesine,

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum çok değerli hocalarım, uzmanlarım, asistan hekim arkadaşlarıma, çalışma arkadaşı olmaktan gurur duyduğum ebe, hemşire, sekreter ve hastane personeli arkadaşlarıma kısacası tüm Zeynep Kamil ailesine sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Atılım Gülçiçek

İstanbul-2023



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR	v
TABLolar	vi
ŞEKİLLER.....	vii
RESİMLER.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.2. Prevelans	3
2.3. Risk Faktörleri.....	4
2.4. Patogenez	5
2.5. Endometriozis Histolojisi.....	7
2.6. Lezyon Fenotipleri	7
2.7. Endometriozis ve İmmünoloji.....	9
2.8. Endometriozis ve Genetik	11
2.9. Endometriozis Tutulum Alanları.....	11
2.10. Endometriozis Sınıflaması	11
2.11. Endometrioziste Semptomlar	15
2.12. Endometriozis Tanısı.....	16
2.12.1. Laboratuvar – Tümör markerları.....	17
2.12.1.1. CA-125 (Serum kanser antijeni CA-125	17
2.12.1.2. CA 19-9 (Serum karbonhidrat antijeni CA19-9	17
2.13. Endometriozis Tedavisi.....	19
3. YÖNTEM VE GEREÇ	21
3.1. İstatistik Analiz Yöntemleri	23
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇ	39

7. KAYNAKÇA.....	40
8. ÖZGEÇMİŞ	44
9. EKLER.....	45



KISALTMALAR

ACOG	: Amerikan jinekologlar ve obstetrisyenler derneği
ASRM	: Amerikan üreme tıbbı derneği
aPTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
VKE	: Vücut kitle endeksi
CA-125	: Serum kanser antijeni 125
CA 19-9	: Serum karbonhidrat antijeni 19-9
CD36	: Cluster of differentiation 36
DİE	: Derin infiltratif endometriozis
ESHRE	: Avrupa Üreme Tıbbı ve Embriyoloji Derneği
GnRH	: Gonadotropine Releasing Hormone
Hgb	: Hemoglobin
ICAM-1	: Intercellular adhesion molecule-1 (hücreler arası adezyon molekülü)
INR	: International normallized ratio (uluslararası normalleştirilmiş oran)
IG	: İmmünoglobulin
IL	: İnterlökin
LFA-1	: Lymphocyte function associated antigen-1 (lenfosit fonksiyon ilişkili antijen)
MCV	: Mean corpuscular volume (ortalama eritrosit hacmi)
MMP	: Matriks metalloproteinaz
NLR	: Nötrofil lenfosit oranı
LY	: Lenfosit sayısı
NK	: Natural killer cell (doğal öldürücü hücre)
NEU	: Nötrofil sayısı
PT	: Protrombin zamanı
PLR	: Platelet lenfosit oranı
TNF-a	: Tumor necrosis factor (tümör nekroz faktörü)
TF	: Tissue factor (doku faktörü)
VEGF	: Vascular endothelial growth factor (vasküler endotelyal büyüme faktörü)
WBC	: White blood cells (beyaz küre sayısı)

TABLÖLAR

Tablo 1: ESHRE 2022 Rehberinde Önceki Yıllara Göre Değişen Bilgiler.....	2
Tablo 2: Gruplara Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Değerlendirilmesi	25
Tablo 3: Gruplara Göre Değerlendirmeler	27
Tablo 4: Çalışma grubundaki hastaların evreleri ile CA19-9 düzeyleri arasındaki İlişki	28
Tablo 5: Kontrol grubundaki hastaların evreleri ile CA19-9 düzeyleri arasındaki İlişki	28
Tablo 6: Gruplara Göre Biyokimyasal Değişkenlerin Değerlendirilmesi	30
Tablo 7: Gruplara Göre CA19-9 ve CA-125 Ölçümlerinin Değerlendirilmesi.....	31
Tablo 8: CA19-9 ve CA-125'in duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerleri	32
Tablo 9: Barsak Tutulumu Olanlar İçin Barsak Tutulumu-Patoloji Opere Olanlarda CA19-9 ve CA-125 Değerlerinin Dağılımı	33
Tablo 10: CA19-9 Ölçümü İle İlgili Değerlendirmeler-1	34
Tablo 11: CA19-9 Ölçümü İle İlgili Değerlendirmeler-2	34

ŞEKİLLER

Şekil 1: rASRM sınıflandırması -1	13
Şekil 2: rASRM sınıflandırması -2	14
Şekil 3: Grupların dağılımı	24
Şekil 4: Grupların VKI dağılımı	26
Şekil 5: Barsak Tutulumuna Göre Evrelerin Dağılımı	28
Şekil 6: Barsak Tutulumuna Göre Adezyon Dağılımı.....	29
Şekil 7: Barsak Tutulumuna Göre Lateralite Dağılımı.....	29
Şekil 8: Gruplara göre CA19-9 düzeylerinin dağılımı.....	32



RESİMLER

Resim 1: Ovaryan Endometriozis.....	8
Resim 2: Derin Endometriozis	9
Resim 3: Barsak Endometriozisi TV-USG ile görüntüleme	18



ÖZET

Amaç: Araştırmamız derin infiltratif endometriozisli olgularda serum tümör belirteçlerinden olan CA19-9'un barsak tutulumunu predikte edebilirliğini amaçlamaktadır. Bu sayede operasyon planlanan derin infiltratif endometriozisli olgularda CA19-9 düzeyinin anlamlı olarak yüksek saptanmasıyla operasyona hazırlık ve operasyon esnasında olası barsak lezyonlarına yaklaşımı kolaylaştırması amaçlanmaktadır. Bu amaçla Endometriozis hastalarında ultrasonografi ile birlikte CA19-9 düzeyi kullanılarak kolay, ucuz ve pratik olarak barsak tutulumunun değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Materyal-Method: Araştırma Sağlık Bilimleri Üniversitesi T.C. Sağlık Bakanlığı, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yürütülmüştür. 2015-2022 yılları arasında Endometriozis kliniğinde Transvajinal ultrason ile değerlendirilen, endometrioması olan rASRM'ye göre evre 3-4 endometriozis tanılı hastalarda barsak tutulumu olan hastalar çalışma grubunu oluştururken; barsak tutulumu olmayan hastalar kontrol grubunu oluşturmaktadır. Barsak tutulumu olup çalışma grubuna katılan hasta sayısı 81 iken; barsak tutulumu olmayıp kontrol grubuna katılan hasta sayısı 75 olarak çalışmaya alınmıştır.

Bulgular: Endometriozis hastalarında çalışmaya dahil edilen barsak tutulumu olan hastalarda yaş dağılımları, kilo ölçümleri, vücut kitle indeksleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Barsak tutulumu olanların Evre 4 olma oranı, adhezyon ihtimali ve lateralite olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Yine barsak tutulumu olanlarda CA19-9 değerlerinin anormal olma oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Barsak tutulumuna göre olguların CA-125 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Sonuç: Endometriozis tanılı hastalarda anormal CA19-9 düzeyleri barsak tutulumunu göstermede tek başına direkt olarak etkili değildir. Ancak yüksek CA19-9 düzeylerinde barsak tutulumu olabileceği unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Endometriozis, Derin infiltratif endometriozis, CA19-9, barsak tutulumu

ABSTRACT

Objective: Our research aims at the predictability of CA19-9, which is one of the serum tumor markers, in bowel involvement in cases with deep infiltrative endometriosis. In this way, it is aimed to facilitate the preparation for the operation and the approach to possible intestinal lesions during the operation by detecting a significantly high level of CA19-9 in cases with deep infiltrative endometriosis where the operation is planned. For this purpose, it is aimed to evaluate bowel involvement in endometriosis patients easily, cheaply and practically by using the CA19-9 level in combination with ultrasound.

Methods: The research was conducted at the University of Health Sciences, Ministry of Health T.C. Zeynep Kamil Women and Children's Training and Research Hospital. Endometriosis clinic between the years 2015-2022 evaluated with transvaginal ultrasound, the endometrioma rasm, according to the study group, patients with bowel involvement in patients with Stage 3 or 4 endometriosis creating constitute the control group patients without bowel involvement. While the number of patients who had bowel involvement and participated in the study group was 81; the number of patients who participated in the control group without bowel involvement was taken into the study as 75.

Results: Age distributions, weight measurements, and body mass indices were found to be statistically significantly higher in patients with bowel involvement included in the study in endometriosis patients ($p<0.001$). The rate of stage 4, the probability of adhesion and laterality of those with bowel involvement were found to be statistically significantly higher than those without ($p=0.001$; $p<0.01$). Again, the rate of abnormality of CA19-9 values was found to be statistically significantly higher in those with bowel involvement ($p=0.001$; $p<0.01$). There was no statistically significant difference between the Deca-125 levels of the cases according to the bowel involvement ($p>0,05$).

Conclusion: Abnormal CA19-9 levels alone are not directly effective in indicating bowel involvement in patients diagnosed with endometriosis. However, it should be remembered that there may be intestinal involvement at high CA19-9 levels.

Key Words: Endometriosis, Deep infiltrative endometriosis, CA19-9, bowel involvement

Endometriozis, endometrial gland ve stroma benzeri dokunun uterin kavite dışında yer alması ile karakterize kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. (1). Ektopik endometrial doku, endometrium gibi endojen hormonlara duyarlıdır. Hormonal stimülasyon ektopik dokuda inflamatuvar yanıt; bu kronik inflamasyon fibrozise neden olmaktadır. Kronik inflamasyon fibrozis ve sonucunda oluşan anatomik distorsiyonun hastalığın en sık semptomları olan kronik pelvik ağrı ve infertilitenin nedeni olduğu düşünülmektedir. Reptrodüktif çağda her 10 kadından birinde endometriozis olduğu düşünülmekte ve hastalar sıklıkla pelvik ağrının formları (dismenore, disparoni, diskezi, dizüri) ve çocuk sahibi olamama şikayetleri ile başvurmaktadır. Tanıda anamnez, fizik muayne, labaratuvar tetkikleri ve görüntüleme yöntemleri(USG,MRG) kullanılmakla birlikte kesin tanı cerrahi eksplorasyon ve doku biyopsisinin histopatolojik incelemesi ile sağlanmaktaydı.(4) Güncel yayınlara göre nonspesifik semptomlar ve histopatolojik tanı gerekliliği tanıda halen 2-10 yıl gecikme bildirmektedir. (2).ESHRE 2022 güncel endometriozis hastalığına yaklaşım klavuzunda laparoskopinin tanıda altın standart olmaktan çıkarıldığı; görüntüleme yöntemleri ile tanı konamayan ve /veya ampirik tedaviye yanıt vermeyen hastalarda cerrahi yaklaşım önerildiği vurgulanmaktadır. Bu öneri hastalığın muayne, labaratuvar tetkikleri ve görüntüleme ile tanınmasının önemini göstermektedir.(Tablo 1)

Hastalığın sınıflandırılmasında birçok yaklaşım kullanılmaktadır. Klinik çalışmalarda en fazla kullanılan ve nispeten sınıflandırması daha kolay olan rASRM (American Society for Reproductive Medicine) sınıflamasına göre Evre-1 (minimal), Evre-2 (hafif) hastalık erken evre endometriozis, Evre-3 (orta) ve Evre-4 (şiddetli) hastalık ileri evre endometriozis olarak sınıflandırılmıştır. Endometriomalar dışında Rektouterin çıkmaz(Douglas) obliterasyonu, rektovajinal tutulum, derin pelvisteki adhezyonlar ve retroservikal alandaki adhezyonların varlığı ileri evre Endometriozis (Evre-4) için önemli bulgularındandır(1). Bu bulgular disparoni, dismenore ve infertilite ile ilişkilidir fakat asemptomatik ve infertilite öyküsü olmayan hastalarda da yapılan jinekolojik cerrahilerde endometriozise rastlanabilmektedir. Bazı kaynaklar bu hastaların endometriozis varlığı ve endometriozis hastalığı olarak iki alt grupta değerlendirilmesi gerektiğini ifade etmektedir. (3).

Tablo 1: ESHRE 2022 Rehberinde Önceki Yıllara Göre Değişen Bilgiler

Table 1. Overview of changes to the guideline recommendations as compared to the previous version (Dunselman, et al., 2014).

Chapter	Changes in the current version
Diagnosis of endometriosis	! Laparoscopy is no longer the diagnostic gold standard and it is now only recommended in patients with negative imaging results and/or where empirical treatment was unsuccessful or inappropriate.
Treatment of endometriosis-associated pain	! Studies on GnRH antagonist treatments support their use as an additional (second line) treatment option. ! Recent data indicate that postoperative medical treatment may be beneficial towards pain management and support a recommendation to offer it in women not desiring immediate pregnancy. <i>Danazol and anti-progestogens, laparoscopic uterosacral nerve ablation (LUNA), presacral neurectomy (PSN) and anti-adhesion agents are no longer included in recommendations, but still covered in the text</i>
Treatment of endometriosis-associated infertility	! The extended administration of GnRH agonist prior to ART treatment to improve live birth rate in infertile women with endometriosis (ultralong protocol) is no longer recommended due to unclear benefits. ! The Endometriosis Fertility Index (EFI) was added as a step in the treatment as it can support decision-making for the most appropriate option to achieve pregnancy after surgery. NEW Information on pregnancy and fertility preservation was added.
Endometriosis recurrence	<i>Information is included as a separate chapter to highlight its importance and challenges</i>
Endometriosis and adolescence	NEW This topic was not included in 2014 and is now extensively covered.
Endometriosis and menopause	NEW More extensive information compared to 2014
Asymptomatic endometriosis	<i>Update without major changes</i>
Extrapelvic Endometriosis	<i>Update without major changes</i>
Primary prevention of endometriosis	<i>Update without major changes</i>
Endometriosis and cancer	NEW More extensive information compared to 2014

Bu hastalarda farkındalık çok önemlidir. Hasta kendisinde olan semptomları dile getirmekte zorlanabilir. Semptomlarının şiddetinin az olması şikayetlerini öteleyebilir ve hastalığı tanısının geç konmasına sebep olabilir. Yine bununla beraber biz jinekologların da bu hastalığın tanısını koymakta geç kaldığımızı ve hastanın yaşam kalitesinin ciddi şekilde düşüren bu hastalığın bilinmezlerinin çok olması sebebiyle uzak durduğumuzu belirtmeliyiz. Kronik, ilerleyici ve tekrarlayıcı bir doğası olan Endometriosis sosyal sorunlara ve kişilerde iş gücü kayıplarına sebep olmaktadır. Tüm bu sebepler ile hasta mükerrer kez hastaneye başvurmakta ve farklı doktorlara giderek sağlık harcamalarının artmasına da neden olmaktadır (5). Bu sebeple hastalığın erken zamanlarda tanısı için duyarlılığı ve spesifitesi yüksek, maliyet etkin ve ulaşılabilir invaziv olmayan tanı araçlarının bulunması gerekmektedir. Erken tanı ile hastalığın ilerleyici seyrine müdahale edilip yukarıda belirtilen olumsuz durumların yaşanmasının önüne geçilmesi sağlanabilir (6). Bu amaçla çok sayıda çalışma yapılmış ancak periferik kan, idrar ya da gaitada net bir biyomarker bulunamamıştır.

2.1. TANIM

Endometriozis, endometrium benzer gland ve stromanın ekstrauterin alanda bulunması olarak tanımlanmaktadır. Endometriotik lezyonlar genel olarak pelviste yerleşmektedir. Pelvis dışında en sık barsaklar olmak üzere batin içinde ve diyafragma, plevra, beyin, göz gibi uzak organlarda da gözlenebilmektedir. Patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte retrograd menstrasyon en yaygın kabul görmüş teoridir. İnflamatuvar süreçlerin rol oynadığı estrogen bağımlı kronik bir hastalıktır. Yaygın olarak reproduktif çağda görülmekle birlikte, adolesan çağı ve postmenapozal dönemdeki kadınları da etkileyebilmektedir. Premenşial dönemde olgu bildirimleri vardır.

2.2. PREVELANS

Yapılan çalışmalarda dünya çapında, reproduktif dönemdeki kadınların %7 ila %10'unun endometriozise sahip olduğu tahmin edilmektedir (16). Asemptomatik hasta gurubu, olağan kabul edilen veya başvuruda ertelenen semptomatolojisi ve tanı koymada güçlükler nedeniyle prevalansı net tayin etmek güçtür. Kesin tanısının cerrahi biyopsi ve histopatolojik inceleme ile konması da bir diğer sorundur (17).

Pelvik Endometriozis, tubal ligasyon uygulanan kadınlarda %6 ila %43 oranında saptanmıştır. Kronik pelvik ağrı nedeniyle yapılan tanısal laparoskopik işlemlerde kadınların %12 ila %32'sinde saptanırken; çocuk istemi olan kadınlarda infertilite endikasyonu ile yapılan diagnostik laparoskopilerde bu oran %21-48'lere kadar çıkmaktadır. Hiçbir semptomu olmayan ve başka cerrahi endikasyonlar ile yapılan operasyonlarda Endometriozis tanısı alan hasta sayısı ise genel popülasyonun %1-7 si kadardır. Benign nedenlerle total histerektomi ve bilateral salpingooferektomi yapılan olguların %15'inde Endometriozis raporlanmıştır.

Hastalığın genellikle üreme çağında görülmesi nedeniyle bu yaş grubunda yapılan cerrahilerde daha sık rastlanması şaşırtıcı değildir. Bununla beraber menapoz sonrası dönemde hastalığın sıklığı azalmasına rağmen postmenapozal dönemdeki cerrahilerde endometriozise rastlanılabılır. Özellikle daha önce hiç çocuğu olmayan primer infertil olgularda endometriozise daha sık rastlanılmaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda endometriozisin zemininde genetik bir bileşenin de suçlu olabileceği görüşü ortaya atılmıştır. Bunu destekler nitelikte; birinci derece

akrabalarında Endometriozis olan hastalarda, Endometriozis gelişme riski 7 ila 10 kat kadar artmaktadır. Buradaki genetik faktörün poligenik ve çok faktörlü olduğu düşünülmektedir.

2.3. RİSK FAKTÖRLERİ

Endometriozis risk faktörleri;

- Uzun boylu, zayıf ve kızıl saçlı olmak
- Kalorisi yüksek, yağlı ve kırmızı et ile beslenmek
- İnfertilite öyküsü olmak ya da nullipar olmak
- Fazlaca alkol ve kahve tüketimi
- Menarş yaşının erken olması ve adetlerin kısa sürmesi
- Çoğul gebelik
- Uterin müllerian anomali olması
- Dietilstilbestrol maruziyeti
- SGA bebek olma
- Birinci derece akrabalarda Endometriozis öyküsü olması
- Poliklorinat bifenil ve dioksin gibi çevresel faktörler
- Asya kökenli olma

Endometriozisten koruyucu faktörler;

- Meyve sebze ağırlıklı beslenme
- Egzersiz yapma
- Bel ve kalça oranı yüksek olma
- Daha önceden doğum yapma
- Emzirme
- Siyah ırka mensup olma
- İnutero sigara maruziyeti

Kişinin sigara içmesi, daha önceden KOK kullanımı ya da rahim içi araç kullanması Endometriozis riskini artırmaz.

2.4. PATOGENEZ

Endometriozis tanımından da anlaşılacağı üzere uterus dışında yerleşen ektopik endometrium dokusunun implante olması ve inflamatuvar kaskatı aktive ederek büyümesi ile karakterizedir (18). Endometriozisin geliştiği kesin mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Endometriozisin farklı doğasını ve birbirine benzemeyen yerleşimlerini açıklamak için birden fazla teori öne sürülmüştür. Ortaya atılan bu teorilere rağmen hala, neden bazı kadınların Endometriozis hastası olurken; benzer özelliklere sahip başka kadınlarda Endometriozis görülmediği sorunsalına cevap alınamamıştır. Endometriozis patogenezinde, ektopik endometriyal dokunun uterus dışına periton boşluğuna yayılması, vücuttaki savunma sistemi olan bağışıklık sistemindeki değişiklikler, inflamatuvar hücrelerin kontrolsüz proliferasyonu olması, yine buradaki hücrelerde programlı hücre ölümleri, anormal endokrin sinyalleme ve genetik faktörler dahil olmak üzere bir çok faktörün etkili olduğu düşünülmektedir. Son zamanlarda ağırlık verilen genetik araştırmalar ile ekzon dizileme dahil olmak üzere genetik çalışmalar, endometriozis ile ilişkili kanser genlerindeki (PIK3CA, KRAS, ARID1A) genomik bölgeleri ve anormallikleri tanımlamıştır (19). Yine bu çalışmalarda malign olmaması rağmen kanser gen mutasyonları olması, yüzeysel yerleşimli lezyonlara kıyasla derin invaziv lezyonların agresif özellikler göstermesini açıklamaktadır. Endometriozis patogenezi açıklamak için ortaya atılan teoriler aşağıda özetlenmiştir;

2.4.1. Retrograd Menstrüasyon

Bu teori menstrüasyon sırasında tubalar vasıtasıyla geriye doğru ilerleyen endometriyal dokunun batin içine yayılması ve buralarda ektopik odaklar oluşturmasıdır (23). En çok kabul gören teoridir (22). Retrograd menstrüasyon tüm kadınlarda olmaktadır. İnflamatuvar bir süreç olan Endometriozis hastalığında her kadının batin içine düşen endometriyal dokulara verdiği cevap farklıdır. Makrofajların ektopik yerleşimli dokuları fagosite etme özelliklerine göre hastalık oluşabilmektedir. Menstrüel akımda kesintiye yol açan tubal regürjitasyonu sağlayan imperfore hymen ve servikal stenoz gibi anomalilerde; menstrüel kan akımının arttığı hipermenore ve menoraji olgularında endometriozisin daha sık görülüyor olması bu teoriyi destekler niteliktedir.

2.4.2. Çölemik Metaplazi ve indüksiyon fenomeni

Mayer tarafından ileri sürülen teoriye göre plevra ve peritonda bulunan çölemik epitel kaynaklı mezotelyal hücrelerde veya embriyolojik artıkların, dış faktörler ve genetik faktörler nedeniyle proliferasyonu ve metaplazik değişiklikler meydana getirdiği savunulmuştur (20). Buradaki çölemik epitelin multipotansiyel gelişimini koruduğu ve mesntrüasyon ya da uyarıcı başka bir olay ile endometrium tipi epitele dönüşebildiğini savunur (21). Burada K-RAS onkogen aktivasyonunun etkili olabileceği de savunulmuştur. Prepubertal kızlarda, östrojen tedavisi alan erkeklerde ve konjenital uterus yokluğu olan kadınlarda Endometriozis gelişmesini açıklamaktadır.

İndüksiyon teorisinde ise burada gelişen metaplaziye endojen bir ajanın yol açtığı düşünülmektedir. Burada menstrüasyon esnasında salgılanan östrojen ile progesteronun birlikte etkisi ile bu stimulusun oluştuğu söylenmektedir.

2.4.3. İatrojenik disseminasyon

Daha çok sezaryenlerde olmak üzere pelvik cerrahilerde endometriyal dokunun iatrojenik olarak yayılarak pelvise implante olması ve buralarda ektopik odakların oluşmasıdır (24). Cilt altı Endometriozis olgularını açıklamaktadır.

2.4.4. Lenfovasküler Metastaz

Ektopik olarak yerleşecek olan endometriyal gland ve stromanın kan ya da lenf yoluyla pelvis ve uzak organlara yayılabilmektedir (25-26). Uzak organ metastazının açıkları. Endometrium dokusu lenf yoluyla kolaylıkla yayılabilmektedir. Öyle ki pelvis lenf nodlarında derin infiltratif endometrizis hastalarında %30 oranında Endometriozis görülmektedir. Hematojen yayılım ile ekstremiteler ile akciğerdeki çoklu lezyonlar açıklanmaktadır.

2.4.5. Kök Hücre Teorisi

Son yıllarda ortaya atılan bu teoride kemik iliğinde bulunan kök hücrelerin birçok dokuda endometriuma dönüşebilmesi ve ektopik odaklar oluşturmalarını savunmaktadır.

2.5. HİSTOLOJİ

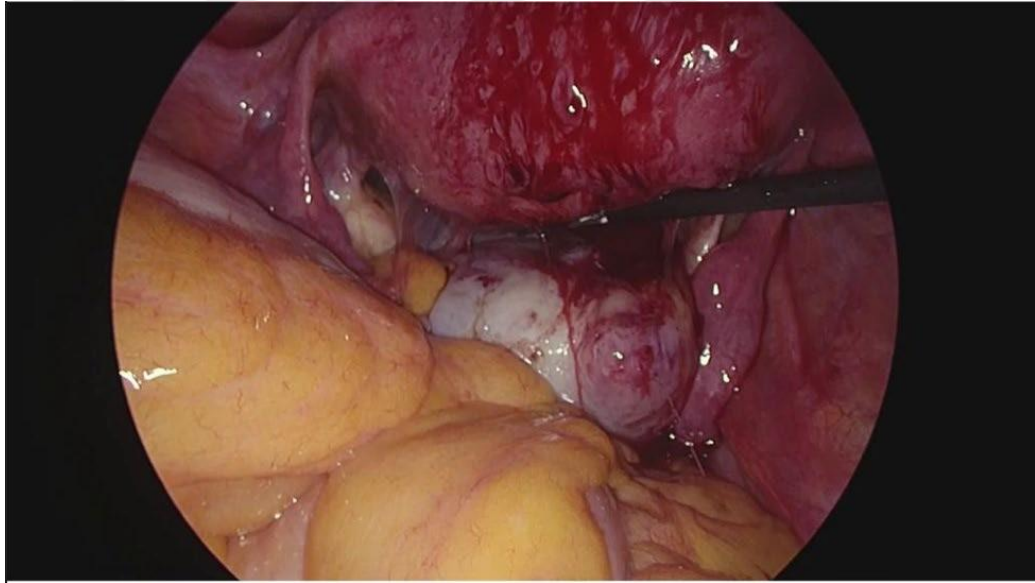
Endometriozis tanımında yer alan endometriumdaki glandüler yapı ve stromal yapının uterus dışında bir dokuda yerleşmesi histolojik olarak tanıda önemli yer tutar. Burada erken safhada periton yüzeyinde içi sıvı dolu berrak veziküller oluşmaktadır. Sonrasında bu veziküller içine doğru kanayarak etrafında skar dokusu oluşturur ve bu görüntüye tipik olarak barut yanığı görüntüsü adı verilir.(28). Ardından oluşan bu yapının etrafına immün sistem hücrelerinden makrofajlar ve lenfositler toplanırlar ve hemosiderin yüklü makrofajlar köpük hücresi adını alır. Burada histolojik olarak endometriozisin 3 tane kardinal bulgusu vardır. Bunlar; ektopik endometriyal glandları, ektopik endometriyal stromalar ve çevre dokuda oluşan kanama alanlarıdır. İmmün sistem hücrelerinin ektopik odaklara gitmesi ve salgıladıkları mediatörler ile fibrozis meydana gelir. Burada lezyon ne kadar önceden oluştuysa pigmente olma olasılığı ve fibrotik olma olasılığı o kadar artmıştır (29).

2.6. LEZYON FENOTİPLERİ

Pelvisteki endometriozis lezyonları üçe ayrılır;

Yüzeyel peritoneal: Yüzeyel peritoneal lezyonlar tipik olarak endometriyal bezler ve stroma içermesi beklenirken, bazı vakalarda olağanın aksine histolojik olarak glandüler veya stromal bileşenlerde değişiklikler ve bu yapıların olmadığı da görülebilmektedir. Bu durumlarda patolog tarafından tanı koymak zorlaşabilmektedir. Hücredeki atipik değişiklikler, metaplazi olması ve hormonal döngüdeki değişiklikler nedeniyle endometriyal gland yapılar hiç olmayabilir ya da tipik formunun aksine değişikliğe uğramış olarak karşımıza çıkabilir. Endometriyal stroma ise, pigmentli histiyosit infiltratları ve fibrozis gibi süreçler sebebiyle histolojik preparatta görülemeyebilir veya silik olabilir (30). Endometriozis odaklarının içinde veya komşuluğundaki inflamatuvar ve reaktif değişiklikler de histolojik bulguları değiştirebilir ve tanıda zorluklara neden olabilir. Reaktif fibröz genellikle bu lezyonları çevrelediği için büzülmüş bir görünüm verebilir. Histolojik tanı, alınan biyopsi spesmeninin yeterince büyük olmaması nedeniyle de karışabilir.

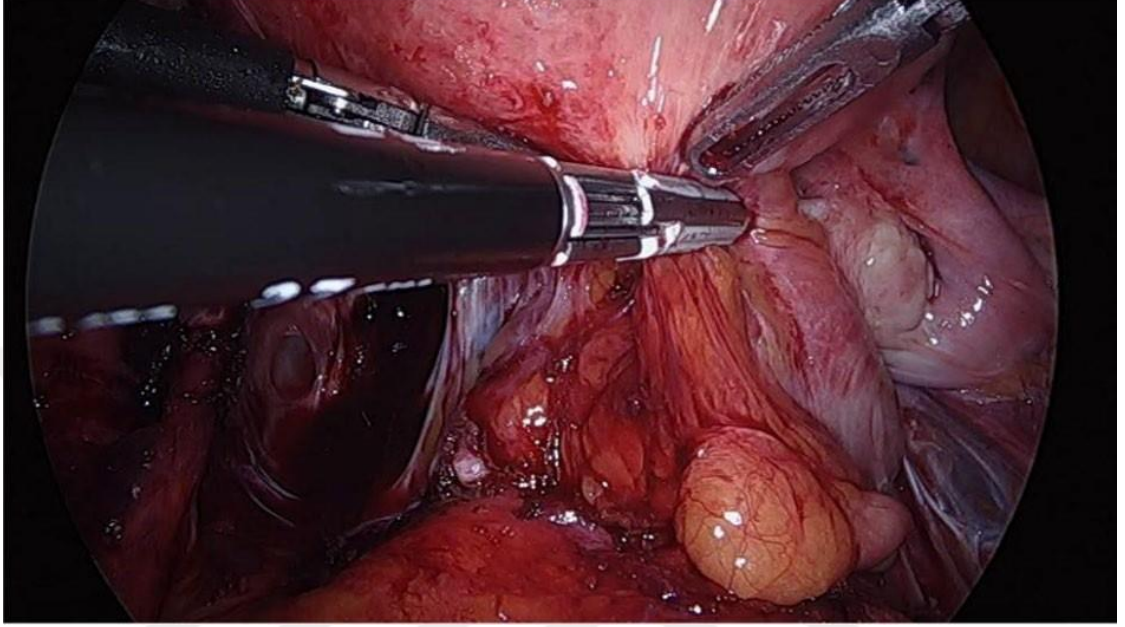
Ovaryan endometriozis: uterus dışına implante olan endometriyal dokunun overde kistik yapı oluşturması durumudur. Over içindeki ektopik endometriyal doku menstrüasyon esnasında kanar, inflamasyon başlar ve duplike yumurtalık parankimiyle çevrili bir hematomatöz doku görülür (31). Çoğu hemorajik kistlerden farklı olarak endometriomalarda dış yüzeyde fibrozis ve çevre dokulara adhezif görünüm izlenir. Bu kistlerde kist içeriği yoğun hemosiderin birikimi nedeniyle çikolata renginde yoğun bir kıvamdadır ve kist over parenkimi ile çevrili durumdadır ve kistin cidarı endometrial gland ve stroma ile döşelidir (35). Kist cidarında da kompleks hiperplazi veya atipi gibi epitelyal anormallikler gelişebilir (32-33). Endometriyomanın cidarını oluşturan endometrial epitel ve stroma zamanla kaybolabilir ve yerini granülasyon dokusu ve dens fibröz doku alabilir(34), bu durum histolojik tanıda zorluklara yol açmaktadır. Bu tür vakalarda kistin içeriği (yarı sıvı çikolata renkli materyal), pelvik adezyonların görülmesi ve hemosiderin dolu makrofajlar (kronik kanama göstergesi) ve pelvisteki diğer bölgelerde histolojik olarak kanıtlanmış endometriozis odakları tanıda yardımcı olan diğer faktörlerdir (36-37)



Resim 1: Ovaryan Endometriozis (Op. Dr. Resul KARAKUŞ'un izniyle)

Derin endometriozis: Derin endometriozis, batın içerisinde peritonun altına uzanan endometrium benzeri dokuya verilen isimdir. Bazı tanımlamalarda peritonun 5 mm kadar derinine inen lezyonlar olarak da tanımlanmaktadır. Derin

endometriozisin tipik tutulumları genellikle rektovajinal septumda, rektumda, rektosigmoid kolonda, mesanede, üreterde, uterus ligamenlerinde ve vajina gibi diğer pelvik yapılarda görülmektedir (38).



Resim 2 : Derin Endometriozis (Doç. Dr. Çetin KILIÇCI'nın izniyle)

2.7. ENDOMETRİOZİS VE İMMÜNOLOJİ

Endometriozisin tartışıldığı önemli konulardan biri de otoimmün bir hastalık olup olmadığıdır. Yapılan çalışmalardan hem hücresel hem de immün sistemde bazı değişiklikler olduğu gösterilmiştir. Hücresel bağışıklık azalırken; humoral yanıtın arttığı görülmüştür. Özellikle IL 1, 6, 8, VEGF, PDGF, TGF-B ve komplemanlar artarken; IL 2, 4, 12, EGF ve interferon gama'nın değişmediği ve IL 13'ün azaldığı tespit edilmiştir. Buradaki bu immünolojik değişimin büyük oranda pay sahibinin endometriotik odaklardaki makrofajlar olduğu düşünülmektedir. Yine yapılan çalışmalarda görülmüş ki; endometriozisi olmayan kadınlardaki makrofajlar küçük ve kısa ömürlü iken, Endometriozis olan kadınlardaki makrofajlar büyük ve hiperaktif yapıdadır. Buradaki makrofajlar endometriozisin gelişimini artıran büyüme faktörleri ile sitokinlerin salınımından sorumludurlar.

Endometrioziste inflamasyondan esas sorumlu olan TNF-alfa'dır. Tümör nekroz faktörü-a (TNF-a), makrofajlar, lenfositler ve NK hücreleri tarafından üretilen diğer bir inflamatuvar sitokindir. TNF-a'nın IL-1 tarafından yapımı arttırılır ve ötopik

endometrial epitel hücrelerinde eksprese edilir (40). Peritondaki sıvı konsantrasyonları endometriozisli hastalarda artar ve hastalığın evresi ile ilişkilidir . TNF-a sayesinde endometrial stromal hücrelerin mezotelyal hücrelere yapışması artmış olup, endometriozisli hastalarda ektopik endometriyumun peritona bağlanmasını kolaylaştırabileceği düşünülmektedir(41) . İnflamasyon hastalığın gelişiminde ana nedendir. Endometriozisli kadınlarda natürel killer hücrelerin endometriyal hücrelere karşı öldürücü özelliklerinin azaldığı gösterilmiştir. Yine Endometriozis odaklarında artan IL-6 ile bu odaklardaki proliferasyon artmış ve angiogenezis hızlanmıştır. VEGF artışı ile bu angiogenezis sağlanmaktadır. VEGF'in esas üretim yeri endometrial glandlardır; östrojen ve IL-1 dahil olmak üzere çeşitli faktörlerle üretimi artırılır . Endometriozisli hastalarda peritoneal sıvıdaki VEGF konsantrasyonları artmıştır ve hastalığın ileri evrelerinde yüksek düzeydedir(39).

Endometrioziste hücrel immunitenin yanı sıra humoral immunitede de değişiklikler izlenmekte olup, görülen antikor bağımlı immünolojik anormallikler içinde B lenfosit fonksiyonlarında artış, poliklonal olarak B lenfositlerde aktivasyon, endometrial antijenlere karşı gelişen IgG ve Ig A artışı, ektopik endometriyumda izlenen IgG ve kompleman birikmesi, peritoneal sıvıda kompleman artışı, insan koryonik gonadotropin reseptörü ve karbonik anhidraz enzimi artışı, CA-125 ve serum transferrin artışı izlenmektedir.

İnterlökin-1 (IL-1), inflamatuvar ve immün yanıtlarda görev alan bir sitokindir ve aktive edilmiş monositler ve makrofajlar, T ve B lenfositleri ve NK hücreleri tarafından salgılanır(38) . IL-1 endometriozisli kadınların periton sıvısında tanımlanmıştır ve endometriozis kaynaklı stromal hücrelerde IL-1 reseptör ekspresyonu arttığı gözlenmiştir (48). IL-1, anjiyogenik faktörlerin (vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8)) salgılanmasını uyarak endometriozis gelişimine katkıda bulunur ve endometriotik hücrelerden hücre içi ICAM-1 salınımını indükleyerek NK ve diğer immün sisteme ait hücrelerin tanıma bölgelerinde yarışma yoluyla endometrial hücrelerin immün sistemden kaçışını sağlar (40).

IL-8, mezotelyal hücreler, makrofajlar, endometrial ve diğer hücreler tarafından üretilir ve oldukça güçlü bir anjiyogenik sitokindir. IL-8'in peritoneal sıvı seviyeleri, endometriozisi olan hastalarda yükselir ve hastalığın ciddiyeti ile ilişkilidir

.IL-8, endometriotik implantlardan eksprese edilir ve IL-1 tarafından üretimi arttırılır .IL-8, endometrial stromal hücrelerin ekstraselüler matriks proteinlerine yapışmasını sağlar. Matriks metalloproteinaz aktivitesini ve doz bağımlı bir şekilde endometrial stromal hücre proliferasyonunu uyarır (41). Bu mekanizmaların tamamı ektopik endometriumun implantasyonunu ve büyümesini arttırıcı etkiye sahiptir .

Endometriotik dokuda normal endometrium dokusuna göre östrojen üretimi, aromataz aktivitesi ve COX-2 artışı izlenirken; 17 beta hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2 aktivitesinde azalma gözlenir. Bunun sonucunda endometriotik odaklarda lokal östrojen artışı ve prostaglandin E2 artışı görülür.

2.8. ENDOMETRİOZİS VE GENETİK

Endometriozis çalışmalarında ailesel kalıtım açısından çeşitli kanıtlar bulunmaktadır. Birinci derece akrabalarda artmış yatkınlık ve sıklık bu hastalığın multifaktöryel ve poligenetik bir kalıtım paterni olduğunu düşündürmektedir. Yine birinci derece akrabalarında Endometriozis olan hastalarda erken başlangıçlı Endometriozis ve ileri evre Endometriozis olma ihtimali artıyor. Genetik çalışmalarda 7. Kromozomun kısa kolundaki delesyonun ciddi Endometriozis ile ilişkili olduğu söylenmiştir.

2.9. TUTULUM ALANLARI

Sıklık ve yerleşim yerine göre bakıldığında endometriozisin en sık tutulum yeri overlerdir (42-43). Buradaki tutulum genellikle bilateraldir ve hastaların üçte ikisinde görülür. Bunun dışında fossa ovarica, pelvik periton, sigmoid kolon, rektosigmoid bileşke, uterus ligamenleri, pelvik lenf nodları, appendiks, serviks, vajen ve fallop tüpleri de tutulmaktadır. Daha nadir olarak ekstrapelvik tutulum da izlenmektedir. Ekstrapelvik yerleşimde en sık tutulan yer kolondur. Mesane, böbrek, nazal mukoza, akciğer, umblikus, sezaryen ya da epizyotomi skar hattı gibi yerler de tutulumun olabileceği nadir yerler arasındadır (44).

2.10. ENDOMETRİOZİS SINIFLAMASI

Endometriozis sınıflandırılmasında kabul görmüş 3 tane sınıflandırma mevcuttur. Bunlar; revize edilmiş Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (rASRM),

ENZİAN ve Amerikan Fertilite Cemiyetinin skorlaması olan (EFI) skorlama sistemidir.

rASRM'ye göre endometriozisin evreleri (45):

Evre-1: Minimal hastalık, izole endometriotik implantlar ile karakterizedir ve ciddi dens yapışıklıklar yoktur.

Evre-2: Hafif endometriozis, total tutulum sahası 5 cm'den küçük olan ve periton ve overlere dağılmış yüzeysel implantlardan oluşur. Önemli yapışıklıklar yoktur.

Evre-3 : Orta derecede hastalık, hem yüzeysel hem de derin invaziv olmak üzere birden fazla tutulum alanının varlığını ifade eder. Peritubal ve periovarian yapışıklıklar belirgin olabilir.

Evre-4 : Şiddetli hastalık, büyük endometriomalar dahil olmak üzere çok sayıda yüzeysel ve derin implantlarla karakterizedir. Dens yapışıklıklar genellikle mevcuttur.

Burada evre arttıkça fertilite ihtimali azalmaktadır. Derin infiltratif Endometriozis ve organ tutulumunu predikte etmez. Tedaviyi yönlendirlemede etkili değildir. Ağrı ile doğru orantılı değildir.

Gebelik prognozu ile ilgili yaklaşımda Endometriozis fertilite indeksi (EFI) kullanılmaktadır. Burada düşük EFI skoru saptanmışsa gebelik oranlarının düşük olduğu öngürülür.

ENZİAN skorlaması ise derin infiltratif Endometriozis ve retroperitoneal tutulumlu Endometriozis için yapılan skorlamadır. Ağrı ve fertilite için yetersizdir. Genel jinekoloji pratiğinde kullanılmamaktadır.



AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE REVISED CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS

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

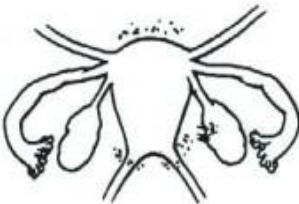
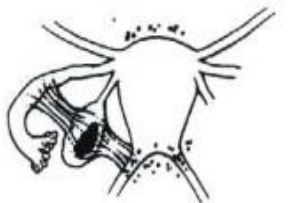
PERITONEUM	ENDOMETRIOSIS	< 1cm	1-3cm	> 3cm
	Superficial	1	2	4
OVARY	Deep	2	4	6
	R Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
	L Superficial	1	2	4
POSTERIOR CULDESAC OBLITERATION	Partial	Complete		
	4	40		
OVARY	ADHESIONS	< 1/3 Enclosure	1/3-2/3 Enclosure	> 2/3 Enclosure
	R Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
	L Filmy	1	2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

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

Additional Endometriosis: _____ Associated Pathology: _____



Şekil 1: rASRM sınıflandırması - 1

EXAMPLES & GUIDELINES		
STAGE I (MINIMAL)	STAGE II (MILD)	STAGE III (MODERATE)
		
PERITONEUM Superficial Endo - 1-3cm - 2 R. OVARY Superficial Endo - < 1cm - 1 Filmy Adhesions - < 1/3 - 1 TOTAL POINTS 4	PERITONEUM Deep Endo - > 3cm - 6 R. OVARY Superficial Endo - < 1cm - 1 Filmy Adhesions - < 1/3 - 1 L. OVARY Superficial Endo - < 1cm - 1 TOTAL POINTS 9	PERITONEUM Deep Endo - > 3cm - 6 CULDESAC Partial Obliteration - 4 L. OVARY Deep Endo - 1-3cm - 16 TOTAL POINTS 26
STAGE III (MODERATE)	STAGE IV (SEVERE)	STAGE IV (SEVERE)
		
PERITONEUM Superficial Endo - > 3cm - 4 R. TUBE Filmy Adhesions - < 1/3 - 1 R. OVARY Filmy Adhesions - < 1/3 - 1 L. TUBE Dense Adhesions - < 1/3 - 16* L. OVARY Deep Endo - < 1 cm - 4 Dense Adhesions - < 1/3 - 4 TOTAL POINTS 30	PERITONEUM Superficial Endo - > 3cm - 4 L. OVARY Deep Endo - 1-3cm - 32** Dense Adhesions - < 1/3 - 8** L. TUBE Dense Adhesions - < 1/3 - 8** TOTAL POINTS 52 *Point assignment changed to 16 **Point assignment doubled	PERITONEUM Deep Endo - > 3cm - 6 CULDESAC Complete Obliteration - 40 R. OVARY Deep Endo - 1-3cm - 16 Dense Adhesions - < 1/3 - 4 L. TUBE Dense Adhesions - > 2/3 - 16 L. OVARY Deep Endo - 1-3cm - 16 Dense Adhesions - > 2/3 - 16 TOTAL POINTS 114
Determination of the stage or degree of endometrial involvement is based on a weighted point system. Distribution of points has been arbitrarily determined and may require further revision or refinement as knowledge of the disease increases. To ensure complete evaluation, inspection of the pelvis in a clockwise or counterclockwise fashion is encouraged. Number, size and location of endometrial implants, plaques, endometriomas and/or adhesions are noted. For example, five separate 0.5cm superficial implants on the peritoneum (2.5 cm total) would be assigned 2 points. (The surface of the uterus should be considered peritoneum.) The severity of the endometriosis or adhesions should be assigned the highest score only for peritoneum, ovary, tube or culdesac. For example, a 4cm superficial and a 2cm deep implant of the peritoneum should be given a score of 6 (not 8). A 4cm deep endometrioma of the ovary associated with more than 3cm of superficial disease should be scored 20 (not 24). In those patients with only one adenexa, points applied to disease of the remaining tube and ovary should be multiplied by two. *Points assigned may be circled and totaled. Aggregation of points indicates stage of disease (minimal, mild, moderate, or severe). The presence of endometriosis of the bowel, urinary tract, fallopian tube, vagina, cervix, skin etc., should be documented under "additional endometriosis." Other pathology such as tubal occlusion, leiomyomata, uterine anomaly, etc., should be documented under "associated pathology." All pathology should be depicted as specifically as possible on the sketch of pelvic organs, and means of observation (laparoscopy or laparotomy) should be noted.		
Property of the American Society for Reproductive Medicine 1996 For additional supply write to: American Society for Reproductive Medicine, 1209 Montgomery Highway, Birmingham, Alabama 35216		

Şekil 2: rASRM sınıflandırması - 2

2.11. SEMPTOMLAR

Endometrioziste en sık görülen şikayet pelvik ağrı (dismenore, disparoni, dizkezi, dizüri) ve infertilitedir. (46). Ağrı, hastalığın yaygınlığı ile orantısızdır. Evreden bağımsızdır. Ancak derin infiltratif Endometriozis hastalarında hastalığın derinliği ile ağrı arasında korelasyon vardır. Lokal inflamasyon hafif ağrıya neden olurken, doku hasarına bağlı sinir tutulumu şiddetli ağrının kaynağı olabilir. Bazı otorlere göre kronik pelvik ağrının temel mekanizmasının sinir invazyonu ve infiltrasyonudur. Yine zaman geçtikçe salınan mediatörler ile oluşan fibrozis ve ektopik odaklarda menstrüel kanın da ağrı oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir.

İnfertilitede prognoz hastalığın evresi ile doğrudan ilişkilidir. Evre 1 endometriozisi olan hastada şiddetli ağrısı mevcut olup fertilite problemi olmaz iken; evre 4 hasta hiç ağrı tariflemeyen sadece çocuk sahibi olma isteği ile karşımıza çıkabilmektedir.

Endometriozis sekonder dismenorenin en sık sebebidir. Genelde bu hastalarda ağrı mensin ikinci günü başlamakta ve menstürasyon boyunca devam etmektedir.

Disparoni derin paraservikal nodüllere bağlı olabilir ve derin penetrasyonla başlayıp temas sonrası birkaç saat devam edebilir.

Endometriozis menometrorajiye neden olabilir. Endometriozis tanısı olan hastaların %15-20'sinde anormal uterin kanama görülmektedir. Bu hastalar en sık olarak premenstrüel kanama ve mens kanamasının fazla miktarda olmasından şikayetçilerdir.

Sekonder infertil olan hastalarda da Endometriozis olmaktadır. Burada Endometriozisin tekrarlayan gebelik kaybı yaptığına dair bir bilgi yokken; birinci trimestr abortuslarından sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Ancak tedavi edilen Endometriozis olgularında abort riskinin azaldığı gösterilememiştir.

Yine jinekolojik organ dışı tutulumlarda özellikle gastrointestinal tutulumlarda siklik kabızlık, enterit, alt karın bölgesinde ağrı, dizüri, hematüri, sık idrara çıkma ve nadir olmakla beraber adet dönemlerinde hemoptizi ile karşımıza çıkabilmektedir (48-49).

Endometriozis hastalarının takiplerinde ilerleyen dönemlerde kanser tablosu da oluşabilmektedir. Özellikle berrak hücreli kanser ile endometrioid tip over kanseri

gelişimi endometrioma zemininden olabilmektedir. Burada özellikle tümör supresör genlerden olan p53 suçlanmaktadır.

Endometriozisli bireyler asemptomatik olabilirler. Bu bireylere genellikle başka bir endikasyon için yapılan ameliyat sırasında tanı konulmaktadır (47).

Bu hastalarda ilk vizitten itibaren detaylı anamnez alınmalı ve jinekolojik masada fizik muayene yapılmalıdır. Tanıdan şüphelenildiğinde laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile konfirme edilmelidir.

2.12. ENDOMETRİOZİS TANISI

Daha önceden tanımlanan kronik pelvik ağrı, infertilite, dismenore, disparoni, diskezi, dizüri, menoraji, hipermenore gibi semptomları olan hastalarda endometriozisten şüphelenilmelidir. Bu anamnez sonrasında pelvik muayene yapılır. Fizik muayenede en sık rastlanılan bulgu sakrouterin nodülün palpasyonudur. Anamnez ve fizik muayenenin ardından laboratuvar ve Transvajinal ultrasonografi ile Endometriozis tanısında güçlü veriler elde edilir. Güncel textbooklarda Endometriozis hastalığında altın standart tanı yöntemi olarak laparoskopi ya da laparatomiden bahsedilir. Cerrahi esnasında endometriomanın ya da barut yanığı görünümünde endometriotik nodüllerin varlığının görülmesi çoğu otör tarafından tanı için yeterli görülse de lezyondan alınan doku biyopsisinde endometriuma ait gland ve stromanın görülmesi kesin tanı koydurucudur.

2022 yılında yayınlanan ESHRE'nin Endometriozis klavızunda bu hastalarda iyi yapılan bir Transvajinal ultrasonografik değerlendirme ya da iyi yorumlanan bir pelvik MR'ın da tanı için yeterli olabileceğinden söz etmektedir. Muhtemeldir ki görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ve klinisyenleri daha da deneyim kazanması sonrasında tanı için cerrahi biyopsiye ihtiyaç kalmayacaktır.

Histopatolojik tanıda aşağıda özelliklerden iki veya daha fazlasının varlığı eşik kriter olarak kullanılmaktadır (50):

- Endometriyal epitel
- Endometriyal bez
- Endometriyal stroma
- Hemosiderin yüklü makrofajlar

2.12.1. LABARATUVAR -TÜMÖR MARKIRLARI

Endometriozisin tanısında spesmende endometriuma ait gland ve stromaların gösterilmesi gerekli olduğundan araştırmacılar invaziv olmayan tanı testlerinin bulunması için çok çalışma yapmışlardır. Bu amaçla CA-125'in artmış seviyeleri orta ve ileri evre Endometriozis vakalarıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Ancak myoma uteri, menstrüasyon, pelvik inflamasyon gibi birçok jinekolojik neden ve siroz, pankreas, akciğer kanseri gibi non jinekolojik nedenlerde de CA-125 yüksekliğinin olması tanıda kullanılması klinik fayda sağlamamaktadır.

2.12.1. 1. CA-125 (Serum kanser antijeni CA-125)

CA-125 molekül ağırlığı 200000 Da olan glikoprotein yapısında genellikle jinekolojik patolojilerle birliktelik gösteren bir tümör belirtecidir (12). Uterus endometriumunda, endoservikte ve peritonda eksprese olmaktadır. Paramezonefrik kanal artıklarında ve fetal over yüzeyinde de tespit edilmiştir (13). CA-125 ile yapılan uluslararası çalışmalarda serum düzeyi değeri 35U/mL olarak alınmıştır. Biz de çalışmamızda CA-125'in cut off değerini 35U/mL aldık.

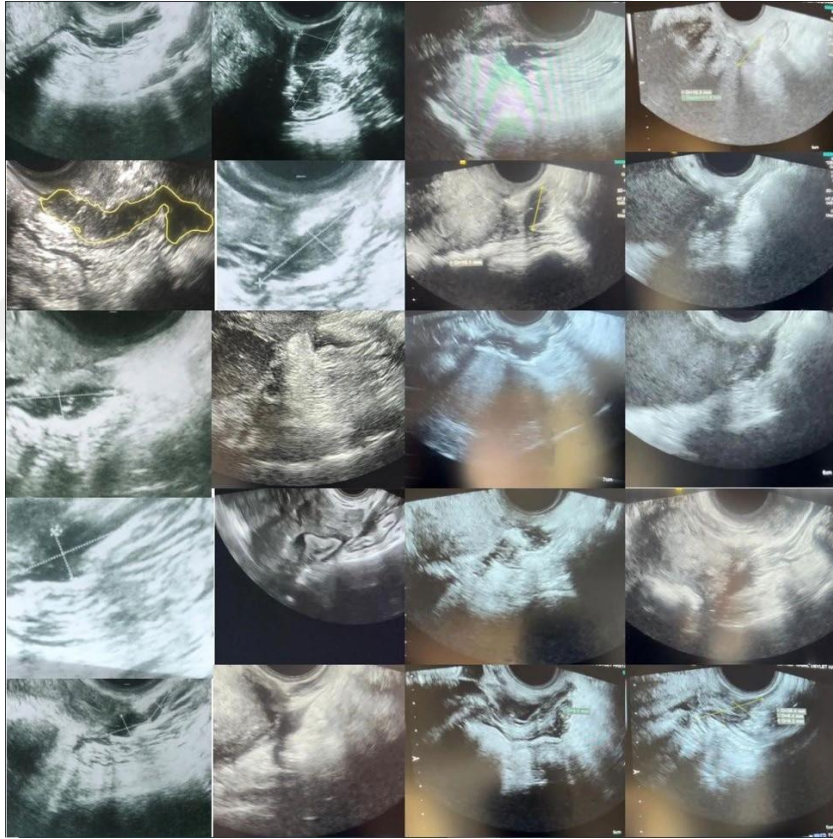
CA-125 jinekoloji pratiğinde sıklıkla malign over tümörlerinde kullanılmaktadır. Özellikle postmenapozal hastalarda daha da anlamlı hale gelmektedir. CA-125 yüksek düzeylerinde Endometriozis, pelvik tüberküloz ve tuba-ovaryan abse ile de ilişkilidir. Bu artışı açıklayacak en makul açıklama; CA 125 membran konsantrasyonlarının ektopik hücrelerde ötopik endometriyal epitelyal hücrelere göre daha yüksek olmasıdır. Ayrıca endometriozis ile ilişkili inflamatuvar cevap, CA 125 in peritoneal kaviteye geçmesini artırır (14).

2.12.1.2. CA19-9 (Serum karbonhidrat antijeni CA19-9)

Kanser Antijen 19-9 (CA19-9), karbonhidrat antijenler grubunda yer alan başlangıçta onkofetal antijen olduğu düşünülen yüksek molekül ağırlıklı bir glikoproteindir. CA19-9, 2-3 sialile edilmiş bir Lewis kan grubu A antijeni (Sialyl Lea) olan ve endotelyal lökosit adezyon molekülü için bir ligand olduğu gösterilen sialile edilmiş lakto-N-fukopentoaz II oligosakarittir-1 (ELAM-1) (7).

Gastrointestinal adenokarsinom, pankreas karsinomu, akciğer karsinomu gibi habis tümörü olan hastalarda serum düzeyleri yükseldiği görülmüş ve bu tümörlerin

teşhisinde ya da tedavinin takibinde kullanılması faydalı görülmüştür. (8) Jinekolojide malign ve benign over tümörü olan hastalarda serum CA19-9 düzeyleri yükselir (9) . Ayrıca, serum CA19-9 seviyesinin belirgin şekilde yükseldiği bir yumurtalık çikolata kisti vakası bildirilmiştir (10). Ayrıca endometriozisli kadınlarda serum CA19-9 düzeylerinin tedavi sırasında tedavi öncesi bazal düzeylere göre anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir (11) Bir tümör belirteci olarak CA19-9'un bazı bireylerde üretilmediği ve bazı sağlıklı bireylerde de yüksek düzeylerde saptandığı görülmüştür. Özellikle panreas tümörlerinde yapılan çalışmalar ve literatürdeki jinekoloji ile CA19-9 ilişkisi üzerine yapılan çalışmalarda serum düzeyi 37U/mL olarak kabul edilmiştir. Biz de bu çalışmamızda CA19-9'un cut off değerini 37 aldık.



Resim 3: Barsak Endometriozisi TV-USG ile görüntüleme (Op. Dr. Sultan Seren KARAKUŞ'un izniyle)

Kronik pelvik ağrının ayırıcı tanısında non-jinekolojik nedenler unutulmamalıdır. Özellikle inflamatuvar barsak hastalığı bunların başında gelmektedir. Yine iskelet-kas hastalıkları, ürolojik nedenler de göz önünde bulundurulmalıdır. Bu

nedenle iyi bir anamnez ile fizik muayeneye deneyimli ellerde yapılmış Transvajinal ultrasonografi ve doğru istenmiş laboratuvar ile ayırıcı tanı düzgün yapılmalıdır (51).

2.13. ENDOMETRİOZİS TEDAVİSİ

Endometrioziste mevcut tedavilerde hastanın semptomları ve şiddeti, endometriotik odakların yeri, hastanın fertilité isteği gibi sorulara göre yaklaşım belirlenmektedir (52). Bütün Endometriozis tedavilerinde kalıcı iyileşme söz konusu değildir. Hatta Endometriozis nedeniyle yapılan total histerektomi ve bilateral salpingooferektomi olgularında bile %10 tekrarlayan semptom riski ile %4 yeni Endometriozis gelişme riski vardır. Bu yüzden Endometriozis tedavilerinde esas amaç mevcut semptomun giderilmesi, cerrahinin en aza indirilmesi ve fertilitenin korunmasıdır. Bu amaçla bekleme, hormonal, cerrahi ve medikal ile cerrahinin kombine kullanılması gibi yöntemler vardır.

Bekleme yönetiminde seçilmiş hastalar olmalıdır. Östrojen bağımlı bir hastalık olan endometrioziste hastanın semptomları minimal ya da asemptomatik ve hasta perimenapozal dönemde ise klinik olarak takip önerilebilir. Menapoz ile hormonlardaki düşüş endometrioziste kliniğin azalmasına yol açmaktadır.

Medikal tedavide hastanın gebelik arzusu olması, şu anda semptomu olması ve minimal hastalığın ötesinde Endometriozis raporize edilmiş hastalar olmalıdır. Burada ektopik endometriumdaki gland ve stromalar endojen ve ekzojen hormonlara duyarlı olduğundan endometriyumda atrofi oluşturacak ilaçlar ile Endometriozis baskılanması amaçlanır. Bu amaçla ilk olarak non steroidall anti inflamatuvar ilaçlar ile birlikte ilk seçenek olarak kombine oral kontraseptifler verilmektedir. Özellikle pelvik ağrı tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılmaktadır. Yine bu amaçla medroksiprogesteron asetat (MPA) ve cilt altı implantlar ile de gonadotropin salınımı ve ovaryan steroidogenez baskılanır ve endometriotik odaklar doğrudan etkilenir. Danazol ile hem FSH hem de LH baskılanır ve östrojen üretimi gerçekleşemez. Bu da endometriyal atrofiye neden olur. Yine gonadotropin salgılatıcı hormon(GnRH) agonistleri kullanılarak da medikal ooferektomi yapılır ve hipoöstrojenik ortam ile endometriyal atrofi sağlanmış olur. Noretindron asetat da son yıllarda 5mg doz ile FDA tarafından Endometriozis tedavisinde kullanım onayı almıştır. Androjenlerden östrojen üretiminde görev alan aromataz enziminin inhibe edilmesi de hipoöstrojenik ortam

sağlayacak ve endometriotik nodüllerden hipoöstrojenik bir ortam ile endometriyal atrofiyi sağlayacaktır.

İnfertilite şikayetleri ön planda olan hastalarda hormon baskılayıcı ilaçlar kullanılmamaktadır. Dolayısıyla bu hastalarda medikal tedavilerden ziyade cerrahi tedavi ve yardımcı üreme teknikleri kullanımı daha uygun olacaktır (53).

Cerrahi tedavide Endometriozis yönetiminde konservatif ve ekstirpatif olarak iki yönetim karşımıza çıkmaktadır:

Konservatif tedavide fertilite isteği olan görünür endometriotik lezyonların eksizyonu, koterizasyonu veya ablasyonu ile anatominin normalleşmesini sağlamak ve olası gebelik durumuna izin verecek şekilde rekonstrüksiyon sağlamayı kapsamaktadır. Burada operasyon öncesinde ve sonrasında medikal tedavi ile destek sağlanabilir. Burada başarıyı etkileyen hastalığın evresi ile cerrahin deneyimidir.

Ekstirpatif cerrahi ise artık fertilite arzusu kalmamış, medikal tedaviye yanıt vermeyen yaygın hastalık durumunda yapılır. Kesin cerrahide total histerektomi, bilateral salpingooferektomi, endometriotik nodüllerin eksizyonu ve implantların çıkartılması şeklinde olmaktadır. Burada eğer normal görünümde ise overlerin bırakılması yöntem olarak seçilebilir. Eğer ooferektomi yapılan hastalarda menapozal şikayetler şiddetli ise endometriozisi tekrarlamayacak şekilde östrojen tedavisi verilebilir.

Derin infiltratif endometriozisli hastalarda yönetim lezyonların lokalizasyonuna, bağırsak ya da üriner semptomların ciddiyetine ve hayat kalitesine etkisine ve hasta tercihine göre belirlenmelidir. Derin endometriozisli asemptomatik hastalarda ekspektan yaklaşım önerilmektedir (54). Hastanın hayat kalitesini etkileyen disparoni dismenore ve diskezi olan hastalarda medikal hormon supresyonu önerilmektedir (55). Medikal tedaviye dirençli semptomları olan bağırsak ve üreterlere bası semptomları olan hastalarda ise cerrahi tercih edilmelidir (56).

3. YÖNTEM VE GEREÇ

Araştırma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran endometriozis hastalarını kapsayan retrospektif kohort çalışması yapılmıştır. Araştırma için Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 05/01/2022 tarihinde 03 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

2018-2022 yılları arasında Endometriozis kliniğine başvuran endometriozis tanısı almış hastalar Hastane Bilgi Sisteminden ICD(International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) 9-10 kodları kullanılarak tarandı. Hastaların ultrasonografi kayıtları incelendi. Transvajinal ultrasonografide barsak tutulumu olan endometriomalı hastalar çalışma grubuna dahil edilirken; barsak tutulumu olmayan endometriomalı hastalar kontrol grubuna dahil edilmiştir. Ultrasonografi raporlarında uterus pozisyonu, boyutu; over patolojileri ve boyutu; posterior kompartman kayma işareti (sliding sign), sacrouterin ligaman tutulum durumu, rektovajinal alan tutulumu, adhezyon varlığı (periovaryan mobilite) ve adenomyozis incelendi. Ultrasonografi raporu bu bulguları içermeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma grubuna rektal nodül tespit edilen nodül boyutu 2 cm'nin, derinliği 5 mm'nin üzerinde olan barsak lümeninde %30 ve üzeri daralma olduğu düşünülen hastalar dahil edildi. Yalnızca pararektal yağlı planı kapsayan lümen ile ilişkisi tespit edilmemiş hastalar çalışma grubu dışında bırakıldı. Kontrol grubu hastalarında aynı ultrasonografi kriterleri analiz edildi. Ovaryan endometrioma tespit edilen boyutları ve lateralitesi belirtilen, gözden kaçacak minimal hastalığı ekarte etmek için kayma işareti (sliding sign) pozitif olan hastalar kontrol grubuna dahil edildi.

Her iki grupta hastaların ilk vizitte alınan anamnez kaydından demografik özellikleri (yaş, boy, kilo, VKI, gravida, parite) tespit edildi. Özgeçmişinde sistemik hastalığı bulunan (akciğer, gastrointestinal sistem) hastalar, yapılan muayenede miyom, polip, diğer ovaryan kistler, endometriyal patolojiler, tuba-ovaryan abse tespit edilen hastalar, endometriozis hastalığı nedeniyle 3 aydan uzun süredir hormonal ilaç kullanan hastalar bu durumlar serum biyobelirteçlerini etkileyebileceğinden çalışma dışında bırakıldı. Ultrasonografi raporları kaydedildi. İlk vizitte periferik kandan

örneklenen CA19-9, CA-125, WBC, PLT, LY, NEU, PLR, NLR sonuçları kaydedildi. (PLR: Plateletin lenfosit oranı; NLR: Nötrofilin lenfosit oranı)

Çalışma grubundaki hastaların geçmiş operasyonları ve endometriozis nedeniyle opere olanların histopatolojik örnek raporları kaydedildi. Opere olan çalışma grubu hastalarının serum biyobelirteçleri operasyon öncesi alınan kan örnekleri baz alındı. Tüm gruplar için serum analizi mevcut olmayan opere olan hastalarda operasyon öncesinde bu analiz yapılmamış hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm kan örnekleri yanlış pozitifliği minimize etmek için menstrüasyon dışı dönemde alınmıştır.

Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların ultrasonografisi endometriozis polikliniğinde ACUSON S3000 markalı 06508 seri numaralı (Power input 230 VAC, 6.5A, 50/60 Hz) ultrasonografi cihazı ile endometriozis hastalarında pelvik ultrasonografi konusunda deneyimli tek uzman jinekolog tarafından transvajinal yolla yapılmıştır.

İlk vizitte tüm olgulardan serum CA 125 ve CA 19-9 tayini için 5 cc venöz kan alınmıştır. Serumda CA 125 düzey tayini; Cancer Antigen 125 (CA 125 II 30 TM), Elecsys 1010/2010/Modular Analytics E 170 ve CA 19-9 düzey tayini; Carbohydrate Antigen 19-9 (CA 19-9 TM), Elecsys 1010/2010/Modular Analytics E 170 electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) ile hastanemiz merkez laboratuvarında çalışılmıştır. Tüm kanlar tek bir laboratuvarında çalışılmıştır.

Çalışmamızda 80 hasta çalışma grubunda 71 hasta kontrol grubunda analiz edildi. 151 hastanın tamamı revize American Society for Reproductive Medicine (rASRM) sınıflama sistemine göre sınıflandırıldı. 81 hasta Evre 3, 70 hasta Evre 4 endometriozis olarak kaydedildi.

Çalışma ve kontrol grubu hastaların demografik özellikleri (yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi, gravida, parite), kist boyutları, lateralite, adenomyozis varlığı, adhezyon varlığı (periovaryan mobilite), rASRM evresi, laboratuvar parametreleri (WBC, NEU, LY, PLT, NLR, PLR, CA19-9, CA-125) karşılaştırıldı. Bu çalışmada serum CA19-9 ve CA125 seviyeleri için cut off olarak sırasıyla 37,0 ve 35,0 U/mL kullanıldı (Uluslararası kılavuzlara uygun veriler kullanıldı). Adenomyozis, adhezyon varlığı ve lateralitenin serum CA19-9 seviyeleri ile ilişkisi araştırıldı.

Çalışma grubunda operasyon öyküsü olan ve histopatolojik olarak endometriozis varlığı tespit edilmiş 27 hasta alt grupta incelendi. Bu grupta CA-125 ve CA19-9 pozitiflik oranları karşılaştırıldı.

CA19-9 serum değerinin hastalığın evresi, adhezyon varlığı, lateralite, diğer serum belirteçleri (PLT, NLR, PLR) ile korelasyonu incelendi.

3.1. İSTATİSTİK ANALİZ YÖNTEMLERİ

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınanmıştır.

Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t testi, normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test kullanıldı. Nicel değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi (49).

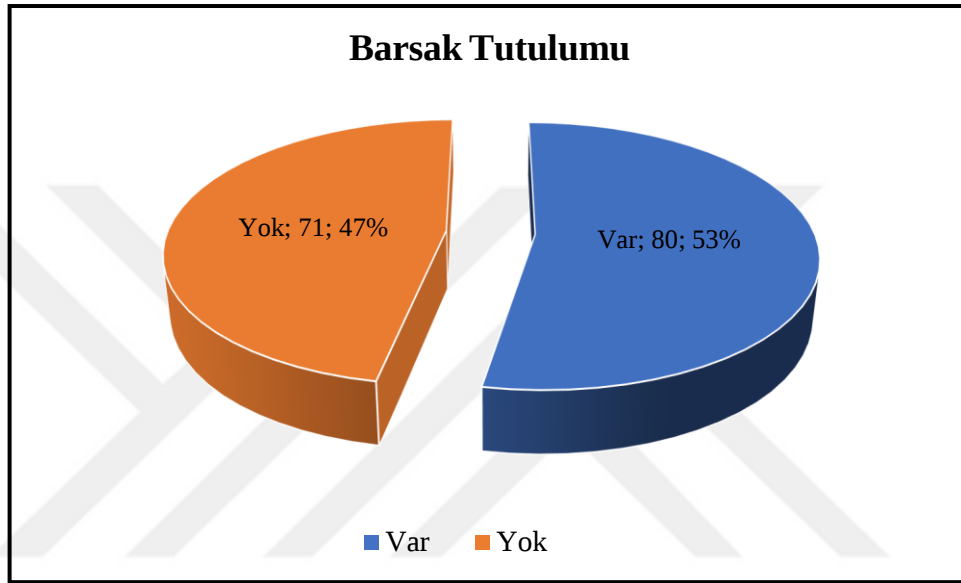
CA19-9 için cut off değeri: 37 U/mL

CA-125 için cut off değeri: 35 U/mL

r	Yorum
0.00 — 0.19	Çok Zayıf
0.20 — 0.39	Zayıf
0.40 — 0.59	Orta
0.60 — 0.79	Güçlü
0.80 — 1.00	Çok Güçlü

4. BULGULAR

Çalışma 2018-2022 tarihleri arasında SBÜ Zeynep Kamil Kadın Hastalıkları ve Çocuk Eğitim Araştırma Hastanesi'nde toplam 151 olgu ile yapılmıştır. Çalışma grubuna 80 hasta(%53) kontrol grubunda 71 hasta(%47) dahil edildi.



Şekil 3: Grupların dağılımı

Olguların yaşları 16 ile 50 arasında değişmekte olup, 151 hastanın ortalama yaşı $39,34 \pm 4,30$ olarak belirlenmiştir. Çalışma grubundaki 80 hastanın ortalama yaşı $39,46 \pm 4,77$ iken kontrol grubundaki 71 hastanın ortalama yaşı $40,32 \pm 3,48$ idi. Barsak tutulumu olan ve olmayan olguların yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

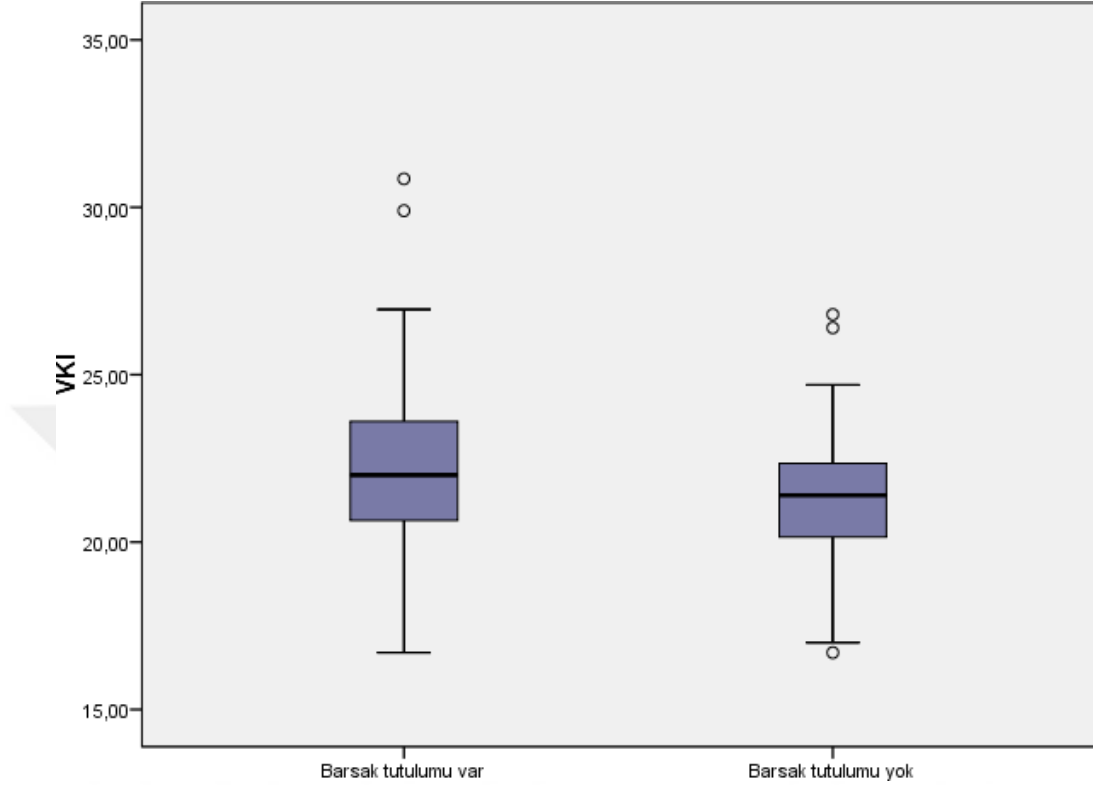
Tablo 2: Gruplara Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Değerlendirilmesi

		Barsak Tutulumu			<i>p</i>
		Toplam	Var (n=80)	Yok (n=71)	
Yaş	<i>Ort±Ss</i>	39,34±4,30	39,46±4,77	40,32±3,48	^a 0,204
	<i>Medyan</i>	41	41	41	
	<i>(Min-Maks)</i>	(16-50)	(25-50)	(16-42)	
Boy	<i>Ort±Ss</i>	163,57±4,94	164,11±5,19	162,96±4,60	^a 0,166
	<i>Medyan</i>	164	164	164	
	<i>(Min-Maks)</i>	(152-175)	(152-175)	(155-175)	
Kilo	<i>Ort±Ss</i>	58,27±6,59	59,93±7,08	56,41±5,47	^c 0,001**
	<i>Medyan</i>	58	60	56	
	<i>(Min-Maks)</i>	(45-84)	(45-84)	(46-72)	
VKI	<i>Ort±Ss</i>	21,77±2,32	22,24±2,57	21,24±1,89	^c 0,017*
	<i>Medyan</i>	21,6	22	21,4	
	<i>(Min-Maks)</i>	(16,7-30,9)	(16,7-30,9)	(16,7-26,8)	
Gravida	<i>Ort±Ss</i>	1,31±1,33	1,30±1,32	1,32±1,36	^a 0,974
	<i>Medyan</i>	1 (0-5)	1 (0-5)	1 (0-5)	
	<i>(Min-Maks)</i>				
Parite	<i>Ort±Ss</i>	1,00±1,05	0,94±1,01	1,07±1,09	^a 0,475
	<i>Medyan</i>	1 (0-5)	1 (0-3)	1 (0-5)	
	<i>(Min-Maks)</i>				

^aMann Whitney U Test^cStudent T Test***p*<0,01**p*<0,05

Barsak tutulumu olan çalışma grubunda ortalama vücut kitle indeksi, barsak tutulumu olmayan kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (*p*=0,017; *p*<0,01). Alt analizde çalışma ve kontrol gruplarının ortalama boy ve kilo ölçümleri karşılaştırılmıştır. Çalışma grubunda (164,11±5,19) ve kontrol grubunda (162,96±4,60) cm cinsinden boy ortalaması için istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (*p*=0,166). Ancak barsak tutulumu görülenlerin kilogram cinsinden

ağırlık ortalaması ($59,93 \pm 7,08$), görülmeyen kontrol grubu hastalarından ($56,41 \pm 5,47$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).



Şekil 4: Grupların VKI dağılımı

Çalışma grubundaki hastaların gravidaları $1,30 \pm 1,32$ kontrol grubundaki hastaların gravidaları $1,32 \pm 1,36$ olarak saptanırken; çalışma grubundaki hastaların pariteleri $0,94 \pm 1,01$ kontrol grubundaki hastaların pariteleri $1,07 \pm 1,09$ olarak saptanmıştır. Barsak tutulumu görülme durumuna göre olguların grvida ve parite ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 3: Gruplara Göre Değerlendirmeler

		Barsak Tutulumu			p
		Toplam	Var (n=80)	Yok (n=71)	
Kist boyutu	<i>Ort±Ss</i>	6,28±3,30	5,71±2,58	6,92±3,88	^a 0,069
	<i>Medyan</i>	5 (2-20)	5 (2-14)	6 (2-20)	
	<i>(Min-Maks)</i>				
Evre	Evre 3	81 (53,6)	32 (40,0)	49 (69,0)	^b 0,001**
	Evre 4	70 (46,4)	48 (60,0)	22 (31,0)	
Adezyon	Yok	28 (18,5)	8 (10,0)	20 (28,2)	^b 0,004**
	Var	123 (81,5)	72 (90,0)	51 (71,8)	
Adenomyozis	Yok	90 (59,6)	46 (57,5)	44 (62,0)	^b 0,576
	Var	61 (40,4)	34 (42,5)	27 (38,0)	
Lateralite	1	84 (55,6)	34 (42,5)	50 (70,4)	^b 0,001**
	2	67 (44,4)	46 (57,5)	21 (29,6)	

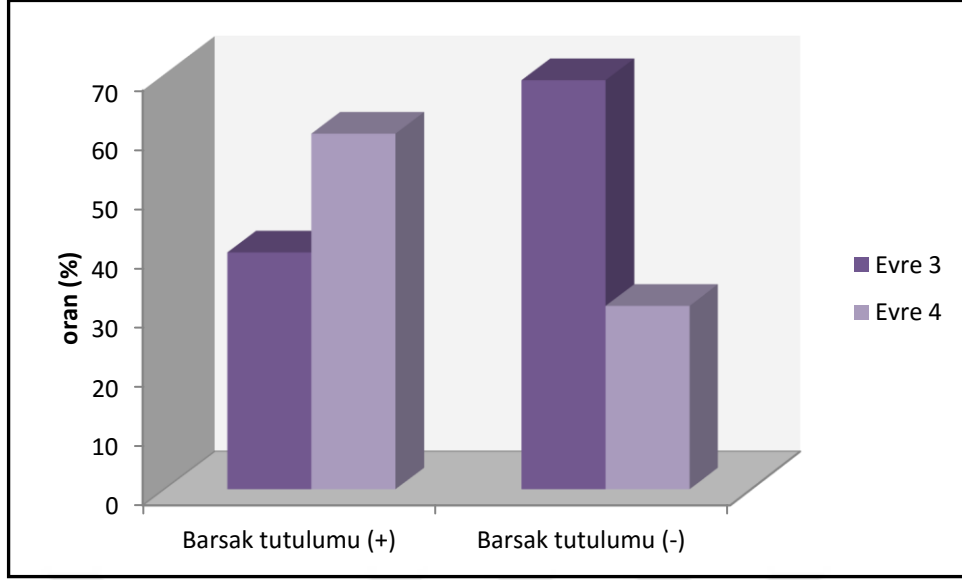
^aMann Whitney U Test^bPearson Chi-Square Test

**p<0,01

*p<0,05

Çalışma grubundaki hastaların kist boyutları ortalama 5,71±2,58 cm iken; kontrol grubundaki hastaların kist boyutları ortalama 6,92±3,88 cm idi. Çalışma grubundaki hastalarda adenomyozis saptanma oranı %42,5 (n=34), bu oran kontrol grubundaki hastalarda %38 (n=27) olarak bulunmuştur. Kist boyutları ve adenomyozis varlığı yönünden barsak tutulumu olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05).

Çalışma grubundaki hastaların rASRM sınıflamasına göre evrelemesine bakıldığında 48 (%60) hasta evre 4 olarak 32 (%40) hasta evre 3 olarak sınıflandırıldı. Kontrol grubundaki 22 (%31) hastada evre 4, 49 (%69) hastada evre 3 endometriozis saptandı. Barsak tutulumu olanların Evre 4 olma oranı olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır (p=0,001; p<0,01).



Şekil 5: Barsak Tutulumuna Göre Evrelerin Dağılımı

Çalışma grubunda Evre 3 hastalarda pozitif CA19-9 oranı %42,40 (n:14) ve Evre 4 hasta gurubunda % 56,20 (n:27) iken; barsak tutulumu olmayan kontrol gurubunda Evre 3 olgularda CA19-9 pozitifliği %14,20(n:7) ve Evre 4 olgularda %9,0 (n:2) idi.

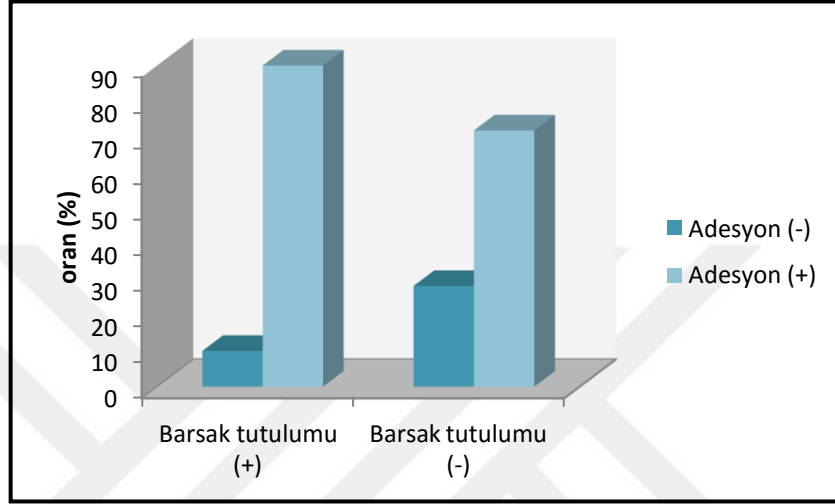
Tablo 4: Çalışma grubundaki hastaların evreleri ile CA19-9 düzeyleri arasındaki ilişki

Çalışma grubu	Evre 3	Evre 4
CA19-9 Anormal (>37)	14	27
CA19-9 Normal (<37)	18	21

Tablo 5: Kontrol grubundaki hastaların evreleri ile CA19-9 düzeyleri arasındaki ilişki

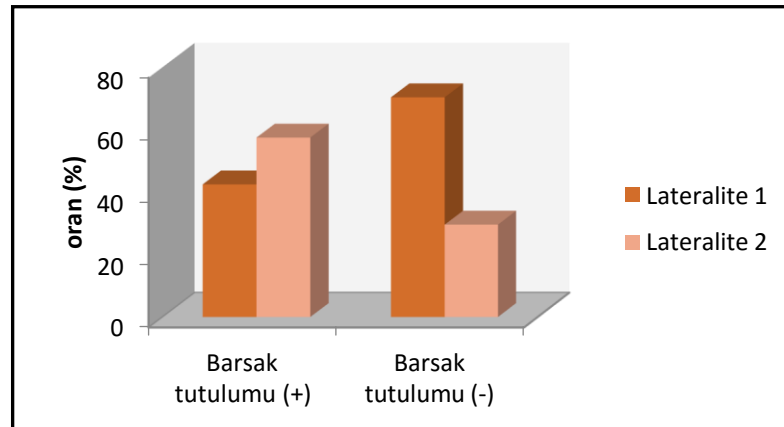
Kontrol grubu	Evre 3	Evre 4
CA19-9 Anormal (>37)	7	2
CA19-9 Normal (<37)	42	20

Çalışma grubundaki hastalarda periovaryan adhezyon varlığı 72 (%90) yokluğu 8 (%10) iken; kontrol grubu hastalarında periovaryan adhezyon varlığı 51 (%71,8) yokluğu 20 (%28,2) oranında saptanmıştır. Barsak endometriozisi olan grupta periovaryan adhezyon varlığı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p=0,004$; $p<0,01$).



Şekil 6: Barsak Tutulumuna Göre Adezyon Dağılımı

Çalışma grubundaki hastaların endometriomaların bilateral olma oranı %57,5 ($n=46$) unilateral olma oranı %42,5 ($n=34$) iken; kontrol grubundaki hastaların kistlerinin bilateral olma oranı %29,6 ($n=21$) unilateral olma oranı %70,4 ($n=50$) idi. Barsak tutulumu olanlarda endometriomanın bilateral olma oranı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p=0,001$; $p<0,01$).



Şekil 7: Barsak Tutulumuna Göre Lateralite Dağılımı

Tablo 6: Gruplara Göre Biyokimyasal Değişkenlerin Değerlendirilmesi

		Barsak Tutulumu			<i>p</i>
		Toplam	Var (n=80)	Yok (n=71)	
WBC	<i>Ort±Ss</i>	7,54±2,03	7,56±1,84	7,52±2,24	^c 0,902
	<i>Medyan</i>	7,3	7,4	7,1	
	<i>(Min-Maks)</i>	(3,3-16,3)	(3,9-13,4)	(3,3-16,3)	
NEU	<i>Ort±Ss</i>	4,78±1,88	4,79±1,74	4,76±2,03	^a 0,433
	<i>Medyan</i>	4,3	4,4	4,2	
	<i>(Min-Maks)</i>	(1,7-13,5)	(1,9-11,8)	(1,7-13,5)	
LY	<i>Ort±Ss</i>	2,13±0,62	2,14±0,62	2,11±0,62	^c 0,790
	<i>Medyan</i>	2,1	2,1	2,1	
	<i>(Min-Maks)</i>	(0,6-3,8)	(0,6-3,8)	(1-3,8)	
PLT	<i>Ort±Ss</i>	285,03±73,96	278,45±82,73	292,44±62,38	^a 0,129
	<i>Medyan</i>	272	265,5	284	
	<i>(Min-Maks)</i>	(147-543)	(147-543)	(192-505)	
NLR	<i>Ort±Ss</i>	2,55±1,93	2,60±2,19	2,50±1,61	^a 0,798
	<i>Medyan</i>	2,2	2,2	2,2	
	<i>(Min-Maks)</i>	(0,6-16,7)	(0,6-16,7)	(0,9-10,3)	
PLR	<i>Ort±Ss</i>	144,32±54,3	139,74±49,87	149,48±58,82	^a 0,242
	<i>Medyan</i>	136	132	141	
	<i>(Min-Maks)</i>	(64-477)	(64-315)	(72-477)	

^aMann Whitney U Test^cStudent T Test

CA19-9 ve CA-125 dışı biyokimyasal belirteçlerden WBC, NEU, LY, PLT, NLR ve PLR ölçümleri hem çalışma hem de kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

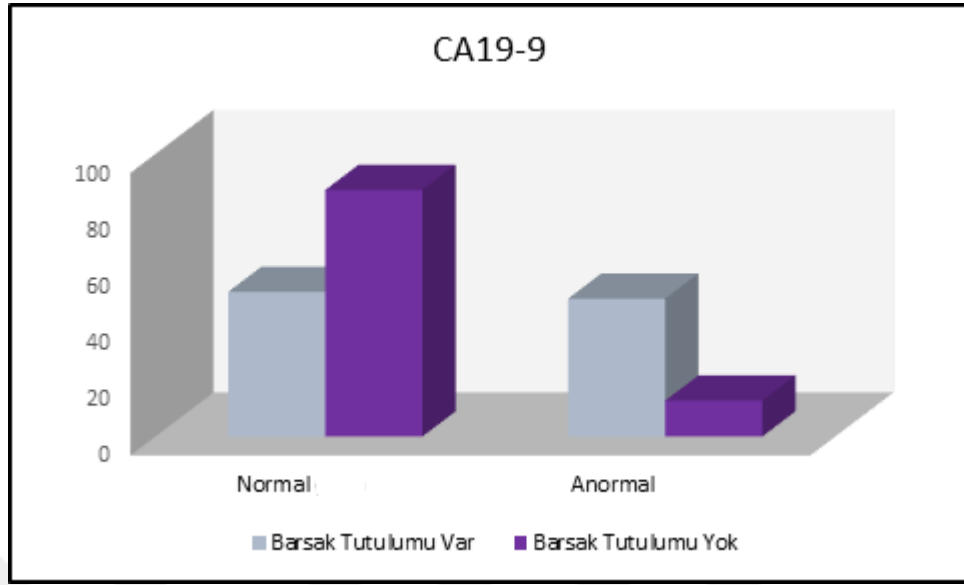
Tablo 7: Gruplara Göre CA19-9 ve CA-125 Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

		Barsak Tutulumu			<i>p</i>
		Toplam	Var (n=80)	Yok (n=71)	
CA19-9	Normal	103	41	62	^b 0,001**
	(<37)	(68,2)	(51,2)	(87,3)	
	Anormal	48	39	9	
	(>37)	(31,8)	(48,8)	(12,7)	
	<i>Ort±Ss</i>	40±50,37	49,97±48,69	28,77±50,19	
	<i>Medyan</i>	25	35,4	18,4	
	<i>(Min-Maks)</i>	(0,5-275,9)	(2-240)	(0,5-275,9)	
CA-125	Normal	36	16	20	^b 0,240
	(<35)	(23,8)	(20,0)	(28,2)	
	Anormal	115	64	51	
	(>35)	(76,2)	(80,0)	(71,8)	
	<i>Ort±Ss</i>	100,32±104,2	104,53±94,47	95,58±114,68	
	<i>Medyan</i>	68,1	74,2	60,3	
	<i>(Min-Maks)</i>	(7,1-654)	(9-421)	(7,1-654)	

^bPearson Chi-Square Test***p*<0,01

151 hastanın 115'inde serum CA 125 değeri 35.0 U/mL'nin üzerindeydi. Bu hastaların 64'inde (%55,6.) barsak endometriozisi vardı ve 151 hastanın 48'inde serum CA 19-9 seviyeleri 37.0 U/mL'den yüksekti; bu hastaların 39'unda (%81.2) barsak endometriozisi vardı.

Çalışma grubundaki hastaların %48,8(n=39) ve kontrol grubundaki hastaların %12,7(n=9) 'sinde CA19-9 cut off değeri olan 37 U/mL'nin üzerinde saptanmıştır. Çalışma grubundaki 41(%51,2) ve kontrol grubundaki 62(%87,3) hastanın ise CA19-9 düzeyleri cut off değerinin altında çıkmıştır. Barsak tutulumu olanlarda CA19-9'un cut of değeri üzerinde saptanma oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır (*p*=0,001; *p*<0,01).



Şekil 8: Gruplara göre CA19-9 düzeylerinin dağılımı

Çalışma grubundaki hastaları %80(n=64) ve kontrol grubundaki hastaları %71,8(n=51)'inde CA-125 cut off değeri olan 35 U/mL'nin üzerinde saptanmıştır. Çalışma grubundaki 16 (%20) ve kontrol grubundaki 20 (%28,2) hastanın ise CA-125 düzeyleri cut off değerinin altında saptanmıştır. Barsak tutulumuna göre olguların CA-125 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 8: CA19-9 ve CA-125'in duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerleri

	CA19-9	CA-125
SENSİTİVİTE (DUYARLILIK)	%48,75	%80
SPESİFİTE (ÖZGÜNLÜK)	%87	%28,16
POZİTİF PREDİKTİF DEĞER	%81,25	%55,65
NEGATİF PREDİKTİF DEĞER	%60,19	%55,5

151 hastada yapılan çalışmamızda serum CA19-9 ve CA-125 düzeyleri araştırıldığında duyarlılık ve özgünlük açısından bu iki marker için farklılıklar görüldü. CA19-9 ve CA-125'in sensitivitesi sırasıyla %48,75 ve %80 olarak izlendi. Spesifiteye bakıldığında CA19-9 ve CA-125 sırasıyla %87 ve %28,16 olarak görüldü. Pozitif ve negatif prediktif değerlere bakıldığında CA19-9 için sırasıyla %81,25 - %60,19 ; CA-125 için %55,65 - %55,5 olarak tespit edildi.

Tablo 9: Barsak Tutulumu Olanlar İçin Barsak Tutulumu-Patoloji Opere Olanlarda CA19-9 ve CA-125 Değerlerinin Dağılımı

Barsak Tutulumu-Patoloji (Opere) (n=27)		
CA19-9	Normal (<37)	15 (55,6)
	Anormal (>37)	12 (44,4)
	<i>Ort±Ss</i>	47,54±45,97
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	34,6 (2-167)
CA-125	Normal (<35)	5 (18,5)
	Anormal (>35)	22 (81,5)
	<i>Ort±Ss</i>	110,38±95,55
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	93,1 (17,9-384)

Barsak tutulumu- patoloji opere olanların CA19-9 ölçümleri 2 ile 167 değerleri arasında değişmekte olup, ortalama CA19-9 değeri 47,54±45,97 olarak belirlenmiştir. Barsak tutulumu- patoloji opere olanların %55,6'sının CA19-9 ölçümleri normaldir.

Barsak tutulumu- patoloji opere olanların CA-125 ölçümleri 17,9 ile 384 değerleri arasında değişmekte olup, ortalama değer 110,38±95,55 olarak belirlenmiştir. Barsak tutulumu- patoloji opere olanların %18,5'inin CA-125 ölçümleri normaldir.

Tablo 10: CA19-9 Ölçümü İle İlgili Değerlendirmeler-1

	CA19-9	
	r	p
Kist boyutu	0,111	0,177
Evre	0,164	0,044*
PLT	0,079	0,336
NLR	-0,047	0,570
PLR	0,014	0,868

r: Spearman Korelasyon Katsayısı

*p<0,05

Olguların CA19-9 ölçümleri ile evreleri arasında pozitif yönlü (CA19-9 değeri arttıkça, evre artan) istatistiksel olarak anlamlı çok zayıf düzeyde ilişki saptanmıştır (r=0,164; p=0,044; p<0,05).

Olguların CA19-9 ölçümleri ile kist boyutları, PLT, NLR ve PLR ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermemektedir (p>0,05).

Tablo 11: CA19-9 Ölçümü İle İlgili Değerlendirmeler-2

		CA19-9		p
		Ort±Ss	Medyan (Min-Maks)	
Adezyon	Yok	37,23±56,89	18,6 (2-275,9)	^a0,273
	Var	40,64±49,00	27 (0,5-258,3)	
Adenomyozis	Yok	38,54±48,54	22,9 (0,5-258,3)	^a0,641
	Var	42,17±53,30	28,8 (2-275,9)	
Lateralite	1	40,11±55,99	22,9 (1,2-275,9)	^a0,355
	2	39,88±42,70	28,7 (0,5-240)	

^aMann Whitney U Test

Olguların CA19-9 ölçümleri ile adhezyon, adenomyozis ve lateralite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilmemektedir (p>0,05)

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda barsak tutulumu olan derin infiltratif endometriozis olgularında serum tümör belirteçlerinden CA19-9'un barsak endometriozisi için non invaziv bir tanı testi olarak kullanılabilirliğini göstermeyi amaçladık.

CA19-9 başlangıçta kolorektal karsinom hücresi ile ilişkili bir antijen olarak saptandı ve serum CA19-9 seviyeleri, belirli bir tür malign tümörü olan hastalarda yükseldi

Literatürde endometriozis olgularında CA19-9 düzeyinde yükselme olduğu ve cerrahi/medikal tedavi ile CA19-9 serum düzeylerinin gerilediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (58-59) Ancak serum CA19-9 değerinin endometriozis hastalarında barsak tutulumuyla korelasyonunu inceleyen az sayıda olgu raporu mevcuttur. Çalışmamız CA19-9'un gastrointestinal sistem patolojilerine sensitivitesi düşünülerek barsak endometriozisinde de bir tanı aracı olarak kullanılabileceği hipotezi ile tasarladık.

Geçmiş çalışmalarda ortalama serum CA19-9 düzeylerinin tüm endometriozis evrelerinde endometriozis hastalığı olmayan sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu; bu artışın endometriozis evresi ile korele olduğu raporlandı (60-61). Biz çalışmamızda barsak endometriozisi olan hastalar ile barsak tutulumu olmayan endometriozis hastalarını karşılaştırdık ve barsak tutulumu varlığında CA19-9 pozitifliğinin (%48,8) barsak tutulumu olmayan olgulara göre(%12,7) anlamlı yüksek olduğunu gösterdik. %48,8 CA19-9 pozitiflik oran Harada ve ark.(2012) raporladığı (%34) oranın üzerinde olup, bu farklılık yalnızca barsak endometriozisi tespit edilen hastaların çalışma grubuna dahil edilmiş olmasının sonucudur.

Çalışmamızda barsak endometriozisi varlığında CA19-9 pozitiflik oranının Evre 4 hastalarda (%56,20), Evre 3 hastalara(%42,40) göre anlamlı yüksek iken; barsak tutulumu olmayan kontrol grubunda (evre4 için%9, vs evre 3 için %14,20) CA19-9 pozitiflik oranında artışın evre ile korelasyon göstermediğini gözlemledik. Bu bulgu literatürde raporlanan endometriozis hastalarında CA19-9 pozitifliğinin evre ile korele artışının hastalığın barsak tutulumuna bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Barsak endometriozisi olan olguların 39'u (%48,8), barsak tutulumu olmayan kontrol grubunda ise olguların 9'u (12,7) 37 U/mL olan CA19-9 kesme değerini aştı. Tüm gruplarda 151 hastanın 115'inde(%76,2) serum CA 125 değeri 35.0 U/mL olan

cut-off değerinin üzerindeydi. Ancak bu eşik değerlerin uygun olup olmadığı tartışmalıdır. Xavier ve arkadaşları (2005) endometriozis olan ve olmayan hastalarda serum tümör marker düzeylerini karşılaştıran çalışmalarında CA125 ve CA19-9 için kesme değeri olarak 22,6 IU/mL ve 5,4 IU/mL kullanıldığında, CA19-9 testinin duyarlılığının, her iki test için pozitif prediktif değer, pozitif ve negatif olabilirlik oranının iyileştiğini raporlamıştır. Yazarlar malign ve malign olmayan patolojiler arasında ayırım yapmak için kullanılan CA 125 ve CA 19-9 cut-off değerlerinin, endometriyozisi saptamak için yeterli olmayabileceği yorumunda bulunmuştur (62).

Çalışmamızda barsak tutulumu olan Endometriozis hastaları için CA19-9 ve CA-125'in duyarlılıkları ve özgüllükleri (sırasıyla CA19-9 için %48,75 ve %87, CA-125 için %80 ve %28,16) ve negatif olabilirlik oranlarında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Harada ve ark. 2012 yılında yaptıkları çalışmada CA19-9 testinin duyarlılığının (%34) istatistiksel olarak CA-125 duyarlılığından (%49) daha düşük olduğunu ancak negatif olabilirlik oranlarında fark olmadığını bulmuşlardır. Bizim alışmamızda bu açıdan Harada ve ark. Yaptıkları çalışmayı destekler niteliktedir. Ancak Harada ve ark. yaptıkları çalışmada özgüllük %100 olarak raporlanmıştı. Başka bir çalışmada Xavier ve ark. CA-125 ve CA19-9'un duyarlılıklarını sırasıyla %48 ve %8 , bu iki testin özgüllüklerini ise sırasıyla %92,3 ve %100 olarak bulmuşlardır. Somigliana ve ark. Endometriozis tanısında hem CA-125 hem CA19-9 için sırasıyla düşük duyarlılık (%27 ve %16) ve yüksek özgüllük (%97 ve %94) bildirmiştir. Bu üç çalışmadaki CA-125'in düşük duyarlılık ve yüksek özgüllük kavramları bizim çalışmamız ile çelişiyordu. Ancak bu üç çalışmadaki CA19-9 için kullanılan düşük duyarlılık yüksek özgüllük kavramı bizim çalışmamız için de geçerlidir. CA19-9'un yüksek özgüllük göstermesi barsak Endometriozisi hastalarının çalışmamızda yer aldığı içindir. Yine duyarlılık ve özgüllük kavramlarındaki bu tutarsızlık çalışma tasarımlarındaki farklılıklardan veya çalışmaya dahil edilen hastalardan kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızda, bu belirteçlerden birinin veya her ikisinin artmış seviyeleri ile ilişkili olduğu bilinen jinekolojik durumlar olan miyom, polip, hiperplazi, pelvik inflamatuvar hastalıkları dışladık. Adenomyozis sıklıla Endometriozis ile birliktelik gösterdiği için dışlama kriterleri arasından çıkarılmıştır.

CA19-9'un immünohistokimyasal olarak endometriozis lezyonlarında mevcut iken adenomyozis lezyonlarında gösterilmemiştir. Çalışmamızda da adenomyozis

varlığı ile CA19-9 periferik kan değeri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. BU sonuç literatür ile uyumludur. Bezer şekilde CA19-9 pozitifliğinin periovaryan adezyonların varlığı ve endometriomaların bileteral olması ile istatistiksel anlamlı ilişkisi gösterilememiştir. Bu bulgular CA19-9 pozitifliğinin hastalığın yaygınlığından çok kolorektal tutulum ile ilişkili olabileceği tezini desteklemektedir.

2022 ESHRE kılavuzunda tanıda laparoskopiden önce görüntüleme yöntemlerinin ve ampirik tedavinin kullanılması önerilmiştir. Endometriozisle ilgili güncel literatürde yapılan çalışmalarda yalnızca histopatolojik tanı ile doğrulanan hastaların dahil edilmesi; sınırı olan cerrahi endikasyonların olmadığı endometriozis hastalarının çalışma dışında kalmasına ve yanlılığa yol açmasına neden olduğu vurgulanmaktadır (63). Çalışma grubunun alt grubu olarak cerrahi geçirip histopatolojik olarak endometriozis tanısı teyit edilen hastaları değerlendirdik. Ultrasonografi ile tanı almış çalışma grubunda ve histopatolojik inceleme ile tanı almış alt çalışma grubunda CA19-9 (%48,8; vs %44,4) ve CA-125 (%80; vs %81,5) anormal yüksek oranları benzerdir. Bu bulgu endometriozis hastaları ile yapılacak çalışmalarda görüntüleme yöntemleri ile tanı konan hastaların da dahil edilme önerisini desteklemektedir.

Çalışmamız kontrol grubunda Evre 1-2 endometriozis hastalarını içermemektedir. 3cm ve üzerinde ovaryan endometrioması olan hastalar dahil edilerek Evre 1-2 hastalık çalışma dışı bırakılmıştır. Geçmiş çalışmalar CA19-9 ve CA 125 serum değerlerinin minimal-hafif endometriozisin (rAFS evre I-II) saptanması için yeterince hassas olmadığını göstermiştir (64). Bu çalışmada Evre1-2 hastalık kontrol grubu dışında bırakılarak, klinik gözlemlerde karışabilecek ileri evre barsak tutulumu olmayan hastalar ile barsak endometriozisi tespit edilmiş hastaları karşılaştırmayı, kontrol grubunda yanlılığın önününe geçmeyi amaçladık.

Çalışmamızda sekonder sonuç olarak vücut kitle indeksinin barsak tutulumu olan hastalarda olmayan kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğunu gözlemledik. Önceki epidemiyolojik çalışmalar endometriozisin daha düşük BMI ve daha az obezite ile ilişkili olduğunu göstermiştir (65-66). Bunun aksine endometriozis ve adipöz dokuyu inceleyen bazı çalışmalar visseral yağdan pelvik boşluğa salgılanan adipokinlerin, endometriozisin oluşmasını veya ilerlemesini etkileyebilecek belirli parakrin etkileri olabileceğini bildirmiştir (67). Aynı zamanda patogeneze çalışmaları

yağ dokusunda depolanan ve en yaygın karşılaşılan çevresel toksin olan dioksin benzeri maddelerin endometriozis hastalığı oluşumunda ve ilerlemesinde rolü olduğunu göztermiştir (68). Çalışmamızın sonucu bu bilgilere dayanarak artan yağ dokusunun hastalığın ilerlemesinde ve yaygın pelvik tutulumda rolü olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızın retrospektif doğası nedeniyle bazı sınırlamaları vardır. Tüm hastalarda histopatolojik tanı ve dolayısıyla dokuda immunohistokimyasal boyama ile biyobelirteçlerin tayini yapılamamıştır. Ancak opere olan alt grupta intraoperatif bulgular ile preoperatif ultrasonografik bulgular doğrulanmıştır. Ayrıca ultrason görüntülemde belirgin barsak endometriozisi olguları çalışmaya dahil edilip minimal tutulum dahil edilmeyerek yanlış negatiflik optimize edilmiştir.

6. SONUÇ

Endometriozis yaygın görülen benign bir jinekolojik durumdur. Kadın genital sistemi dışında gastrointestinal sistem ve üriner sistem başta olmak üzere tüm pelvik ve ekstrapelvik dokulara yayılım gösterebilmektedir. Barsak endometriozisinin preoperatif tanısı, tutulumun boyutu ve derinliğinin, barsak lümeni ile ilişkisinin görüntüleme yöntemleri ile tespiti, multidisipliner yaklaşıma hazırlık ve cerrahi tekniğin belirlenmesi için oldukça önemlidir. Ancak pelvik hastalığın ultrasonografi ile haritalanması ve/veya MRG ile yorumlanması alanında uzmanlık gerektirmektedir. Barsak endometriozisi varlığını öngerecek bir noninvaziv, kolay ulaşılabilir, ucuz tanı prosedürü hastaların tayini ve ileri tetkiklerin yapılması, hastanın gerekli uzmanlık alanlarına yönlendirilmesi açısından önemlidir.

Mevcut çalışmanın verileri, CA 19-9'un barsak endometriozisi tespitinde yüksek özgüllüğe ve pozitif prediktif değere sahip olduğunu ortaya koydu. Gelecekte yapılacak çalışmalarda CA19-9 ve diğer serum belirteçlerinin birarada kullanımı ile barsak endometriozisi için maksimum sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri tespit etmek hedeflenmelidir. Bu tümör belirteçlerinin endometriyoza saptamadaki performansları ve en uygun cut-of değerleri hakkında kesin sonuçlara varmak için iyi tasarlanmış protokollere sahip daha geniş serilere ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKÇA

1. Cho S, Choi YS, Yim SY, Yang HI, Jeon YE, Lee KE, et al. Urinary vitamin D-binding protein is elevated in patients with endometriosis. *Hum Reprod* 2012; 27: 515-22.
2. Kocadal NÇ, Attar R, Yıldırım G, Fıçıcıoğlu C, Özkan F, Yılmaz B, Yesildağlar N. Melatonin treatment results in regression of endometriotic lesions in an ooforectomized rat endometriosis model. *J Turkish-German Gynecol Assoc* 2013; 14: 81-6.
3. Moen MH, Muus KM. Endometriosis in pregnant and nonpregnant women at tubal sterilisation. *Hum Reprod* 1991; 6: 699-702.
4. V. Nisenblat, P. M. Bossuyt, C. Farquhar, N. Johnson, and M. L. Hull, "Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis," *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2, article CD009591, 2016.
5. E. Surrey, A. M. Soliman, H. Trenz, C. Blauer-Peterson, and A. Sluis, "Impact of Endometriosis Diagnostic Delays on Healthcare Resource Utilization and Costs," *Advances in Therapy*, vol. 37, no. 3, pp. 1087–1099, 2020.
6. A. Fassbender, A. Vodolazkaia, P. Saunders et al., "Biomarkers of endometriosis," *Fertility and Sterility*, vol. 99, no. 4, pp. 1135–1145, 2013.
7. Koprowski, H., Steplewski, Z., Mitchell, K., Herlyn, M., Herlyn, D., & Fuhrer, P. (1979). Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. *Somatic cell genetics*, 5(6), 957-971.
8. Ohshio G, Yamaki K, Imamura T, Suwa H, Chang CY, Wada H, Sueno Y, Imamura M: Distribution of the carbohydrate antigens, DU-PAN-2 and CA19-9, in tumors of the lung. *Tumori* 81: 67-73, 1995
9. Ye C, Ito K, Komatsu Y, Takagi H: Extremely high levels of CA19-9 and CA125 antigen in benign mucinous ovarian cystadenoma. *Gynecol Oncol* 52: 267-271, 1994.
10. Harada T, Kubota T, Aso T: Usefulness of CA19-9 versus CA125 for the diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril* 78: 733-739, 2002
11. Matalliotakis I, Panidis D, Vlassis G, Neonaki M, Goumenou A, Koumantakis E: Unexpected increase of the CA 19-9 tumour marker in patients with endometriosis. *Eur J Gynaecol Oncol* 19: 498-500, 1998
12. Meden H, Fattahi-Meibodi A: CA 125 in benign gynecological conditions. *Int J Biol Markers* 13: 231-237, 1998
13. Kabawat SE, Bast RC, Jr., Bhan AK, Welch WR, Knapp RC, Colvin RB: Tissue distribution of a coelomic-epithelium-related antigen recognized by the monoclonal antibody OC125. *Int J Gynecol Pathol* 2: 275-285, 1983
14. Revised American Fertility Society classification of endometriosis: 1985. *Fertil Steril* 43: 351-352, 1985
15. B. H. Yun, Y. S. Lee, S. J. Chon et al., "Evaluation of elevated urinary enolase I levels in patients with endometriosis," *Biomarkers*, vol. 19, no. 1, pp. 16–21, 2013.

16. Adamson GD, Kennedy S, Hummelshoj L. Creating solutions in endometriosis: global collaboration through the World Endometriosis Research Foundation. *J Endometriosis* 2010; :3.
17. Hickey M, Ballard K, Farquhar C. Endometriosis. *BMJ* 2014; 348:g1752.
18. Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med* 2010; 362:2389.
19. Bulun SE, Wan Y, Matei D. Epithelial Mutations in Endometriosis: Link to Ovarian Cancer. *Endocrinology* 2019; 160:626.
20. Olive DL, Henderson DY. Endometriosis and mullerian anomalies. *Obstet Gynecol* 1987; 69:412.
21. Dovey S, Sanfilippo J. Endometriosis and the adolescent. *Clin Obstet Gynecol* 2010; 53:420.
22. Halme J, Hammond MG, Hulka JF, et al. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1984; 64:151.
23. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2012; 98:511.
24. Du H, Taylor HS. Contribution of bone marrow-derived stem cells to endometrium and endometriosis. *Stem Cells* 2007; 25:2082.
25. Longo LD. Classic pages in obstetrics and gynecology. Aberrant portions of the müllerian duct found in an ovary: William Wood Russell Johns Hopkins Hospital Bulletin, vol. 10, pp. 8--10, 1899. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 134:225.
26. JAVERT CT. The spread of benign and malignant endometrium in the lymphatic system with a note on coexisting vascular involvement. *Am J Obstet Gynecol* 1952; 64:780.
27. Marsh EE, Laufer MR. Endometriosis in premenarcheal girls who do not have an associated obstructive anomaly. *Fertil Steril* 2005; 83:758.
28. International working group of AAGL, ESGE, ESHRE and WES, Tomassetti C, Johnson NP, et al. An International Terminology for Endometriosis, 2021. *J Minim Invasive Gynecol* 2021; 28:1849.
29. Jansen RP, Russell P. Nonpigmented endometriosis: clinical, laparoscopic, and pathologic definition. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155:1154.
30. Clement PB. 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; 14:241.
31. Brosens IA, Puttemans PJ, Deprest J. The endoscopic localization of endometrial implants in the ovarian chocolate cyst. *Fertil Steril* 1994; 61:1034.
32. Muzii L, Bianchi A, Bellati F, et al. Histologic analysis of endometriomas: what the surgeon needs to know. *Fertil Steril* 2007; 87:362.
33. Prefumo F, Todeschini F, Fulcheri E, Venturini PL. Epithelial abnormalities in cystic ovarian endometriosis. *Gynecol Oncol* 2002; 84:280.
34. Czernobilsky B, Morris WJ. A histologic study of ovarian endometriosis with emphasis on hyperplastic and atypical changes. *Obstet Gynecol* 1979; 53:318.
35. Ogawa S, Kaku T, Amada S, et al. Ovarian endometriosis associated with ovarian carcinoma: a clinicopathological and immunohistochemical study. *Gynecol Oncol* 2000; 77:298.
36. Seidman JD. Prognostic importance of hyperplasia and atypia in endometriosis. *Int J Gynecol Pathol* 1996; 15:1.

37. De Cicco C, Corona R, Schonman R, et al. Bowel resection for deep endometriosis: a systematic review. *BJOG* 2011; 118:285.
38. Hirota Y, Osuga Y, Hirata T, Harada M, Morimoto C, Yoshino O, et al. Activation of protease-activated receptor 2 stimulates proliferation and interleukin (IL)-6 and IL-8 secretion of endometriotic stromal cells. *Hum Reprod*. 2005;20(12):3547–53.
39. Gilabert-Estelles J, Ramon LA, Espana F, Gilabert J, Vila V, Reganon E, et al. Expression of angiogenic factors in endometriosis: relationship to fibrinolytic and metalloproteinase systems. *Hum Reprod*. 2007;22(8):2120–7
40. Chmaj-Wierzchowska K, Kampioni M, Wilczak M, Sajdak S, Opala T. Novel markers in the diagnostics of endometriomas: Urocortin, ghrelin, and leptin or leukocytes, fibrinogen, and CA-125? *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2015;54(2):126–30.
41. Levi M, Keller TT, van Gorp E, ten Cate H. Infection and inflammation and the coagulation system. *Cardiovasc Res*. 2003;60(1):26–39.
42. Gustofson RL, Kim N, Liu S, Stratton P. Endometriosis and the appendix: a case series and comprehensive review of the literature. *Fertil Steril* 2006; 86:298.
43. Jenkins S, Olive DL, Haney AF. Endometriosis: pathogenetic implications of the anatomic distribution. *Obstet Gynecol* 1986; 67:335.
44. Audebert A, Petousis S, Margioulas-Siarkou C, et al. Anatomic distribution of endometriosis: A reappraisal based on series of 1101 patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 230:36.
45. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997; 67:817.
46. Ballard KD, Seaman HE, de Vries CS, Wright JT. Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study--Part 1. *BJOG* 2008; 115:1382.
47. Practice bulletin no. 114: management of endometriosis. *Obstet Gynecol* 2010; 116:223.
48. Porpora MG, Koninckx PR, Piazzze J, et al. Correlation between endometriosis and pelvic pain. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999; 6:429.
49. Rousset P, Gregory J, Rousset-Jablonski C, et al. MR diagnosis of diaphragmatic endometriosis. *Eur Radiol* 2016; 26:3968.
50. Eskenazi B, Warner M, Bonsignore L, et al. Validation study of nonsurgical diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 76:929.
51. Barcellos MB, Lasmar B, Lasmar R. Agreement between the preoperative findings and the operative diagnosis in patients with deep endometriosis. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 293:845.
52. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. *Fertil Steril* 2014; 101:927.
53. Hughes E, Brown J, Collins JJ, et al. Ovulation suppression for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; :CD000155.
54. Fedele L, Bianchi S, Zanonato G, et al. Is rectovaginal endometriosis a progressive disease? *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:1539.

55. Fedele L, Bianchi S, Montefusco S, et al. A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a continuous oral contraceptive pill in the treatment of bladder endometriosis. *Fertil Steril* 2008; 90:183.
56. Abrão MS, Petraglia F, Falcone T, et al. Deep endometriosis infiltrating the recto-sigmoid: critical factors to consider before management. *Hum Reprod Update* 2015; 21:329.
57. Evans, J. D. (1996). *Straightforward statistics for the behavioral sciences*. Pacific Grove, CA: Brooks/Cole Publishing
58. Matalliotakis I, Panidis D, Vlassis G, Neonaki M, Goumenou A, Koumantakis E. Unexpected increase of the CA 19-9 tumour marker in patients with endometriosis. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1998;19(5):498-500. PMID: 9863924.
59. Kurdoglu Z, Gursoy R, Kurdoglu M, Erdem M, Erdem O, Erdem A. Comparison of the clinical value of CA 19-9 versus CA 125 for the diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril*. 2009 Nov;92(5):1761-3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.05.022. Epub 2009 Jul 23. PMID: 19631319.
60. Harada T, Kubota T, Aso T. Usefulness of CA19-9 versus CA125 for the diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril*. 2002 Oct;78(4):733-9. doi: 10.1016/s0015-0282(02)03328-9. PMID: 12372448.
61. Watanabe J, Johboh T, Hata H, Kuramoto H. [Clinical significance of CA19-9 for endometriosis]. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*. 1990 Feb;42(2):155-61. Japanese. PMID: 2313144.
62. Xavier P, Beires J, Belo L, Rebelo I, Martinez-de-Oliveira J, Lunet N, Barros H. Are we employing the most effective CA 125 and CA 19-9 cut-off values to detect endometriosis? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005 Dec 1;123(2):254-5. doi: 10.1016/j.ejogrb.2005.04.003. PMID: 15893865.
63. Li PC, Yang YC, Wang JH, Lin SZ, Ding DC. Endometriosis Is Associated with an Increased Risk of Coronary Artery Disease in Asian Women. *J Clin Med*. 2021 Sep 15;10(18):4173. doi: 10.3390/jcm10184173. PMID: 34575282; PMCID: PMC8472678.
64. Gajbhiye R, Bendigeri T, Ghuge A, Bhusane K, Begum S, Warty N, Sawant R, Padte K, Humane A, Dasmahapatra P, Chauhan A, Khan S. Panel of Autoimmune Markers for Noninvasive Diagnosis of Minimal-Mild Endometriosis. *Reprod Sci*. 2017 Mar;24(3):413-420. doi: 10.1177/1933719116657190. Epub 2016 Sep 27. PMID: 27485360.
65. McLeod BS, Retzliff MG. Epidemiology of endometriosis: an assessment of risk factors. *Clin Obstet Gynecol*. 2010 Jun;53(2):389-96. doi: 10.1097/GRF.0b013e3181db7bde. PMID: 20436315.
66. Ferrero S, Anserini P, Remorgida V, Ragni N. Body mass index in endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005 Jul 1;121(1):94-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2004.11.019. PMID: 15950360.
67. Oh YK, Ha YR, Yi KW, Park HT, Shin JH, Kim T, Hur JY. Increased expression of resistin in ectopic endometrial tissue of women with endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 2017 Nov;78(5). doi: 10.1111/aji.12726. Epub 2017 Jul 6. PMID: 28681517.
68. Martínez-Zamora MA, Mattioli L, Parera J, Abad E, Coloma JL, van Babel B, Galceran MT, Balasch J, Carmona F. Increased levels of dioxin-like substances in adipose tissue in patients with deep infiltrating endometriosis. *Hum Reprod*. 2015 May;30(5):1059-68. doi: 10.1093/humrep/dev026. Epub 2015 Mar 4. PMID: 25743783.



