



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**ENDOMETRİOZİS HASTALARINDA SERUM VE
PERİTONEAL SIVI MASP-3, ADİPSİN, PROPERDİN VE
KOMPLEMAN FAKTÖR H DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Merve Didem EŞKİN TANRIVERDİ

UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**ENDOMETRİOZİS HASTALARINDA SERUM VE
PERİTONEAL SIVI MASP-3, ADİPSİN, PROPERDİN VE
KOMPLEMAN FAKTÖR H DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Merve Didem EŞKİN TANRIVERDİ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Özlem MORALOĞLU TEKİN

ANKARA/2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi tamamladığım Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi'nde bizlere hem iyi bir eğitim hem de iyi bir çalışma ortamı sağlayan; gerek tezimin başlangıcı ile ilgili süreçlerde gerekse tez yazım süreci ve asistanlığım boyunca her konuda beni destekleyen, bilgisine çok güvendiğim, hiçbir türlü fedakarlığı benden esirgemeyen değerli başhekimimiz ve aynı zamanda tez hocam olan sayın Prof. Dr. Özlem MORALOĞLU TEKİN'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleriyle de hem hekim hem insani açıdan örnek aldığım, yanlarında kendimi geliştirme fırsatı bulduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş oldukları hoşgörü ve sabırdan dolayı tüm değerli hocalarıma,

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve desteğini esirgemeyen, tezimin hazırlık sürecinde büyük emeği geçen, tüm değerli hocalarıma ve asistan doktor arkadaşlarıma,

Birlikte yorularak ancak güler yüzlü ortamda çalıştığımız ameliyathane ekibimize, klinik ve poliklinik hemşirelerimize, tüm sağlık personelimiz ile sekreterlerimize,

İlkokuldan üniversiteye öğreten, anlayan, yeni ufuklar gösteren öğretmenlerime ve hocalarıma,

Bugünlere ulaşmamda sayısız emeği ve fedakarlığı olan, her zaman yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen, iyi niyetli ve hoşgörü sahibi olan, hayatımın her alanında desteğini her daim hissettiğim canım annem Yeter Eşkin'e, babam Kürşat Eşkin'e ve abim Salur Eşkin'e,

Hayatıma girdiği günden bugüne samimi ve derin sevgisini hissettiğim, sabır, saygı ve hoşgörüsüyle yanımda olan, güçlü karakteri ve etik değerleriyle hem insani hem mesleki açıdan örnek aldığım, hayat arkadaşım, çok değerli eşim ve meslektaşım Burak Tanrıverdi'ye,

Henüz küçücük olmasına karşın beni sabırla bekleyen, buluştuğumuz an her şeyden soyutlandığım ve sonsuz sevgisiyle sarmalandığımı hissettiğim, yaşı küçük ama aklı ve yüreği kocaman olan biricik kızım Umay Gökçe Tanrıverdi'ye,

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Merve Didem Eşkin Tanrıverdi



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	vii
TABLolar LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ	xii
ÖZET	xiii
ABSTRACT.....	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. ENDOMETRİOZİS TARİHÇESİ	4
2.2. ENDOMETRİOZİS VE ENDOMETRİOMA TANIMI.....	6
2.3. PREVALANS VE EPİDEMİYOLOJİK FAKTÖRLER	6
2.4. HİSTOPATOLOJİ	8
2.5. PATOFİZYOLOJİ	9
2.5.1. Retrograd Menstrüasyon ve İmplantasyon Teorisi	9
2.5.2. Çölemik Metaplazi Teorisi.....	11
2.5.3. Vasküler ve Lenfatik Yayılım Teorisi.....	11
2.5.4. Direkt İnvazyon Teorisi	12
2.5.5. Endometriotik Hastalık Teorisi	12
2.5.6. İndüksiyon Teorisi	13
2.5.7. Embriyonik Kalıntı Teorisi	13
2.6. ETİYOLOJİ	13
2.6.1. Genetik ve Ailesel Yatkınlık.....	13
2.6.2. İmmunoloji.....	14
2.6.3. Anatomik Obstrüksiyonlar	15
2.6.4. Toksinler	15
2.6.5. Hormonal Etki.....	15
2.7. ENDOMETRİOZİS VE İMMÜN SİSTEM İLİŞKİSİ	15
2.7.1. HücreSEL İmmün Sistemin Rolü	16
2.7.1.1. Nötrofiller	16

2.7.1.2.	Makrofaj ve Mast Hücreleri.....	16
2.7.1.3.	Natural Killer Hücreler	17
2.7.1.4.	Başlıca Sitokin ve Büyüme Faktörleri	18
2.7.2.	Humoral İmmün Sistemin Rolü	20
2.7.2.1.	Kompleman Sistemi.....	20
2.8.	ENDOMETRİOZİS VE MOLEKÜLER MEKANİZMALAR	23
2.9.	ENDOMETRİOZİS SEMPTOMLARI VE BULGULARI	24
2.9.1.	Ağrı	25
2.9.1.1.	Dismenore	25
2.9.1.2.	Disparoni.....	26
2.9.1.3.	Dizüri	26
2.9.1.4.	Diskezi	26
2.9.1.5.	Kronik pelvik ağrı	26
2.9.2.	İnfertilite.....	26
2.9.2.1.	Distorsiyone pelvik anatomi	27
2.9.2.2.	Bozulmuş peritoneal fonksiyon	27
2.9.2.3.	Bozulmuş implantasyon.....	27
2.9.2.4.	Azalmış oosit sayısı ve embriyo kalitesi.....	28
2.9.3.	Perinatal Sonuçlar	28
2.10.	TANI VE FİZİK MUAYENE.....	29
2.10.1.	Fizik Muayene	29
2.10.2.	Laboratuvar Testleri.....	30
2.10.2.1.	Kanser antijen 125	30
2.10.2.2.	Kanser antijen 19-9	31
2.10.2.3.	Human epididimal sekretuar protein 4.....	31
2.10.2.4.	İnflamatuar ve immünolojik belirteçler	31
2.10.2.5.	Sistemik inflamatuvar yanıt	32
2.10.2.6.	Antimüllerian hormon.....	33
2.10.2.7.	C-Reaktif Protein	33
2.10.2.8.	Folikül Stimüle Edici Hormon ve Lüteinize Edici Hormon	33
2.10.2.9.	Prolaktin.....	34

2.10.2.10. Tiroid Stimulan Hormon	35
2.10.2.11. Östradiol	35
2.10.2.12. Progesteron	36
2.10.2.13. Tam Kan Parametreleri	37
2.10.2.14. Lipid Profili	38
2.10.3. Görüntüleme Yöntemleri	39
2.10.3.1. Ultrasonografi.....	39
2.10.3.2. Bilgisayarlı Tomografi	42
2.10.3.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme	42
2.10.3.4. İmmüno sintigrafi ve Pozitron Emisyon Tomografi Görüntüleme	43
2.10.4. Histopatolojik Tanı	43
2.10.5. Terapötik Denemeler ve Cerrahi Tanı	44
2.10.5.1. Transvaginal Hidrolaparoskopi	45
2.10.5.2. Pelvisin Laparoskopik Görüntülenmesi	46
2.11. SINIFLANDIRMA	49
2.12. TEDAVİ.....	54
2.12.1. Bekleme Tedavisi.....	55
2.12.2. Medikal Tedavi	55
2.12.2.1. Nonsteroid Anti İnflamatuar İlaçlar	56
2.12.2.2. Kombine Oral Kontraseptifler.....	56
2.12.2.3. Progestinler.....	56
2.12.2.4. Selektif Progesteron Reseptör Modülatörleri	58
2.12.2.5. Androjenik Ajanlar.....	58
2.12.2.6. Gonadotropin Serbestleştirici Hormon Analogları.....	59
2.12.2.7. Aromataz İnhibitörleri	59
2.12.3. Cerrahi Tedavi.....	59
2.12.3.1. Ablatif Tedavi.....	60
2.12.3.2. İnfertiliteye Yönelik Cerrahi Tedavi	60
2.12.3.3. Ağrıya Yönelik Cerrahi Tedavi.....	61
2.13. MASP-3, PROPERDİN, ADİPSİN VE KOMPLEMAN FAKTÖR H.....	62
3. MATERYAL VE METHOD	66

4. BULGULAR	72
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	86
6. ÖZGEÇMİŞ.....	116
7. EKLER	117
EK 1. “Ankara Şehir Hastanesi Etik Kurulu” ONAYI	117
EK 2. “Ankara Şehir Hastanesi Akademik Kurulu” ONAYI.....	121
EK 3. “Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu” ONAYI	122



KISALTMALAR

17β-HSD	: 17 beta-hidroksisteroid dehidrogenaz
AMH	: Anti-Müllerian Hormon
ARID1A	: AT'den zengin etkileşim alanı 1A
ASRM	: Amerikan Üreme Tıbbı Derneği
AUC	: Area Under Curve- Eğri Altındaki Alan
BCL6	: B hücreli KLL/lenfoma 6
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BTL	: Bilateral tüp ligasyonu
C1-INH	: C1 inhibitör
C3aR	: C3a reseptör
C4BP	: C4b bağlayıcı protein
C5aR1	: C5a reseptör 1
C5aR2	: C5a reseptör 2
CA 19-9	: Kanser antijen 19-9
CA125	: Kanser antijen 125
CCP	: Kompleman kontrol proteini
CIN	: Servikal intraepitelyal neoplazi
COUPTFII	: Tavuk ovalbumin upstream promotör-transkripsiyon faktörü II
COX-2	: Siklooksijenaz-2
CR1/CD35	: Kompleman reseptör 1
CRP	: C-Reaktif protein
DAF/CD55	: Çürümeyi hızlandıran faktör
DES	: Dietilstilbestrol
DNG	: Dienogest
E2	: Östradiol
EFİ	: Endometriozis Fertilite İndeksi
ELR	: Eozinofil/lenfosit oranı
ERK	: Hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz
ESH	: Endometrial stromal hücrelerin
ESR1	: Östrojen reseptörü 1

FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
FHL-1	: Faktör H benzeri protein 1
FHR	: Faktör H ile ilgili proteinler
FKBP52	: FK506 bağlayıcı protein prolil izomeras 4
FOXO1	: Forhead kutusu O1
FSH	: Folikül Stimüle Edici Hormon
GATA2	: GATA bağlayıcı protein 2
GDM	: Gestasyonel diyabetes mellitus
GnRH	: Gonadotropin serbestleştirici hormon
HAND2	: Eksprese edilen kalp ve nöral krest türevleri 2
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HE 4	: Human epididimal sekretuar protein 4
HGB	: Hemoglobin
HOXA10	: Homeobox protein-A10
ICAM-1	: Hücre içi adhezyon molekülü-1
IFN-γ	: İnterferon-γ
IgG	: İmmünoglobulin G
IHH	: Hint kirpi
IL-1	: İnterlökin-1
IL-10	: İnterlökin 10
IL-15	: İnterlökin 15
IL-17	: İnterlökin-17
IL-1b	: İnterlökin-1b
IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterlökin-8
IV	: İntravenöz
KFD	: Adipsin/Kompleman faktör D
KFH	: Kompleman Faktör H
KFP	: Properdin/ Kompleman faktör P
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LH	: Lüteinize Edici Hormon
LNG RİA	: Levonorgestrel Salınlımlı Rahim İçi Araç

LUNA	: Laparoskopik uterosakral sinir ablasyonu
MAK	: Membran Atak Kompleks
MAPK	: Mitojenle aktive olan protein kinaz
MASP	: Mannoza bağlayan lektin ilişkili serin proteaz
MASP-3	: Mannoza bağlayan lektin ilişkili serin proteaz-3
MBL	: Mannoza bağlayan lektin
MCP/CD46	: Membran kofaktör protein
MCP-1	: Monosit kemoatraktan protein 1
MCV	: Ortalama hücresel hacim
MHC	: Major doku uygunluk kompleksi
MICA	: MHC sınıf I ilişkili protein A
MICB	: MHC sınıf I ilişkili protein B
MIF	: Müllerian inhibitör faktör
MIH	: Müllerian inhibitör hormon
MLR	: Monosit/lenfosit oranı
MPA	: Medroksiprogesteron asetat
MPV	: Ortalama trombosit hacmi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
mRNA	: mesajcı ribonükleik asit
NK	: Natural killer
NLR	: Nötrofil/lenfosit oranı
non-HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein grubunda olmayan lipoprotein
NSAİİ	: Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar
P4	: Progesteron
PET	: Pozitron emisyon tomografi
PGE2	: Prostaglandin E2
PGR	: Progesteron reseptörü
PKOS	: Polikistik over sendromu
PLR	: Platelet/lenfosit oranı
PLT	: Platelet- trombosit
PRL	: Prolaktin
PRMs	: Patern tanıma molekülleri

PSN	: Presakral nörektomi
rASRM	: revize American Society for Reproductive Medicine
RBC	: Kırmızı kan hücreleri
RDW	: Kırmızı hücre dağılım genişliği
ROC	: Receiver Operating Characteristics- Alıcı Çalışma Özellikleri
ROS	: Reaktif Oksijen Molekülleri
SII	: Sistemik inflamatuvar yanıt indeksi
SIRI	: Sistemik inflamatuvar yanıt indeksi
SIRT1	: Sirtuin 1
SOX17	: Cinsiyet belirleme bölgesi Y kutusu 17
SPRM	: Selektif progesteron reseptör modülatörü
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences- Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi
T1DM	: Tip 1 diyabetes mellitus
TGF-β	: Transform edici büyüme faktörü beta
TGF-β1	: Transform edici büyüme faktörü- beta 1
TH	: T Helper
TNF-α	: Tümör nekroz faktör alfa
Treg	: Düzenleyici T hücreler
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
USG	: Ultrasonografi
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein
WBC	: Beyaz kan hücreleri
WNT4	: Wnt aile üyesi 4
β-HCG	: İnsan koryonik gonadotropin beta

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Endometriozis semptomları.....	25
Tablo 2.	rASRM sınıflandırması.	50
Tablo 3.	Endometriozis Fertilite İndeksi.	52
Tablo 4.	Enzian sınıflandırması.	54
Tablo 5.	Kontrol ve endometriozis gruplarının demografik verilerinin karşılaştırılması	73
Tablo 6.	Kontrol ve endometriozis gruplarının klinik verilerinin karşılaştırılması	74
Tablo 7.	Endometriozis grubunun özellikleri	80
Tablo 8.	Endometriozis bulunan hastaları bulunmayanlardan ayırmada serum adipsin düzeyinin tanı koyabilme yeteneği	81
Tablo 9.	Endometriozis bulunan hastaları bulunmayanlardan ayırmada serum KFH düzeyinin tanı koyabilme yeteneği	82
Tablo 10.	Endometriozis bulunan hastaları bulunmayanlardan ayırmada serum PRL düzeyinin tanı koyabilme yeteneği.....	83
Tablo 11.	Endometriozis bulunan hastaları bulunmayanlardan ayırmada serum CA125 düzeyinin tanı koyabilme yeteneği	84
Tablo 12.	Endometriozis bulunan hastaları bulunmayanlardan ayırmada serum MCV düzeyinin tanı koyabilme yeteneği.....	85

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Endometriotik peritoneal nodül histolojisi.....	8
Şekil 2.	Douglas boşluğundaki ektopik endometriumun mikroskopik görüntüsü.....	9
Şekil 3.	Endometrioziste multifaktöryel etiyojisi.....	14
Şekil 4.	Ovaryan endometriozisin foliküler etkileri.....	28
Şekil 5.	Endometrioziste progesteronun ve östradiolün bilinen rollerini gösteren sistematik diyagram.....	37
Şekil 6.	Endometriomaların ultrasonografik görünümü.....	40
Şekil 7.	Üreteral endometriozis MRG görünümü.....	46
Şekil 8.	Endometrioma ‘‘Çikolata Kisti’’ laparoskopik görünümü.....	48
Şekil 9.	Superfisiyal peritoneal endometriozis.....	48
Şekil 10.	Derin infiltratif endometriozis ve adezyonlar.....	48
Şekil 11.	Kompleman sistemine genel bir bakış.....	65
Şekil 12.	Kontrol ve endometriozis gruplarında serum MASP-3 düzeyi.....	75
Şekil 13.	Endometriozis grubunda serum MASP-3 düzeyi ile peritoneal sıvı MASP-3 düzeyi arasındaki korelasyon.....	75
Şekil 14.	Kontrol ve endometriozis gruplarında serum adipsin düzeyi.....	76
Şekil 15.	Endometriozis grubunda serum adipsin düzeyi ile peritoneal sıvı adipsin düzeyi arasındaki korelasyon.....	76
Şekil 16.	Kontrol ve endometriozis gruplarında serum properdin düzeyi.....	77
Şekil 17.	Endometriozis grubunda serum properdin düzeyi ile peritoneal sıvı properdin düzeyi arasındaki korelasyon.....	77
Şekil 18.	Kontrol ve endometriozis gruplarında serum KFH düzeyi.....	78
Şekil 19.	Endometriozis grubunda serum KFH düzeyi ile peritoneal sıvı KFH düzeyi arasındaki korelasyon.....	78
Şekil 20.	Serum adipsin düzeyine ait ROC eğrisi.....	81
Şekil 21.	Serum KFH düzeyine ait ROC eğrisi.....	82
Şekil 22.	Serum PRL düzeyine ait ROC eğrisi.....	83
Şekil 23.	Serum CA125 düzeyine ait ROC eğrisi.....	84
Şekil 24.	Serum MCV düzeyine ait ROC eğrisi.....	85

ÖZET

Endometriozis hastalarında serum ve peritoneal sıvı MASP-3, Adipsin, Properdin ve Kompleman Faktör H düzeylerinin değerlendirilmesi

Amaç: Çalışmamızda endometriozis hastalarında serum ve peritoneal sıvıda mannoz bağlayan lektin ilişkili serin proteaz-3 (MASP-3), adipsin (kompleman faktör D-KFD), properdin (kompleman faktör P-KFP) ve kompleman faktör H (KFH) düzeylerini değerlendirerek, alternatif kompleman yolağının bu önemli düzenleyicilerinin hastalığın etiyopatogenezindeki olası rolünü ve/veya tanısında önemli birer belirteç olabilme potansiyellerini ortaya koymayı, böylelikle non-invaziv yöntemler kullanarak daha düşük maliyetli ve daha kısa zamanda elde edilebilen sonuçlarla erken tanı koyarak erken tedavi şansı elde edebilmeyi amaçlamaktayız.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız için hastanemiz Kadın Hastalıkları Ve Doğum Kliniği - Jinekoloji ve İnfertilite Klinikleri'ne 30 Haziran 2022-31 Ekim 2022 tarihleri arasında pelvik ağrı, infertilite, dispareni gibi şikayetleri nedeniyle başvurmuş 18-44 yaş arası reproduktif çağda olan, ultrasonografi ve/veya manyetik rezonans görüntüleme ile endometriozis tanısı almış olan, bu hastalık için daha önce cerrahi ve/veya medikal tedavi almamış olan, ek jinekolojik hastalığı olmayan, kliniğimize başvuru sonucunda cerrahi tedavi planlanarak revize American Society for Reproductive Medicine (rASRM) sınıflamasına göre evrelemesi yapılan ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan 32 adet endometriozis hastası dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak ise kliniğimize başvuran aynı yaş grubunda, başka jinekolojik ve/veya sistemik hastalığı olmayan sağlıklı, çalışmamıza katılmaya gönüllü olan 26 adet kadın dahil edilmiştir. Her iki grubun demografik-klinik özellikleri, serum tam kan sayımı, rutin biyokimyasal analizleri, bazal hormon profilleri (Folikül stimüle edici hormon (FSH), lüteinize edici hormon (LH), tiroid stimulan hormon (TSH), östradiol (E2), progesteron, prolaktin (PRL), anti-müllerian hormon (AMH)), C-reaktif protein (CRP), lipid profili (yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserit, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL)), kanser antijen 125 (CA125) düzeyleri ile kontrol grubunda serum; endometriozis grubunda serum ve

peritoneal sıvı MASP-3, adipsin, properdin, KFH sonuçları, duyarlılıkları ve özgüllükleri analiz edilmiştir.

Bulgular: Yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), sigara ve alkol kullanımı açısından birbirine benzer olan iki grupta (tüm değerler için; $p>0,05$); endometriozis grubunda serum adipsin ve KFH düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek iken (sırasıyla, $p=0,027$ ve $p=0,04$); serum MASP-3 ve properdin düzeyleri iki grup arasında benzerdi (sırasıyla, $p=0,381$ ve $p=0,524$). Ayrıca serum PRL, CA125 ve ortalama hücresel hacim (MCV) açısından kontrol grubu ve endometriozis grubu arasında anlamlı fark bulundu (sırasıyla; $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,033$). Endometriozis grubunda serum ve peritoneal sıvı MASP-3, adipsin, properdin ve KFH düzeyleri arasında korelasyon olmadığı saptandı (sırasıyla $r=-0,07863$, $p=0,6796$; $r=-0,1627$, $p=0,3736$; $r=-0,06368$, $p=0,7897$; $r=0,07337$, $p=0,7$). Bunların yanı sıra serum adipsin düzeyi ile serum MASP-3, serum KFH, serum properdin, serum PRL ve serum CA125 arasında istatistiksel anlamlı düzeyde pozitif korele iken (sırasıyla; $r=0,449$, $p=0,001$, $r=0,705$, $p<0,001$, $r=0,481$, $p=0,001$, $r=0,267$, $p=0,049$, $r=0,320$, $p=0,015$); yaş ile negatif korele idi ($r=-0,265$, $p=0,047$). Serum KFH düzeyi ile serum MASP-3, serum properdin ve serum nötrofil sayısı arasında pozitif korelasyon varken (sırasıyla; $r=0,402$, $p=0,004$, $r=0,433$, $p=0,003$, $r=0,285$, $p=0,045$); VKİ ile negatif korelasyon saptandı ($r=-0,317$, $p=0,025$). Ayrıca peritoneal sıvı adipsin düzeyi ile peritoneal sıvı KFH düzeyi arasında da istatistiksel anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptandı ($r=0,593$, $p<0,001$). Serum PRL ile serum E2, CA125 ve menstrüasyon süresi pozitif koreleyken (sırasıyla $r=0,284$, $p=0,036$, $r=0,310$, $p=0,02$, $r=0,501$, $p=0,008$); serum CRP negatif korele idi ($r=-0,362$, $p=0,006$). Endometriozis ve kontrol gruplarının kendi içinde sekretuar ve proliferatif faz alt grupları arasında serum adipsin, KFH, PRL ve CA125 düzeylerinde istatistiksel anlamlı düzeyde fark saptanmadı. Endometrioziste serum adipsin için eşik değer 16,6 ng/mL, duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla %59 ve %60 iken; serum KFH eşik değer 159,6 ng/mL için ise %60 ve %60 olarak tespit edildi (sırasıyla; $p=0,009$, $p=0,016$).

Sonuç: Çalışmamızda endometriozisli hastaların serum adipsin ve KFH düzeyleri kontrole kıyasla anlamlı düzeyde yüksek saptandı; bu durum hastalığın

etiopatogenezinde ve/veya tanısında serum adipsin ve KFH düzeylerinin önemli bir rolü olabileceğini göstermektedir. Endometriozis hastalığının daha iyi anlaşılabilmesi, tanı ve tedavide yeni seçeneklerin ortaya çıkarılabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Endometrioma, endometriozis, MASP-3, adipsin, properdin, kompleman faktör H, kompleman.



ABSTRACT

Evaluation of serum and peritoneal fluid MASP-3, Adipsin, Properdin, and Complement Factor H levels in endometriosis patients

Aim: In our study, by evaluating the levels of mannose-binding lectin-associated serine protease-3 (MASP-3), adipsin (complement factor D-CFD), properdin (complement factor P-CFP) and complement factor H (CFH) in serum and peritoneal fluid of endometriosis patients, we aimed to reveal the possible role of these important regulators of the alternative complement pathway in the etiopathogenesis of the disease and/or their potential to be an important marker in the diagnosis of the disease, thus using non-invasive methods. We aim to get the chance of early treatment by making an early diagnosis with low cost and results that can be obtained in a shorter time.

Materials (Patients) and Methods: For our study, those who applied to the gynecology and infertility clinics of our hospital between 30 June 2022 and 31 October 2022 with complaints such as pelvic pain, infertility, and dyspareunia, were of reproductive age, between the ages of 18-44, and were diagnosed with endometriosis by ultrasonography and/or magnetic resonance imaging, 32 patients who did not receive surgical and/or medical treatment for this disease before, did not have any additional gynecological disease, were staging according to the revised American Society for Reproductive Medicine (rASRM) classification after applying to our clinic, and who volunteered to participate in the study were included. As the control group, 26 healthy women of the same age range who applied to our clinic, who did not have any other gynecological and/or systemic diseases, and who volunteered to participate in our study were included. Demographic-clinical characteristics of both groups, serum complete blood count, routine biochemical analysis, basal hormone profiles (follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), thyroid stimulating hormone (TSH), estradiol (E2), progesterone, prolactin (PRL), anti-mullerian hormone (AMH)), C-reactive protein (CRP), lipid profile (high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), triglyceride, very low-density lipoprotein (VLDL), cancer antigen 125 (CA125) levels were analyzed. Moreover, serum in the

control group; results, sensitivities, and specificities of serum and peritoneal fluid MASP-3, adipsin, properdin, and CFH in the endometriosis group were analyzed.

Results: In two groups similar to each other in terms of age, height, weight, body mass index (BMI), smoking, and alcohol use ($p>0.05$, for all values); while serum adipsin and CFH levels in the endometriosis group were significantly higher than in the control group ($p=0.027$ and $p=0.04$, respectively); serum MASP-3 and properdin levels were similar between the two groups ($p=0.381$ and $p=0.524$, respectively). In addition, a significant difference was found between the control group and the endometriosis group in serum PRL, CA125, and mean corpuscular volume (MCV) ($p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.033$, respectively). There was no correlation between serum and peritoneal fluid MASP-3, adipsin, properdin, and CFH levels in the endometriosis group ($r=-0.07863$, $p=0.6796$; $r=-0.1627$, $p=0.3736$; $r=-0.06368$, $p=0.7897$; $r=0.07337$, $p=0.7$, respectively). In addition, there was a statistically significant positive correlation between serum adipsin level and the level of serum MASP-3, serum CFH, serum properdin, serum PRL, and serum CA125 ($r=0.449$, $p=0.001$; $r=0.705$, $p<0.001$; $r=0.481$, $p=0.001$; $r=0.267$, $p=0.049$; $r=0.320$, $p=0.015$, respectively); It was negatively correlated with age ($r=-0.265$, $p=0.047$). While there was a positive correlation between serum CFH level and serum MASP-3, serum properdin, and serum neutrophil count ($r=0.402$, $p=0.004$; $r=0.433$, $p=0.003$; $r=0.285$, $p=0.045$, respectively); a negative correlation was found with BMI ($r=-0.317$, $p=0.025$). In addition, a statistically significant positive correlation was found between peritoneal fluid adipsin level and peritoneal fluid CFH level ($r=0.593$, $p<0.001$). While serum PRL and serum E2, CA125 and duration of menstruation were positively correlated ($r=0.284$, $p=0.036$, $r=0.310$, $p=0.02$, $r=0.501$, $p=0.008$, respectively); serum CRP was negatively correlated ($r=-0.362$, $p=0.006$). There was no statistically significant difference in serum adipsin, CFH, PRL, and CA125 levels between the secretory and proliferative phase subgroups within the endometriosis and control groups. While the threshold value for serum adipsin in endometriosis was 16.6 ng/mL, sensitivity and specificity values were 59% and 60%, respectively; the threshold value for serum CFH in endometriosis was 159.6 ng/mL, sensitivity and specificity values were 60% and 60%, respectively. ($p=0.009$, $p=0.016$, respectively).

Conclusion: In our study, serum adipsin and CFH levels of patients with endometriosis were found to be significantly higher than controls; this indicates that serum adipsin and CFH levels may have an important role in the etiopathogenesis and/or diagnosis of the disease. Further studies are needed for a better understanding of endometriosis disease and to reveal new options for diagnosis and treatment.

Keywords: Endometrioma, endometriosis, MASP-3, adipsin, properdin, complement factor H, complement.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endometrium, menstrual siklus boyunca büyüme ve dökülme gibi aşamalardan geçerek değişkenlik gösteren uterusun en iç tabakasıdır. Endometriozis ise endometrial gland ve stroma gibi histolojik yapıların uterin kavite dışındaki anatomik yapılarda ve organlarda bulunması ve gelişmesi ile karakterize uzun süreli östrojen maruziyetine dayalı kronik jinekolojik bir hastalıktır. Endometriozis, kadınlarda % 6-10 sıklıkta görülmektedir [1]. Hastalığın esas klinik yansımaları kronik pelvik ağrı ve bozulmuş fertilitedir [2]. Bunların yanı sıra dismenore, dispareni ve defekasyon sırasında ağrı gibi sorunlara da yol açabilir. Hekime fertilitate sorunları nedeniyle başvuran kadınların %21-47'sinde endometriozis görülürken, kronik pelvik ağrı ile hastaneye başvuru yapan kadınların %71-87'sinde endometriozis olduğu tespit edilmiştir [3]. Ayrıca endometriozis asemptomatik de olabilir, elektif bilateral tüp ligasyonu (BTL) operasyonu uygulanan hastaların %11'inde insidental olarak endometriozis saptanmıştır [4].

Endometrial doku genellikle overlerde bulunur ve “çikolata kisti” şeklinde gözüktür [5]. Bu formasyona “Endometrioma” denilir. Endometriozisi olan kadınlarda endometrioma görülme sıklığı %17-44 oranında değişmektedir [6]. Bunun yanı sıra endometriozis lezyonlarının lokalizasyonu çeşitlilik gösterebilir; hastalığın yerleşim yerleri görülme sıklığına göre overler, posterior broad ligament, anterior cul-de-sac, posterior cul-de-sac ve uterosakral ligament olmak üzere sıralanabilir [7]. Endometriotik nodüller aynı zamanda fallop tüplerinde, bağırsaklar ile üreter, mesane ve üretra gibi üriner sistem elemanlarında da bulunabilir. Endometriozis yalnızca pelviste bulunan bir hastalık değildir, aynı zamanda nadir de olsa plevra, perikard ve merkezi sinir sistemi gibi pelvis dışı yapıları da etkileyebilir [5, 8].

Doğurgan çağıdaki kadınları etkileyen bu jinekolojik hastalığın karmaşık bir altyapısı vardır. Endometriozis patogenezini açıklamak için ortaya atılan esas teoriler; “Sampson Hipotezi”, “Çölomik Metaplastik Teori”, “Kök Hücre Teorisi”, “Müllerian Kalıntı Teorisi” ile “Vasküler ve Lenfatik Metastaz Teorisi” olarak sıralanabilir [5]. Ancak endometriozisin etiyopatogenezi halen tam olarak anlaşılamamıştır. Teknolojide kaydedilen gelişmeler sayesinde, ultrasonografi (USG) ve magnetik

rezonans görüntüleme (MRG) yöntemleri endometriozis tanısında invaziv girişim olan laparoskopiye duyulan ihtiyacı azaltsa da [9]; endometriozisin kesin tanısı laparoskopi ile konulur. Ancak hem hastalığın gelişmesinde rol alabilen hem de klinik tanısında kullanılabilecek daha yeni ve invaziv olmayan yöntemlere ve biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır [10].

Endometriozisin gelişmesinde farklı fizyolojik yolların rol aldığı bilinmekle birlikte, fizyopatolojide immun yanıt mekanizmasının rolü son derece önemli bir yere sahiptir [10]. Kompleman yolağının bazı bileşenlerinin (kompleman C3a, C3c, C4, C5b-9 gibi) peritoneal sıvının yanı sıra serum düzeylerinin de endometriozisli kadınlarda normale göre farklı seviyelerde olduğu bildirilmiştir [11-13]. Bu nedenle kompleman sistem proteinleri ve kompleman sistem ilişkili immün yanıt değişikliklerinin, hastalığın patogenezinde etkili olduğu düşünülmektedir [10].

Kompleman aktivasyonu klasik yol, lektin bağlı yol ve alternatif yol olmak üzere üç farklı yolla başlatılabilir. Alternatif kompleman yolağının aktivasyonu tiyoester-hidrolize C3 [C3(H₂O)] ile spontan olarak veya serin proteaz özellikteki Faktör B ve Adipsin (Kompleman faktör D-KFD) ile Properdin'in (Kompleman faktör P-KFP) yüzey etkileşimleriyle "C3-konvertazı" (C3bBb) oluşturması yoluyla gerçekleşir. Adipsin, alternatif kompleman yolağın aktivasyonundaki hız kısıtlayıcı basamağı katalizler. Membran atak kompleksi (MAK) (C5b-9) ile anafilatoksinler (C3a ve C5a) de dahil olmak üzere birçok sinyal molekülünün oluşumunda rol alır [14, 15]. Properdin, alternatif yolaktaki C3- ve C5-konvertazları stabilize ederek serum yarılanma ömrünü uzatır ve kompleman aktivitesinde pozitif regülatör olarak rol alır. Yakın dönemde, mannoz bağlayan lektin ilişkili serin proteaz -3'ün (MASP -3) pro-faktör D'yi faktör D'ye dönüştürerek lektin bağlı yolak ile alternatif yolak arasında bağlantı kurduğu gösterilmiştir [16].

Kompleman sistem regülasyonu, aktivasyon yollarına paralel olarak etki gösteren, membrana bağlı veya çözünür halde bulunabilen kompleman inhibitörleri aracılığıyla gerçekleşir. Faktör I ve Faktör H, C3- ve C5-konvertazlar üzerinden etki gösterir [16]. Faktör H, (C3b'den veya C3(H₂O)'dan Bb'leri ayrıştırarak) konvertazların bozunmasına neden olarak aktivitesini engeller. Ayrıca Faktör I aracılı inhibisyonda kofaktör olarak rol alır [17].

Alternatif kompleman yolağı regölasyonunda adipsin ve onu oluşturan MASP-3 ile properdinin aktive edici rolü yanında KFH'nin baskılayıcı etkisi de önemlidir. Bildiğimiz kadarıyla bu moleküllerin endometriozisli hastaların serum ve peritoneal sıvı örneklerindeki düzeyini araştıran bir literatür bulunmamaktadır ve çalışmamız bu alanda ilk araştırmadır. Planladığımız bu çalışmada endometriozis hastalarında serum ve peritoneal sıvıda MASP-3, adipsin, properdin ve KFH düzeylerini değerlendirerek, alternatif kompleman yolağının bu önemli düzenleyicilerinin hastalığın etiyopatogenezindeki olası rolünü ve/veya tanısında önemli birer belirteç olabilme potansiyellerini ortaya koymayı amaçlamaktayız.



2. GENEL BİLGİLER

Endometriozis, sık görülebilen bir hastalıktır, ayrıca infertilite ile pelvik ağrının da önemli bir nedenidir [18]. Endometriozis adneksiyal kitle, kronik pelvik ağrı ve infertilite ile karakterize olan benign bir hastalıktır [19] Hastalığın kliniğinin böylesine değişken yelpazede olması hem hekim hem de hasta açısından tanı ve tedavide gecikmelere yol açabilmektedir. Hastanın klinik bulgularının başlangıcı ile tanı koyulması arasında geçen zaman 7-8 yıla kadar uzayabilmektedir [20].

Endometriozis, kronik inflamatuvar bir hastalıktır ve hastaların yaşam kalitesini oldukça düşürebildiği bilinmektedir. Endometriozis etiyolojisinin multifaktöryel olması ve prevalansının yüksek olması diğer kronik inflamatuvar hastalıklara benzerken, östrojen bağımlı olması diğer kronik inflamatuvar hastalıklardan ayrılmaktadır [21].

2.1. ENDOMETRİOZİS TARİHÇESİ

Endometriozis ilk olarak Daniel Shroen tarafından 1690 yılında “Disputatio Inauguralis Medica de Ulceribus Ulceri” adlı çalışmasında tanımlanmıştır. Hastalığın semptomları ise ilk olarak Arthur Duff tarafından 1769 yılında tanımlanmıştır [22].

Endometriozis patogenezi ile ilgili literatürdeki ilk bilgiler 19. yüzyılın ikinci yarısında ortaya çıkmıştır. Uterin kavite dışında aktif endometrium dokusunun bulunması ilk kez 1860 yılında Karl von Rokitansky tarafından tanımlanmıştır [23]. 1882 yılında, Von Recklinghausen tarafından “adenomiyoma” ismi önerilmiştir ve 19. yy sonunda birkaç yazar tarafından daha bu hastalık tanımlanmıştır. 1908 yılında adenomyozis üzerine ilk monografi T.S. Cullen tarafından yayınlanmıştır [24].

Adenomyozisin iki ana semptomu olan uzamış menstrüel kanama ve şiddetli ağrı ilk kez Cullen tarafından tanımlanmıştır. Cullen, endometrial dokunun müller kanal artığından kaynaklandığını düşünmüştür [23, 24]. 1870 yılında, Alman anatomist, fizyolog ve patolog olan Heinrich Wilhelm Waldeyer tarafından metaplastik teori ilk kez öne sürülmüştür. 19. yüzyılın ileri gelen doktorlarından olan Iwanhofen 1898 yılında endometriyal dokunun peritoneal epitelin metaplazisinden kaynaklandığı tezini ortaya atmıştır. Meyer’in 1903 yılındaki araştırmasına göre

metaplazi, hormonal ve inflamatuvar faktörlerin etkisi altında epitelin de dahil olmasını sağlar. 1937 yılında Leonard Lorentowicz tarafından “Polish Gynecology” dergisinde “On the pathogenesis of intrauterine adenomatosis in the peritoneal cavity (endometriosis peritonealis). Contribution to the etiology of abdominal pregnancy” isimli makalede endometriozis ilk kez tanımlanmıştır [23].

1927 yılında, J.A. Sampson tarafından “endometriozis” terimi tıbbi literatüre ilk kez kazandırılmıştır. Araştırmacıya göre bu hastalığın sebebi, “retrograd menstrüasyon” ya da menstrüel kanın retrograd transportu ve bunun sonucu olarak dökülen endometrial mukoza hücrelerinin peritoneal kaviteye implantasyonudur [25]. J.A. Sampson’ın ortaya attığı ilk teoriden itibaren yıllar geçtikçe araştırmalar devam etmiştir ve hastalığı açıklayabilecek yeni teoriler ortaya atılsa da, Sampson’ın teorisi endometriozis etyopatogenezini ortaya koymak açısından halen en değerli olanıdır. Reprodüktif çağıdaki kadınların %90’ında retrograd menstrüasyon görülebilmektedir; ancak kadınların çok azında uterin kavite dışında endometrial dokunun yaşamını devam ettirerek endometriozisle sonuçlanan retrograd akımın sebebi halen tam olarak açıklanamamıştır [26].

K. Schweppe ise 1984 yılında tüm teorileri üç ana grupta toplamıştır:

- İlk grup menstrüel kanın retrograd akımıyla, mekanik transplantasyonla (örneğin cerrahi sırasında) ya da lenfatik damarlar ve kan damarları yoluyla oluşan endometrial transplantasyon teorilerini içerir.
- İkinci grup endometriozisin in situ gelişimiyle ilgili teorilerdir. Bu teoriler hastalığın, fetal embriyo ya da genitoüriner sistemden kaynaklanan doku ya da hücre kalıntılarından kaynaklanan lokal dokulardan geliştiği ile ilgilidir. Waldeyer, Russell, Reclinghausen, Gebhard, ile Meyer ve Novak’ın çalışmaları bu teorilere katkıda bulunmuştur [23].
- Üçüncü grup “Levander’in Endüktif Teorisi” ni içerir (1941 yılı). Bu araştırmacıya göre dökülen endometrial doku peritoneal kaviteye girerek peritoneal epitelin endometrial dokuya transformasyonunu uyarır [26-28].

2.2. ENDOMETRİOZİS VE ENDOMETRİOMA TANIMI

Endometriozis, Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşayan üreme çağındaki kadınların %5-10'unu etkileyen östrojen bağımlı bir hastalıktır. Endometriozis, uterin kavite dışında (öncelikle pelvik peritonda ve overlerde) endometrium benzeri dokunun bulunması olarak tanımlanır. Endometrioma ise endometrial dokunun overde kist şeklinde (çikolata kisti) bulunması olarak tanımlanır [6].

2.3. PREVALANS VE EPİDEMİYOLOJİK FAKTÖRLER

Endometriozisin ortalama tanı koyulma yaşı 28'dir. Ancak hastalık nadiren de olsa menarş öncesi başlayabileceği gibi postmenopozal dönemde de devam edebilir [20]. Hastalık reproduktif dönemdeki yaklaşık 200 milyon (%6-10) kadını etkilemektedir [29]. Endometriozis adolesan dönemde ve 20 yaş altı kadınlarda en sık disparoni ve kronik pelvik ağrı şeklinde klinik bulgu vermektedir [30]. Bu dönemde tanı koyulabilen hastalar genellikle müllerian anomalisi ve servikal ya da vajinal obstrüksiyonu olan hastalardır [31].

Endometriozis prevalansı ve insidansı açısından; asemptomatik hastalar (insidental olarak tanı alan hastalar), semptomatik hastalar (ampirik tedavi alan ya da laparoskopik olarak tanı alan hastalar) ve infertil hastalar olarak üç ana grupta sınıflandırılabilir. En düşük prevelans %2-18 oranında sterilizasyon amacıyla başvuran asemptomatik hastalarda görülürken, en yüksek prevelans ise %5-50 oranında infertilite nedeniyle kliniğe başvuran hastalarda görülür. Semptomatik olup (özellikle pelvik ağrı) kliniğe başvuranlarda ise bu oran %5-21'dir [32].

Endometriozis için risk faktörleri:

- Erken menarş; endometriozisli kadınlarda siklus analizi yapan epidemiyolojik çalışmalar, ilk siklusun erken yaşta (11 yaşından önce) görülmesinin endometriozis riskinde artışla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur [33-36].

- 27 günden kısa süren menstrüel sikluslar, genital defektler (himenin aşırı büyümesi ya da servikal kanal darlığı da dahil olmak üzere) [20]. Endometriozis görülme riski kısa menstrüel siklusları (27 günden daha kısa) olan kadınlarda artmıştır, ancak bu risk artışının kanamanın devam ettiği gün sayısı ya da kanama miktarıyla bir ilişkisi yoktur [37].

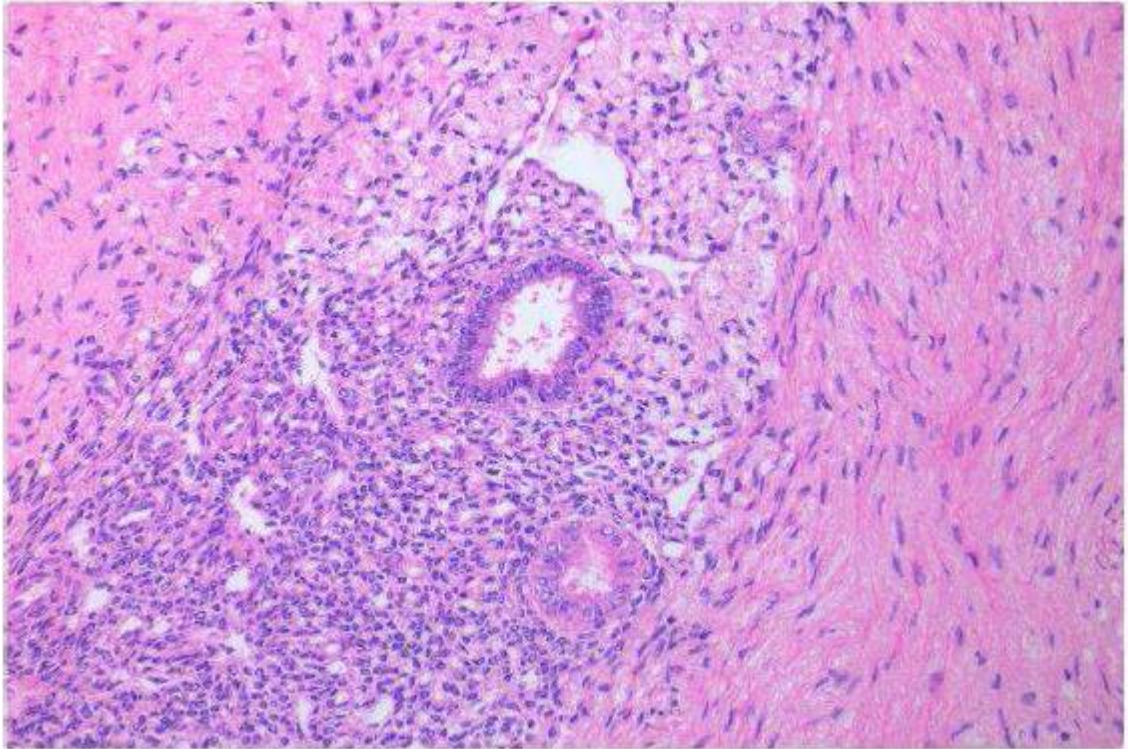
- Düşük vücut kitle indeksi (VKİ)
- Doğum sayısının az olması
- Kafkas ırkına mensup olmak
- 25-29 yaş arasında olmak
- Günlük alkol tüketimi (10 gr/gün)
- Aktif sigara içicisi olan ya da düşük-normal VKİ'ne sahip olan infertil hastalarda endometriozis daha sık teşhis edilir [38].

Endometriozis gelişimini önlemede beslenme şekli son derece önemli bir rol oynar. Yeşil sebzelerin ve taze meyvelerin tüketilmesi son derece faydalı olarak değerlendirilir [39]. Bu besinler, immün sistemin düzgün bir şekilde çalışmasında ve serbest radikallerin temizlenmesinde önemli rol oynayan antioksidanları içerir. Bu sebzelerin içerdiği lifler, bağırsak florasının düzenlenmesinde ve hormonal dengenin sağlanmasında etkilidir [40]. Kırmızı et, kümes hayvanları, balık ve deniz ürünlerinin yüksek oranda tüketilmesinin endometriozis riskiyle ilişkisini araştıran bir çalışmada; çalışma grubu 81.908 kadından oluşmuştur ve 1991-2013 yılları arasında gözlemlenmiştir. Hastaların diyet alışkanlıkları 4 yılda bir uygulanan uygun şekilde hazırlanmış bir beslenme anketi kullanılarak değerlendirilmiştir. 2 porsiyon/gün'den fazla kırmızı et yediğini bildiren katılımcıların 1 porsiyon/gün'den fazla kırmızı et yediğini bildiren katılımcılara kıyasla endometriozis riskinin %56 oranında daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Kırmızı et tüketimi ile endometriozis görülme olasılığı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Kümes hayvanları, balık, kabuklu deniz ürünleri ve yumurta tüketimi ile endometriozis risk artışı arasında bir ilişki olmadığı kanıtlanmıştır [41]. İlginç bir şekilde son bilgiler, VKİ ile endometriozis insidansı arasında bir ilişki olmadığını göstermiştir. Ancak normal vücut ağırlığına sahip kadınlarla kıyaslandığında obez kadınlarda endometriozis insidansında önemli bir artış vardır. Obezite aynı zamanda şiddetli dismenore için de bir risk faktörüdür [42]. Öte yandan, primer endometriozisin önlenmesinde uygun bir yaşam tarzının benimsenmesi (önemli bir kısmı istirahat, hareket ve fiziksel aktiviteden oluşan) son derece önemli bir faktördür [39].

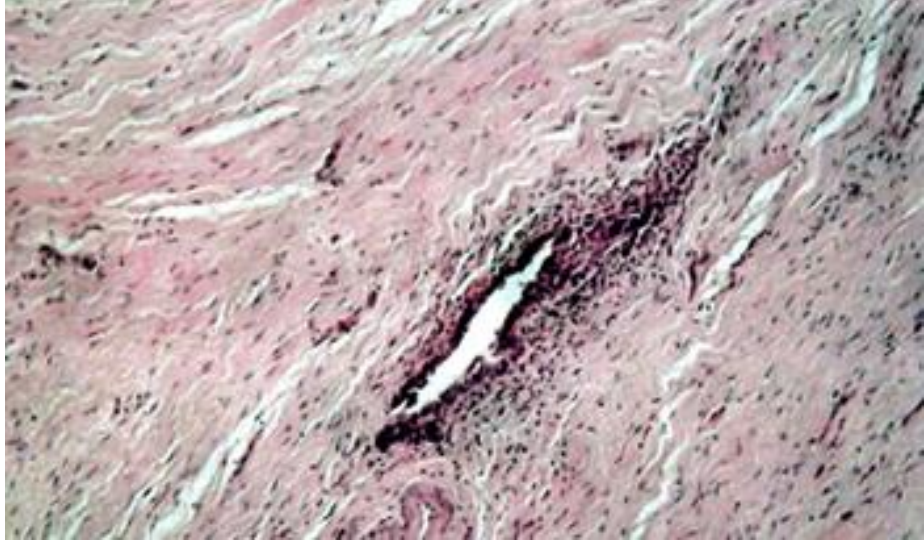
2.4. HİSTOPATOLOJİ

Laparoskopi ile lezyonun görülmesi endometriozis tanısında altın standarttır. Pozitif histoloji, endometriozis tanısını doğrularken; negatif histoloji tanıyı dışlamaz. Tek başına peritoneal endometriozis varlığında histopatoloji gerekliliği tartışmalıdır. Bu durumda genellikle, inspeksiyon tanı için yeterli görülmektedir, ancak en az bir lezyon için histolojik doğrulama yapılması idealdir. Ovaryan endometrioma (çapı >3 cm olan) ve derin infiltratif endometriozis vakalarında histopatolojik yöntem endometriozis tanısını doğrulamak ve nadir de görölse olası bir maligniteyi dışlamak için kullanılmalıdır [43].

Patolojik tanı (Şekil 1 ve 2) sıralanan kriterlerden iki tanesinin sağlanması ile konulur: endometrial stromal hücrelerin varlığı, endometrial epitelyal hücrelerin varlığı, endometriuma benzer dokuda veya bu dokunun etrafında kronik kanama varlığının eritrosit ve hemosiderin yüklü makrofaj koleksiyonuyla gösterilmesi [44].



Şekil 1. Endometriotik peritoneal nodül histolojisi [45].



Şekil 2. Douglas boşluğundaki ektopik endometriumun mikroskopik görüntüsü. Histolojik olarak endometriotik gland ve ince bir peri-glandular stroma katmanı gözükmemektedir [46].

2.5. PATOFİZYOLOJİ

Endometriozis patofizyolojisi halen tam olarak ortaya konulamamıştır ve bu konuda birçok farklı teori ortaya atılmıştır. Bu teoriler arasında en çok kabul görenler retrograd menstrüasyon ve implantasyon, çölemik metaplazi ve vasküler disseminasyon teorisi [9, 47, 48].

Hastalığın patofizyolojisini ortaya koymak tanı koyabilmek ve tedavi edebilmek açısından son derece önemlidir. Günümüzde kullanılmakta olan endometriozis hayvan deneyi modelleri oluşturulsa da insan endometriumuna yeterince benzerlik gösteren hayvan modelleri halen bulunamamıştır. Bu sebeple endometriozis patofizyolojisi ile ilgili araştırmalar daha çok endometrial doku üzerindeki klinik, histolojik ve biyokimyasal çalışmalarla yürütülmektedir [49].

2.5.1. Retrograd Menstrüasyon ve İmplantasyon Teorisi

Bu teori, menstrüasyon ile birlikte dökülen ötopik endometrial dokunun fallop tüpleri aracılığıyla pelvik boşluğa taşınarak pelvik organların yüzeylerine implante olduğunun savunulduğu bir teoridir. Bu implante olan dokular bulundukları yerde gelişebilir ve diğer dokulara invazyon gerçekleştirebilirler [9].

Patolojik endometrial fragmanlar, ontogenetik endometrial programlamanın bozulması sebebiyle oluşabilir. Bu durum in utero ve erken yenidoğan döneminde

maruz kalınan maternal özellikler, jinekolojik faktörler ile doğum sonrası beslenme düzenlerine bağlı olarak oluşabilmektedir. Endometriozis veya ilişkili uterin fibroidler, gebeyken sigara içilmesi, preeklampsi, mama ile besleme ve prematür doğum bu özelliklere örnek olarak verilebilir [50].

Endometriozis hastalığının obstrüksiyonla seyreden müllerian anomalisi olan kadınlarda obstrüksiyonu olmayanlara kıyasla daha sık izlenmesi, bu teoriyi destekler niteliktedir. Konjenital servikal stenozu ile fonksiyonel endometriumu olanlarda %80 oranında endometriozis geliştiği gösterilmiştir [51].

Bu teoriye göre menstrüasyon sırasında kanama miktarını arttıran faktörler aynı zamanda endometriozis gelişme riskini de artırabilir. Erken menarş, kısa menstrüel siklus ve menoraji gibi durumlarında endometriozis insidansının artış gösterdiği izlenmiştir [19].

Endometriotik lezyonların anatomik yerleşimi, bu teorinin en güçlü kanıtlarındandır [52]. Endometriotik lezyonlar genellikle asimetrik olarak yerleşim gösterirler. Menstrüel akış yönüne olan yer çekimi etkisiyle, pelvik ve abdominal anatomi ile peritoneal menstrüel akışın saat yönünde olmasıyla bu yerleşim şekli açıklanabilir [53]. Pelviste yerleşimli endometriotik lezyonlar özellikle solda ve posterior kompartmanda bulunurlar. Ancak torakal ile abdominal yerleşimli lezyonlar özellikle sağ anatomik yerleşimlidir. Plevra yerleşimli endometriozis odaklarının, peritoneal sıvının saat yönünde akması ile transdiyafragmatik endometrial doku geçişinin birlikte olmasının bir sonucu olarak oluştuğu düşünülmektedir [54].

Menstrüasyon sırasında laparoskopi uygulanan ve peritoneal sıvı örneği alınan kadınların %75-90'ında, bu örnekle yapılan hücre kültürü ile kan kültürlerinde canlı endometrial dokuların üretilbildiği gösterilmiştir [55]. Bu bilginin ortaya çıkması retrograd menstruasyon sıklığı (daha fazla) ile endometriozis görülme sıklığının (daha az) neden örtüşmediği yönündeki tartışmaları da beraberinde getirmiştir. Endometriozisli kadınlarda ötopik endometriumda (uterusun mukozal yüzeyi) ve tubal mukozada çeşitli sellüler ve moleküler anomaliler gösterilmiştir [44]. Bunun yanı sıra peritoneal immün sistem elemanlarında konjenital defektlerin olabileceği düşünülmektedir. Bu konuda inflamatuvar faktörlerin, regülasyonu bozulmuş immün

sistemin, hormonal faktörlerin ve genetik ile epigenetik faktörlerin hastalığın gelişiminde etkili olabileceği düşünülmektedir [19].

Endometriozisli kadınların ötopik endometriumları incelendiğinde östrojen, sitokin, prostaglandin ve metalloproteinaz gibi moleküllerin fazla salınımına sebep olan ve biyosentetik kaskadlarda veya onkojenik yollarda aktivasyona neden olan moleküler defektler bulunduğu gösterilmiştir [29]. Endometriozisli kadınlarla endometriozisi olmayan kadınlar karşılaştırıldığında, endometriozisli kadınların menstrüel siklusunda ve abdominal kavitesinde endometrial doku (somatik kök hücreler de dahil olmak üzere tam olarak tanımlanamayan) bulunduğu tespit edilmiştir. Birçok araştırmacı, bu kök hücrelerin doğum ile birlikte maternal progesteronun kesilmesinin bir sonucu olarak premenarş ve adolesan dönemde görülen endometriozisin patogenezinde rol oynayabileceğini (neonatal retrograd uterin kanama yoluyla) ileri sürmüştür. [56].

2.5.2. Çölemik Metaplazi Teorisi

Çölemik metaplazi teorisine göre endometriozis peritondaki ve plevradaki çölemik epitel kaynaklı mezotelyal hücrelerde oluşan spontan metaplastik değişikliklere bağlı olarak meydana gelmektedir [47].

Bu teoride anatomik bir defekt yoksa intakt endometrial hücrelerin pulmoner bölgeye veya plevraya ulaşamayacağı savunulmaktadır. Plevra ile peritonda, çölemik epitel kaynaklı mezotelyal hücrelerin, biyokimyasal stimülasyonların ve steroid hormonların etkisiyle oluşan metaplaziyle birlikte endometrial hücrelere dejenere olduğu düşünülmektedir [57]. Plevral ve pulmoner endometriozis hemen hemen her zaman vücudun sağ tarafında görülür. Bu durum sağ hemi diyafram ile torasik boşluğun bağlantılı olması durumu ile açıklanmıştır [58].

Ayrıca, yüksek doz östrojen tedavisi alan erkekler nadiren de olsa endometriozis tanısı almıştır [59]. Bu durumun retrograd menstrüasyon teorisi ile çölemik metaplazi teorisiyle uyuşmaması yönünden önem arz etmektedir.

2.5.3. Vasküler ve Lenfatik Yayılım Teorisi

Endometriozis plevra, abdominal lenf nodları, medulla spinalis ve akciğerler gibi ekstrapelvik bölgelerde de gösterilmiştir [60]. Vasküler ve lenfatik yayılım

teorisine göre, endometrial dokunun menstrüel siklusta kaviteden sentinel lenf nodlarına ve oradan da lenfatik ve vasküler sistem aracılığıyla uzak bölgelere ulaştığı düşünülmektedir [48]. Hugh Taylor ve ark. tarafından alternatif bir "metastatik" mekanizma, kemik iliğinden kök hücrelerin hematojen olarak ektopik bölgelere geçiş yapabilmesi ve implante olabilmesi olarak tanımlanmıştır [61].

2.5.4. Direkt İnvazyon Teorisi

Direkt invazyon teorisi, endometrial dokuların epizyotomi, sezaryen ve diğer pelvik cerrahiler gibi cerrahi işlemler sırasında doğrudan periton veya skar hattına implante olması düşüncesini içermektedir [62].

2.5.5. Endometriotik Hastalık Teorisi

Endometriotik hastalık teorisine göre menstrüel kan ile birlikte implante olan endometrial dokular, mikroskobik ve hafif endometriozis olarak adlandırılmaktadır ve ileri endometriozis lezyonlarının öncü lezyonları olarak düşünülmektedir [63]. Bu teoriye göre “endometriozis” terimi normal hafif endometriotik hücreleri tanımlamak için kullanılırken; “endometriotik hastalık” terimi ise genetik olarak anormal hücre ve klinik bulguları tanımlamak için kullanılmıştır. Bu noktadan hareketle endometriotik lezyonların endometrioma, derin endometriozis gibi süreçlere farklılaşması bu genetik değişikliklerle ilişkili bulunmuştur. Normal genetiğe sahip hücreleri içeren lezyonlar regrese olurken, diğer anormal genetiğe sahip hücreleri içeren lezyonlar hastalığın daha ileri evrelerine ilerleyebilirler [64].

Genetik-epigenetik teori, endometriotik hastalık teorisine ek olarak genetik-epigenetik değişikliklere ve hücresel süreçlere mevcut bilgilerin eklenmesine dayanmaktadır. Menstrüel siklus boyunca uterus ve retrograd menstrüasyon sonrası peritoneal kavitede meydana gelen oksidatif olaylar, genetik-epigenetik değişiklikler için potansiyel bir risk faktörü oluşturabilmektedir [49]. Son yıllarda yapılan çalışmalara göre geçirilmiş vajinal ve pelvik enfeksiyon varlığının da endometriozis ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir [65]. Bunların yanı sıra daha önce var olan endometrial anomaliler de uterus dışında patolojik endometrial fragmanların büyümesini indükleyebilir. Steroid biyosentezindeki bazı bozukluklar (aromataz ekspresyon fazlalığı, hiperöstrojenizm, progesteron rezistansı gibi), endometriumun

invazyon potansiyelini nöroenez, neoanjienez ve normal endometrial dokuya kıyasla daha fazla olan proinflatuar potansiyeliyle bağlantılı olarak artırır [66]. Ancak bahsedilen mekanizmaların farklı endometriozis tiplerinin gelişimine nasıl bir katkı sağladığı konusu halen belirsizdir.

2.5.6. İndüksiyon Teorisi

Bu teoriye göre farklılaşmamış peritoneal hücrelerin biyolojik veya hormonal faktörlerle uzun süreli uyarılması ile endometrial dokuya farklılaşması yönünde uyurabileceği düşünölmektedir [67].

2.5.7. Embriyonik Kalıntı Teorisi

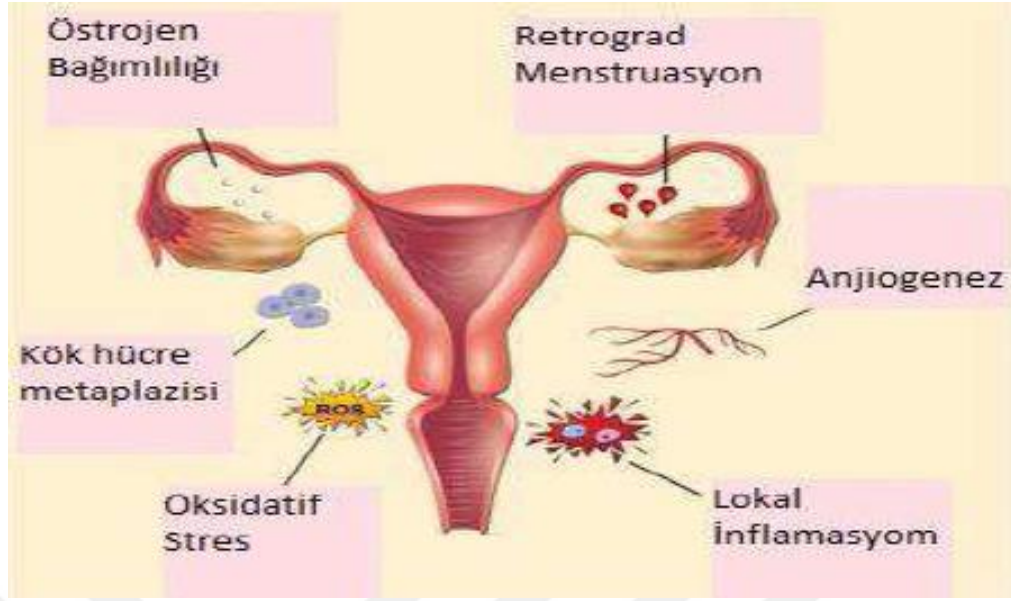
Embriyonik kalıntı teorisine göre spesifik uyarılara maruz kalan müllerian artık hücrelerinin endometriyal hücrelere farklılaştığı düşünölmektedir. Bu teori ile erkeklerde görölen endometriozis vakaları açıklanabilmektedir [68].

2.6. ETİYOLOJİ

Endometriozis, östrojen bağımlı bir reprodüktif çağ hastalığıdır. Düşük doğum ağırlığı, dietilstilbestrol (DES) maruziyeti, nulliparite, düşük VKİ, erken menarş, kısa menstrüel döngü gibi faktörler hastalığın risk faktörleri arasında sayılabilir [69]. Hastalığın etyopatogenezi ilgili birçok teori öne sürölmüştür (Şekil 3) [49].

2.6.1. Genetik ve Ailesel Yatkınlık

Birinci derece akrabalarda endometriozis öyküsü olması, kişide endometriozis görölme riskini %6-9 oranında artırmaktadır. İnsanlarda ve primatlarda endometriozisin ailesel kalıtıldığı gösterilmiştir. Bunun yanı sıra hastalığın başlangıç yaşı ile prevelansının ikiz kardeşlerde benzer olduğu ortaya koyulmuştur [49]. Ayrıca endometriozis ilişkili seks steroidlerinin regölasyonuna yönelik olarak 19 adet tek nükleotid polimorfizmi varlığı, 5 adet ikincil sinyal yolağı varlığı ile 5 adet lokus varlığı tanımlanmıştır. Ancak bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır [70].



Şekil 3. Endometrioziste multifaktöryel etiyoloji [71].

2.6.2. İmmunoloji

Retrograd menstrüasyon kadınlarda oldukça sık görülen bir durumken endometriozis gelişimi immün disregülasyonu olan kadınlarda görülmektedir. Endometriozis hastalarında endometrial fragmanların adheziv kapasitelerinin arttığı günümüzde yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Endometriozis hastalarının ötopik endometriyumunun özellikle metalloproteinaz ve plasminojen aktivatörünü daha fazla oranda içerdiği gösterilmiştir. Retrograd menstrüasyon ve artan proteolizin bir sonucu olarak peritona dökülen endometrium dokusu ile menstrüel doku, endometriotik implantlar olarak yerleşmektedir. Menstrüel debrisin temizlenmesi ile doku onarımı yapılması adaptif immün sistemin bir yanıtı olarak gerçekleştirilmeye çalışılır. Bu menstrüel debris zamanla birikirse immün sistemin aşırı uyarılmasına ve işlev bozukluğu gelişmesine yol açabilir [72]. Sağlıklı kadınlarla endometriozis hastaları kıyaslandığında, peritoneal sıvıda nötrofil infiltrasyonunda artış olduğu (interlökin-8 (IL-8) gibi nötrofil kemoatraktan maddelerin bir sonucu olarak) görülmektedir [1, 73]. Makrofajlar ile mast hücrelerinin kemokin salarak inflamasyon alanında nötrofil artışında etkili olduğu gösterilmiştir [74].

2.6.3. Anatomik Obstrüksiyonlar

Retrograd menstrüasyon ile endometriozis gelişimine zemin hazırlayabilen bir diğer etken de genital traktustaki obstrüksiyonlardır. Konjental servikal atrezili 96 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, %50'den yüksek bir oranda endometriozis gelişiminin gerçekleştiği izlenmiştir. Bu çalışmada erken teşhis ve tedavi ile endometriozis gelişiminin önlenebileceği savunulmuştur [75].

2.6.4. Toksinler

Toksin maruziyetinin de endometriozis gelişiminde rol oynayabileceği ileri sürülmektedir. Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda, DES maruziyeti öyküsü olmasının endometriozis sıklığında artışa yol açtığı gösterilmiştir [76]. Diyetin endometriozis için değiştirilebilir bir risk faktörü olduğu beslenme ile endometriozis ilişkisine yönelik yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur. Kalsiyum, vitamin D, meyve, sebze ile Omega-3 tüketiminin endometriozis gelişimi ile daha az oranda ilişkili olduğu gösterilmişken alkol, kırmızı et ile trans yağ tüketiminin endometriozis gelişimi ile daha yüksek oranda ilişkili olduğu gösterilmiştir [77].

2.6.5. Hormonal Etki

Endometriozis; östrojen bağımlılığı ve progesteron direnci ile karakterize bir hastalıktır [78]. Endometriozisin gerek prepubertal dönemde gerekse bilateral ooferektomili hastalarda ve postmenopozal dönemde (hormon replasmanı alan hastalar hariç) son derece nadir olarak görülmesi östrojen bağımlı bir hastalık oluşunu destekler niteliktedir [79].

2.7. ENDOMETRİOZİS VE İMMÜN SİSTEM İLİŞKİSİ

Endometriozisin fibromiyalji, miyalji, artralji, baş ağrısı, hipotiroidi, egzema ve allerji gibi immün sistem kökenli olabilen hastalıklarla birlikte görülmesi hastalığın otoimmün sistemle ve hastalıklarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir [80]. Bu konuda yapılan çalışmalarda sjögren sendromu, romatoid artrit, multipl skleroz, sistemik lupus eritematozus gibi hastalıkları olan kadınlarda endometriozis görülme sıklığının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir [81]. Buna karşın otoimmün hastalıklar

ile endometriozis arasında bir ilişki bulunmadığını savunan çalışmalar da mevcuttur [82].

Endometriozis, hümmoral ve hüccresel immün sistemde meydana gelen değışikliklerle ve bozukluklarla ilişkilidir. Bu değışiklikler ve bozukluklar hastalığın oluşumunu tetikleyebileceğı gibi hastalığın şiddetini de etkileyebilir. Bu konuda tanımlanan çok sayıda mekanizma mevcuttur. Periton sıvısı örnekleri alınarak yapılan bazı çalışmalarda, bu alınan örneklerde çok sayıda immün mediatör hüccreye rastlanmıştır ve bu hüccrelerin hastalığın şiddetini artırdığı tespit edilmiştir.

2.7.1. Hüccresel İmmün Sistemin Rolü

Hüccresel immün sistem elemanlarından endometriozis gelişiminde etkili olan başlıcaları nötrofiller, makrofajlar ve mast hüccreleri, natural killer (NK) hüccreler ile T lenfositlerdir [72].

2.7.1.1. Nötrofiller

Endometriozisi olmayan kadınlarla endometriozisli hastalar karşılaştırıldığında hastalığı olanlardan alınan periton sıvısı örneklerinde artmış nötrofil infiltrasyonu olduğu tespit edilmiştir [83]. Böylelikle potent nötrofil kemoatraktanların (özellikle IL-8) periton sıvısında ve plazmada arttığı gözlemlenmiştir [1]. Farelerle yapılan hayvan deneylerinde, endometriozis modeli oluşturulmuş farelerde, endometriozis lezyonundan alınan örneklerde nötrofil infiltrasyonunun erken dönemde (ilk 1-5 gün) tepe noktasına ulaştığı sonraki dönemlerde (6.-7. günler) ise azaldığı izlenmiştir [84]. Bunun yanı sıra meme gelişimi ile ilgili yapılan bir başka çalışmada östrojenin lokal olarak nötrofil aracılı pro-tümör mikroçevreyi geliştirici ve nötrofil infiltrasyonunu artırıcı etkisi olabileceğı öne sürülmüştür [85].

2.7.1.2. Makrofaj ve Mast Hüccreleri

Makrofaj ve mast hüccrelerinin endometriotik lezyonlarda miktarının arttığı ve kemokin salgılayarak nötrofil artışında anahtar rol oynadığı gösterilmiştir [74]. Makrofajlar inflamasyon ile endometriotik lezyonların gelişiminde önemli rol oynar. Endometriozisli hastalardan alınan periton örneklerinde makrofajların endometriozisi

olmayan kadınlara kıyasla sınıf B çöpçü reseptör CD36'nın ekspresyonunun azalmasıyla ilgili olduğu ve düşük fagositik kapasiteye sahip olduğu gösterilmiştir [86]. Bu hastalarda ayrıca interlökin-6 (IL-6), interlökin-1b (IL-1b) ile tümör nekroz faktör alfa ($\beta\beta$) ekspresyonunun da artmış olduğu tespit edilmiştir [87].

Endometriozisli kadınların ötopik endometriumu ile periton sıvısında makrofaj miktarı önemli derecede artmış olarak tespit edilmiştir. Endometriotik lezyonlardan alınan örneklerle kontrol grubu ve endometriozisli hastaların endometriozis lezyonu bulunmayan peritonundan alınan örnekler kıyaslandığında, makrofaj popülasyonunun endometriotik lezyonlardan alınan örneklerde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir [74]. Ayrıca, peritoneal endometriotik lezyonlar içerisinde lokalize olan makrofajların sinir lifleri ile birlikte bulunduğu gösterilmiştir [88]. Buradan yola çıkılarak sinir lifleriyle makrofajların etkileşime girerek endometriozis ilişkili ağrı semptomlarının oluşumunda rol aldığı düşünülmüştür. Greaves ve ark.'larının yaptığı hayvan deneylerinde, östradiolün peritoneal endometriozis vakalarında makrofaj-sinir etkileşimi için anahtar rol oynadığı tespit edilmiştir [89].

2.7.1.3. Natural Killer Hücreler

Naturel killer hücreler, uterus ve periferik dolaşımda bulunmaktadır. İmmünoglobulin G (IgG) reseptörlerine sahip olan NK hücreleri antikor bağımlı hücresel sitotoksistide rol alarak, IgG'ye bağlı hücrelerin öldürülmesinde görev almaktadır. Endometriozisli hastalarda, NK hücre aktivitesinin lokal peritoneal ortam tarafından baskılandığı ve endometriozisi olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında hastalardan alınan örneklerde bulunan NK hücrelerinin yüzeylerindeki bazı inhibe ve aktive edici reseptörlerin anormal ekspresyonu gösterilmiştir [90, 91]. Major doku uygunluk kompleksi (MHC) sınıf I ilişkili protein A ve B'nin (MICA, MICB) endometriozisli hastaların peritoneal sıvısında yüksek konsantrasyonda bulunduğu tespit edilmiştir [92]. Yüksek konsantrasyonda bulunan MICA ve MICB, NK hücre aktivasyonunu inhibe ederek tümör hücrelerinin immün sistemden kaçışında etkili olmaktadır [93]. Tüm bunlar dikkate alındığında, endometriozisin NK hücre disfonksiyonuna neden olarak ektopik endometrial doku fragmanlarının immün sistemden kaçışında etkili olduğu düşünülmektedir.

Endometriozisli hastaların periton sıvısı örneklerinde bulunan NK hücrelerinde transforme edici büyüme faktörü- beta 1 (TGF- β 1)'in ve IL-6'nın sitolitik aktiviteyi azalttığı görülmüştür [94]. Yu ve ark. tarafından yapılan in vitro çalışmalarda ektopik endometriumda bulunan endometrial stromal hücrelerin (ESH) yüksek oranda eksprese ettiği interlökin 15 (IL-15) tarafından NK hücre aktivitesinin inhibe edildiği tespit edilmiştir [94]. Yang ve ark.'nın endometriozisteki mikroçevreyi taklit ederek yaptığı çalışmalarda ise ESH'ler ile NK hücreleri ve makrofajlar birlikte kültüre edilmiştir. Bu çalışmada ESH-makrofaj etkileşimi tarafından NK hücrelerinin sitotoksitesininin muhtemel interlökin 10 (IL-10) ve TGF- β salınımı artışı yoluyla azaltıldığı sonucuna varılmıştır [95].

2.7.1.4. Başlıca Sitokin ve Büyüme Faktörleri

Sitokinler ve büyüme faktörleri; hücre dışı ortama lökositler ve diğer hücreler tarafından salgılanan, otokrin (aynı hücreler üzerine etkili) ya da parakrin (yakındaki hücreler üzerine etkili) etki gösterebilen, immün sistemde mitoz, kemotaksis, diferansiasyon ve anjiyogeneze haberci olarak görev alan geniş bir çözünebilir glikoprotein ailesinin üyesidir. Hücresel immün sistemde hasar meydana geldiğinde peritoneal kaviteye retrograd yolla geçen endometrial hücrelerin temizlenmesinde çeşitli aksaklıklar meydana gelmektedir. Sitokinler ve büyüme faktörleri ise bu hücrelerin peritoneal yüzeye bağlanmasını kolaylaştırır, böylelikle anjiyogenezi ve proliferasyonu uyararak ektopik endometriumun implantasyonunu ve büyümesini destekleyici rol oynamaktadır.

İnflamatuvar olaylarda ve immün yanıtlarda rol oynayan bir sitokin olan interlökin-1 (IL-1) makrofajlar, monositler, NK hücreleri ile T ve B lenfositler tarafından salgılanmaktadır. Endometriozisli hastaların peritoneal sıvısında IL-1 tanımlanmıştır ve ayrıca endometrial stromal hücrelerde IL-1 reseptör ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir [96]. Anjiyogenik faktörlerin (IL-6, IL-8, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)) salgılanmasını uyararak IL-1 böylelikle endometriozis gelişimine yardımcı olmaktadır. Ayrıca endometriotik hücrelerden hücre içi adhezyon molekülü-1 (ICAM-1) salınımını uyararak NK hücreler ile immün sisteme ait diğer hücrelerin tanıma bölgelerinde etki ederek (kompetitif yolla) endometrial hücrelerin immün sistemden kaçışını sağlar [97].

Makrofajlar, mezotelyal hücreler, endometrial hücreler ile diğer hücreler tarafından salgılanan güçlü bir anjiyogenik sitokin olan IL-8'in peritoneal sıvı düzeyleri, endometriozisli hastalarda yüksek bulunmuştur ve bu düzeyin hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir [98]. IL-8, ayrıca endometriotik implantlardan eksprese edilmektedir ve IL-1 uyarımıyla üretimi artırılmaktadır [99]. Endometrial stromal hücrelerin ekstraselüler matriks proteinlerine yapışması, matriks metalloproteinaz aktivitesi ile endometrial stromal hücre proliferasyonu (doz bağımlı olarak) IL-8 tarafından uyarılır [99]. IL-8, böylelikle ektopik endometriumun implantasyonunu ve büyümesini artırıcı etki göstermiş olur [100].

IL-1 tarafından üretimi arttırılan ve makrofajlar, lenfositler ile NK hücreleri tarafından üretilen inflamatuvar bir sitokin olan TNF- α ayrıca ötopik endometrial epitel hücreleri tarafından da eksprese edilmektedir. TNF- α 'nın peritoneal sıvıdaki düzeyleri endometriozisli hastalarda yüksek bulunmuştur ve bu düzeylerin hastalığın evresi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir [101]. TNF- α 'nın aynı zamanda endometrial stromal hücrelerin mezotelyal hücrelere yapışmasını artırdığı tespit edilmiştir. Buradan yola çıkılarak endometriozisli hastalarda ektopik endometriumun periton ile bağlanmasını kolaylaştırabileceği düşünülmektedir.

Ektopik endometriumun implantasyonu ve büyümesi için kan ile oksijen desteği gerekmektedir. Makrofajlar ile monositler tarafından üretilen lokal anjiyogenezisin önemli bir mediatörü olan VEGF, vasküler endotelyal hücrelerin proliferasyonunu uyarırken aynı zamanda monositler için kemoatraktan olarak işlev görmektedir [102]. VEGF, çoğunlukla endometrial glandlar tarafından üretilirken ayrıca IL-1 ve östrojen de dahil olmak üzere çeşitli faktörlerce üretimi artırılmaktadır [102]. Endometriozisli hastaların peritoneal sıvı örneklerindeki VEGF düzeyleri yüksek bulunmuştur ve bu düzeylerin hastalığın ileri evrelerinde en yüksek olduğu tespit edilmiştir [103]. VEGF'in, aktif kırmızı endometriozis lezyonlarında, inaktif peritoneal implantlara (powder burn) kıyasla daha yüksek düzeyde eksprese edildiği tespit edilmiştir [104].

İmmüitenin hücre aracılı kısmı ile humoral komponenti T lenfositler tarafından düzenlenirken antikor oluşumu B lenfositler tarafından düzenlenmektedir [72]. CD4+ hücreler olan ve yardımcı T (T helper-TH) hücreler ile efektör T hücreler,

TH1, TH2, TH17 ve düzenleyici T hücreler (Treg) olmak üzere 4 alt gruba ayrılabilir. Endometriozisi olan kadınların peritoneal kavitesinde ve plazmasında tip 2 sitokinlerin artış göstermesi TH2 aracılı immün yanıt oluşumuyla sonuçlanmaktadır [105]. Buna karşın tipik TH2 aracılı immün yanıt fibrozis ve yara iyileşmesi ile ilgili olduğu için endometriozisle olan ilişkisi tam anlamıyla açıklanamamıştır [106]. Evre III-IV ile evre I-II endometriozisi olanlar karşılaştırıldığında, TH17 miktarının hastalığın evresiyle doğru orantılı olarak artış gösterdiği tespit edilmiştir [107]. İnterlökin 17 (IL-17), TH17 tarafından üretilen esas sitokindir ve inflamasyonla ilişkili olduğu, ayrıca anjiyogenezi indüklediği bilinmektedir. TH17'nin endometriozis evresiyle ilişkisi IL-17 bağlantılı olarak değerlendirilmiştir [108]. TH17-IL17 ilişkisinin kronik inflamatuvar hastalıklarda anlaşılması TH17 yolunun terapötik bir hedef olarak kullanılmasını beraberinde getirmiştir [109]. Romatoid artrit, multipl skleroz, astım, crohn hastalığı ve psöriazis gibi immün kökenli olduğu düşünülen hastalıklarda doğrudan IL-17'nin kendisini veya reseptörünü hedef alan faz çalışmaları (Faz I, II ve III klinik çalışmaları) yürütülmektedir [110].

2.7.2. Humoral İmmün Sistemin Rolü

Endometriozis otoimmün bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Buradan hareketle endometriozisli hastaların peritoneal sıvı ve serum örneklerinde yapılan çeşitli çalışmalarda anti-endometrial antikorların varlığı doğrulanmıştır [111]. Bu antikorların inflamasyonu artırarak ve immün sistemi uyararak endometriozise katkı sağladığı düşünülse de bu konuda yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Endometriozisin diğer otoimmün hastalıklarla birlikte görülme olasılığı sık olup endometriozise spesifik antikor izolasyonu yapılırken bu durum dikkate alınarak detaylı bir araştırma yapılması gerekmektedir. B lenfositler, hem antikor üretimini sağlarlar hem de CD4+ aracılı hücresel immüniteye katkı sağlarlar. B lenfositler ayrıca IL-6, IL-17, granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör gibi endometriozis ile ilişkili bulunmuş sitokinlerin üretiminde de rol oynamaktadırlar [72].

2.7.2.1. Kompleman Sistemi

Kompleman sistem, patojenlerin, apoptotik ve nekrotik hücrelerin tanınmasında ve temizlenmesinde son derece önemli rol oynar [112-115]. Kompleman sistemi, çözünebilir öncü aktivasyon molekülleri, düzenleyicileri ve hücre yüzey

reseptörleri dahil olmak üzere 50'den fazla protein ile temsil edilir [116]. Kompleman sistemi non-self molekülleri (patojenler gibi), değiştirilmiş molekülleri (apoptotik/nekrotik hücreler ve protein agregatları gibi) ve transforme olmuş molekülleri (tümör hücreleri gibi) etiketlemede ve işaretlemede (opsonizasyon) oldukça etkili rol oynamaktadır. Bunlara ek olarak kompleman sistemi ayrıca adaptif immün cevabı düzenleyebilir ve doğal immün yanıt ile adaptif immünite arasındaki bir bağlantı gibi işlev görebilmektedir [117].

Kompleman sistem aktivasyonunda klasik yolak, lektin bağlı yolak ve alternatif yolak olmak üzere üç ana yolak rol oynamaktadır [116, 118]. Klasik kompleman yolağı C1 kompleksinin antijen-antikor kompleksiyle etkileşimi sonucunda aktive olmaktadır. Ayrıca, son zamanlarda yapılan çalışmalara göre klasik kompleman yolağı, antikor varlığı olmaksızın C-reaktif protein (CRP), viral proteinler, amiloid beta, mitokondriyal parçalar, nekrotik ve apoptotik hücreler gibi hasar sinyal molekülleri aracılığıyla da aktive olabilmektedir [114, 119]. Lektin bağlı yolak ise mannoz bağlayan lektin (MBL), fikolin ya da kollektin 11'in mannoz rezidülerine veya patojenik mikroorganizmaların hücre yüzeylerinde yer alan karbondhidrat parçalarına bağlanması sonucunda başlatılmaktadır [120, 121]. Bu yolak özellikle çocukluk döneminde ve pasif immüniteden (maternal antikorlar aracılığıyla) aktif immüniteye geçiş döneminde etkili olmaktadır [119]. Klasik yolak ve lektin bağlı yolağın aksine alternatif kompleman yolağı, antijen-antikor komplekslerinden bağımsız olarak bakterilerin hücre duvar komponentleri aracılığıyla doğrudan ve hasarlı hücre yüzey komponentleriyle C3 aracılığıyla aktive edilmektedir. Klasik yolağın ya da lektin bağlı yolağın aktivasyonu C4 ve C2'nin parçalanarak C4bC2a kompleksinin (C3-konvertaz) oluşmasıyla sonuçlanmaktadır.

Alternatif kompleman yolağında ise C3(H₂O) aracılığıyla spontan olarak veya properdinin yüzeyel etkileşimleri aracılığıyla (Faktör B ve Faktör D ile birlikte C3 konvertaz C3bBb'yi oluşturur) başlamaktadır. Bununla birlikte her üç yolakta aktive olarak kendi C3-konvertazının oluşumuna yol açar, bu da C3'ü bir anaflatoksin olan C3a'ya opsonin C3b'ye böler. MASP-2, doğal C3'ü doğrudan parçalar ve böylece lektin bağlı yolağın aktivasyonunda C2 ve C4 basamağını atlamaş olur (C4/C2 bypass mekanizması). Son zamanlarda MASP-3'ün pro-faktör D'yi Faktör D'ye parçalayarak lektin bağlı yolak ile alternatif yolak arasında yeni bir bağlantı kurulmasında etkili

olduğu ortaya çıkartılmıştır. MASP-3'ün pro-faktör D aktivasyonunda ana etken olduğu bilinmesine karşın henüz bilinmeyen bir pro-faktör D aktivatörü de mevcuttur. C3 aktivasyonu ile C3b dansitesinin artırılması C5-konvertazların oluşumunu destekler. Klasik yolak ile lektin bağlı yolakta, C3b, C4b, C2a'nın bir yapı oluşturup C5-konvertazı oluşturur (C4b2b3b). Alternatif yolakta ise C3-konvertaz'a (C3bBb) C3b bağlanarak C5-konvertaz e C3bBb3b'yi oluşturur. Properdin, komplemant aktivitesinde anahtar rol oynayan bir pozitif regülatördür ve alternatif yolak C3- ve C5-konvertazları stabilize ederek etki gösterir. C5-konvertazlar (sırasıyla C4b2b3b ve/veya C3bBb3b) C5'i parçalayarak potent bir kemoatraktan olan C5a (bir anafolatoksin) ve MAK'ın ilk bileşeni olan C5b'yi oluşturur. Bundan sonra C6, C7, C8 ve C9, yüzeye bağlı C5b'ye seri olarak bağlanır ve böylelikle C5b-9 olan son yapıyı oluşturmuş olur. Bunlara ek olarak anafilatoksinler olan C3a ve C5a, hedef hücrelerdeki kendi reseptörlerine (C3a-reseptör (C3aR), C5a reseptör 1 (C5aR1), and C5a reseptör 2 (C5aR2)) bağlanarak çeşitli inflamatuvar yanıtları düzenlemektedir. Bu aktivasyon yolaklarına paralel olarak kompleman regülasyonu membrana bağlı ve çözünür haldeki kompleman inhibitörleri aracılığıyla sağlanır. Klasik ve lektin bağlı yolakta C1-inhibitör (C1-INH), patern tanıma molekülleri ile ilişkili serin proteazların aktivitesini düzenlemektedir. Ancak, C4b-bağlayıcı protein (C4BP) C4 düzeyinde aktivasyonu inhibe etmektedir. Factor I ve Factor H, C3- ve C5- konvertazlar üzerinden inhibitör etki göstermektedirler[16]. Faktör H, (C3b'den veya C3(H₂O)'dan Bb'leri ayrıştırarak) konvertazların bozunmasına neden olarak aktivite göstermesini engeller. Faktör I, C3b ile C3(H₂O)'yu aktif olmayan ve dolayısıyla yeni konvertazlar oluşturamayacak olan C3b(iC3b) ve iC3(H₂O)'ya parçalar. Faktör I aracılı bu reaksiyondaki kofaktör ise Faktör H'tır [17].

Endometriotik dokuda C3 varlığı ilk olarak 1980 yılında Weed ve Arquembourg tarafından ortaya konulmuştur [122]. Daha sonraki yıllarda Bartisik ve ark. tarafından yapılan çalışmada diagnostik laparoskopi yapılan hastaların endometrial dokusunda C3 ve C4 varlığı gösterilmiştir [123]. Endometriozis lezyonlarında kompleman sistem üyelerinin varlığı bir dizi çalışma ile doğrulanmıştır [124-129]. Tao ve ark.'nın yaptığı çalışmada tahmini C3 gen ekspresyonunun insan ötopik ve ektopik endometriumu arasındaki ayrımı gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre C3 mesajcı ribonükleik asit (mRNA) ve protein ekspresyonu insan ektopik

endometriumunda ötopik endometriuma kıyasla önemli derecede yüksek bulunmuştur [130]. Kompleman aktivasyonu iki iyi bilinen anafilatoksin olan C3a ve C5a'nın üretimini artırmaktadır. C3a ve C5a da peritoneal mast hücrelerini ve makrofajları uyarak histamin ve sitokin üretimine yol açabilmektedir. Bu durum da endometrial vasküler geçirgenliği artırarak inflamasyon ve ağrı oluşumuna yol açmaktadır [128]. Endometriosis hastalarının peritoneal sıvısında C3a artışı olduğu Agostinis ve ark.'nın yaptığı çalışmada gösterilmiştir [13]. Kabut ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise sağlıklı kontrollere kıyasla endometriosisli hastaların serum ve peritoneal sıvı örneklerinde C3c, C4 ve sC5b-9 düzeylerinde artış olduğu raporlanmıştır [12]. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada C1q, MBL ve C1-inhibitör düzeyleri endometriosisli kadınların peritoneal sıvı örneklerinde sağlıklı kontrollere kıyasla önemli derecede yüksek bulunmuştur [131]. Başka bir çalışmada ise endometriosisli hastaların ve sağlıklı kontrollerin serum örneklerinde C3a düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır [11]. Yapılan çalışmalarda yukarıda da anlatıldığı gibi endometriosis hastalarında klasik yolak ve lektin bağlı yolak elemanlarının kontrol grubuna kıyasla daha yüksek seviyelerde bulunduğu gösterilmiştir. Ancak alternatif kompleman yolağı ile ilgili bu alanda yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.8. ENDOMETRİOZİS VE MOLEKÜLER MEKANİZMALAR

Ektopik endometrium dokusundan ötopik endometrium dokusunun aksine fazla miktarda prostaglandin, östrojen ve birçok çeşit sitokin salınmaktadır ve bu durum hastalığın patogenezinde oldukça önemli rol oynamaktadır [132]. Bunun yanı sıra endometriosisi olan kadınların ötopik endometriumlarında da birçok anormallik saptanmıştır ki bu durum da hastalığın gelişiminde rol oynayan implantasyon, hücresel büyüme, proliferasyon ve inflamasyon gibi süreçlerde predispozan bir faktör olarak etki etmektedir. Ayrıca kadınların çoğunda retrograd menstrüasyon görülürken neden aynı ya da benzer oranda endometriosis gelişmediği de bu durumla açıklanmaktadır [133]. Endometriosisli hastaların ötopik endometrium dokularında apoptozise direnç olduğu gösterilmişken ektopik endometrium dokularında ise bu direncin daha da yüksek olduğu tespit edilmiştir [134]. Retrograd menstrüasyon ile peritoneal kaviteye ulaşan endometrial hücrelerin canlı kalma süreleri bu direnç sayesinde artmaktadır.

Aynı zamanda bu hücrelerin makrofaj aracılı immün sistem tarafından saptanma oranı da yine bu direnç sayesinde azalmaktadır.

Normal popülasyon ile endometriozisli hastalar karşılaştırıldığında siklooksijenaz-2 (COX-2) ve aromataz enzim miktarı endometriozisli hastalarda daha yüksek oranda tespit edilmiştir [135]. Aromataz enzimi östrojen sentezinde görev alırken COX-2 ise prostaglandin sentezinde görev alır. COX-2 ile prostaglandin sentezi uterus ve endometriotik dokularda IL-1b, prostaglandin E2 (PGE2 (otokrin etki ile)), VEGF ve östradiol tarafından uyarılır [66]. Progesteron, sekretuar fazda 17 beta-hidroksisteroid dehidrogenaz (17 β -HSD) aktivitesini stimüle ederek östradiolün daha az potent bir östrojen çeşidi olan östrona dönüşümünü indüklemektedir [66]. COX-2 ve aromataz aktivitesi endometriozisi olan hastalarda değerlendirildiğinde, ötopik endometrium dokusunda yüksek olarak bulunurken ektopik endometrium dokusunda ise daha da yüksek olarak tespit edilmiştir. Aromataz aktivitesinin yüksek olması ve 17 β HSD aktivitesinin düşük olması nedeniyle östrojen seviyeleri yüksektir. Prostaglandin düzeylerinin ise COX-2 dolayısıyla yüksek olduğu tespit edilmiştir. Tüm bu bilgiler ışığında normal endometrium, ötopik endometrium ve ektopik endometrium karşılaştırıldığında lokal östrojen düzeyinin yüksek olması, prostaglandin sentezi ile progesteron etkisine direncin temel farkları oluşturduğu söylenebilmektedir.

2.9. ENDOMETRİOZİS SEMPTOMLARI VE BULGULARI

Endometriozis hastalarında en sık izlenen semptomlar kronik pelvik ağrı, dismenore ve dispareni'dir. Endometriozis hastalığı özellikle adolesan dönemde başlamışsa, bu dönemde izlenen dismenore ve pelvik ağrının normalleştirilmesinin bir sonucu olarak tanı ve tedavide gecikmeler izlenebilmektedir [136]. Bunların yanısıra dizüri, tenezm, depresyon gibi birbiriyle ilişkisiz gibi gözükten belirtiler de izlenebilmektedir (Tablo 1).

Tablo 1. Endometriozis semptomları [137].

Ağrı	Vajinal Kanama	Bağırsak-Mesane	Diğer
Dismenore	Menoraji	Tenezm, ağrılı bağırsak hareketleri	Yorgunluk, tükenmişlik
Ağrılı ovulasyon	Polimenore	Bağırsak kanaması	Depresyon
Disparoni	Metroraji	İrritabl bağırsak semptomları	Sırt ağrısı
Kronik pelvik ağrı	Dizüri	Bacak ağrısı	

2.9.1. Ağrı

Endometriozisli hastalarda en önemli belirti ağrıdır ve genellikle tedaviye dirençlidir. Ağrının şiddeti hastalığın yaygınlığı ile ilişkili olmayabilmektedir. Evre I-II endometriozis hastalığı olmasına karşın şiddetli ağrı tarifleyen hastalar olabileceği gibi, frozen pelvisi mevcut olup şiddetli/yaygın hastalığı olan ancak ağrı tariflemeyen hastalar da mevcuttur. Ağrı, lezyonların lokalizasyonu ile infiltrasyon derecesine göre değişken olabilmektedir [138]. Buna karşın derin infiltratif endometriozisi olan hastalarda lezyonun yeri ve derinliği ağrının karakterine etki edebilmektedir. Ancak yine de lezyonun boyutu ile ağrı arasında bir ilişki bulunamamıştır [9].

Ağrının nedenlerini açıklamak için öne sürülen pek çok mekanizma mevcuttur: menstrüasyon sırasında endometriotik implantlardan oluşan veya retrograd menstrüasyon sonrasında oluşan fokal kanamanın direk veya indirek etkisi, inflamatuvar sitokinlerin peritoneal kaviteye olan etkisi ve pelvik sinir uçlarında iritasyon ya da direkt infiltrasyon en çok kabul görenleridir.

2.9.1.1. Dismenore

Endometriozisi olan hastalarda yüksek oranda prostaglandin salınımı olması nedeniyle dismenore de oldukça sık izlenebilen bir bulgudur ve bu prostaglandinler myometrial hipertoni ve buna sekonder iskemiye neden olabilmektedir [139].

Dismenore, pubertal dönemde okula devamsızlığa neden olan en yaygın jinekolojik şikâyet olup adölesanların %60-93'ünü etkilemektedir. Endometriomalar ile dismenore şiddetinin bir ilişkisi bulunmamaktadır [138, 140].

2.9.1.2. Disparoni

Üreme çağındaki kadınlarda disparoninin en önemli nedenlerinden birisi de endometriozistir. Genellikle rektovajinal septuma, uterosakral ligamente veya Douglas poşuna yerleşim göstermiş lezyonlarla ilişkilidir [141]. Özellikle sonradan ortaya çıkan disparoni, endometriozis açısından kuşkulandırıcı niteliktedir [142].

2.9.1.3. Dizüri

Endometriozisi olan kadınlarda, üriner traktus tutulumu %1-2 oranında görülmektedir. Genellikle mesane tutulumu izlenmektedir ancak nadiren de olsa üreter tutulumu ile böbreklere kadar uzanım gösterebilen tutulum paterni izlenebilmektedir. Tedavi ise lezyonun cerrahi olarak eksizyonudur [143].

2.9.1.4. Diskezi

Ağrılı dışkılama olması rektosigmoid tutulum göstergesi olabilmektedir. Diskezi, menstrüel sıklusa eşlik ederek sıklık şeklinde görülebilmektedir [144].

2.9.1.5. Kronik pelvik ağrı

Kronik pelvik ağrının en önemli nedenlerinden birisi de endometriozistir [144]. Kronik pelvik ağrı şikayeti nedeniyle başvuran binden fazla kadının dahil edildiği bir çalışmada, kadınların %70'inde endometriozis varlığı tespit edilmiştir. Endometriozisle ağrılı mesane sendromunun birlikte görülme oranı ise %48'dir [145].

2.9.2. İnfertilite

Yapılan çalışmalarda infertilitesi olan kadınlarda %25-50 oranlarında endometriozis varlığı tespit edilirken, endometriozisi olan kadınların ise %30-50'sinde infertilite varlığı saptanmıştır. Bir kohort çalışmasında ise endometriozisi olan 35 yaş altındaki kadınlarda görülen infertilite oranı, endometriozis bulunmayan kadınlara göre iki kat artmış olarak bulunmuştur [8, 146].

Endometriozis fertilitiyi farklı mekanizmalar üzerinden etkilemektedir. Peritoneal sıvıda meydana gelen kronik inflamatuvar süreçler ovaryan fonksiyonları ve fertilizasyonu bozabilmektedir [53]. Bunun yanı sıra ötopik endometriumda çeşitli anormalliklere neden olabilmektedir. Ayrıca pelvik adezyonlara da neden olabilmektedir. Disparoni nedeniyle cinsel birliktelik sıklığında azalmaya neden olabilmektedir. Kronik inflamasyona sekonder gerçekleşen durumlar haricinde adneksiyal anatominin bozulması sonucunda ovumun ovulasyon sonrası atılması ve yakalanması aşamalarında zorluklar da meydana gelebilmektedir [147].

Endometriozisin infertiliteye sebep olma mekanizmaları aşağıdaki gibi sıralanabilmektedir:

2.9.2.1. Distorsiyone pelvik anatomi

Endometriozis hastalığının oluşturduğu pelvik adezyonlar oositin fimbriya tarafından yakalanmasını veya transportunu zorlaştırarak infertiliteye sebep olabilmektedir [146].

2.9.2.2. Bozulmuş peritoneal fonksiyon

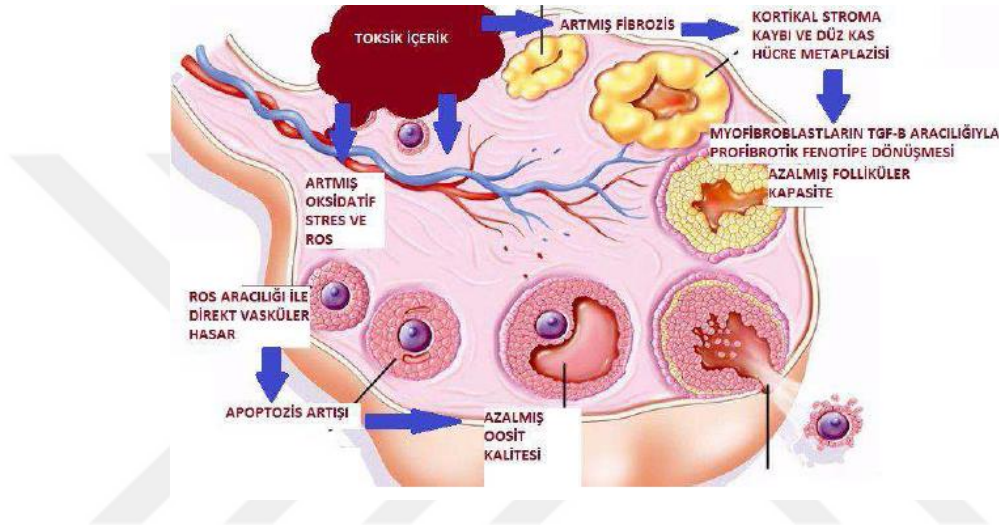
Endometriozisi olan hastaların alınan peritoneal sıvı örneklerinde artmış proteaz, prostaglandin ve inflamatuvar sitokin varlığı tespit edilmiştir. Fizyolojik düzeyin üzerinde bulunan bu maddeler ovulasyon ile ovum transportunu inhibe ederek ve sperm fonksiyonlarını olumsuz yönde etkileyerek infertiliteye sebep olabilmektedir [148, 149]

2.9.2.3. Bozulmuş implantasyon

Endometriozis ile implantasyon bozukluğu ilişkisi halen tam aydınlatılamamıştır. Endometriozisi olup yardımcı üreme tekniklerinin uygulanacağı hastalar ile erkek faktörü nedeniyle infertilite şikayeti olan iki ayrı grubun karşılaştırıldığı bir çalışmada, erkek faktörü olan grupta 16. günde bakılan insan koryonik gonadotropin beta (β -HCG) testi pozitifliği ve devam eden implantasyon oranları daha yüksek olarak tespit edilmiştir [150].

2.9.2.4. Azalmış oosit sayısı ve embriyo kalitesi

Endometrioma içeriğinde biriken kist sıvısında bulunan toksik dozdaki demir molekülleri, pro-inflamatuvar maddeler ile sitokinler çevre dokularda inflamasyon oluşturarak fibroze neden olmaktadır. Bunun bir sonucu olarak da ovaryan kortekste foliküler dansite kaybı izlenmektedir. Ayrıca bu toksik ortamda gelişen oositlerin kalitesi de olumsuz yönde etkilenmektedir (Şekil 4) [151].



Şekil 4. Ovaryan endometriozisin foliküler etkileri (ROS: Reaktif Oksijen Molekülleri, TGF- β : Transform Edici Büyüme Faktörü Beta) [151].

2.9.3. Perinatal Sonuçlar

Endometriozis ve gebelik birbirini iki yönlü olarak etkilemektedir. Endometrium yüzeyi ovulasyondan sonra desidualize olarak gebeliğe hazırlanmaktadır. Endometrial stromal fibroblastların sekretuar desidual hücrelere dönüşmesi süreci olan desidualizasyon olayı progesteron etkisiyle gerçekleşmektedir [152]. Endometriozis hastalığının varlığı desidualizasyon sürecini etkileyebilmektedir. Bunun yanı sıra koryodesidual tabakada (fetal membran) da yapısal ve moleküler değişiklikler olduğu görülmüştür [152].

Endometriozis ile ilgili belirtiler üzerine gebeliğin geçici de olsa olumlu etkileri olduğu gözlenmiştir [153]. Gebelik süresince ektopik desidua formasyonu (desiduozis) başta progesteron olmak üzere gebeliğe bağlı olarak yükselen birtakım hormonlara maruz kalır ve bunun bir sonucu olarak da endometriozis lezyon boyutlarında gebelik öncesine göre bir küçülme olduğu gözlenmiştir [154].

2.10. TANI VE FİZİK MUAYENE

Endometriozisin altın standart tanısı laparoskopi ile lezyonun görülmesiyle ve histolojik olarak ektopik endometrial gland ve stromanın uterus dışında saptanmasıyla konulur. Ancak hastalığın karakteristik belirtilerinin ve bulgularının varlığı histolojik olarak tanı koyma gerekliliğini ortadan kaldırılabilmektedir. Günümüzde hastalığa laparoskopik yöntemle tanı koymaya alternatif olabilecek kadar güvenilir olan bir non-invaziv tanı yöntemi bulunmamaktadır.

Endometriozisin esas olarak 3 ayrı tipe ayrılması ve bunlardan herbirinin farklı klinik bulgularla ortaya çıkması hastalığa non-invaziv yöntemlerle tanı koymayı zorlaştırmaktadır. Bunun yanısıra asemptomatik hastaların varlığı, hastalığın patogenezinin tam olarak anlaşılamamış olması ve adenomyozis gibi diğer komorbid durumlarla birlikte sıkça izlenmesi tanı sürecinin uzamasına neden olabilmektedir.

Pelvik ağrı; dismenore, dispareni, kronik pelvik ağrı gibi farklı şekillerde görülebilir ve endometriozisin en sık izlenen belirtisidir [155]. Pelvik ağrı endometriozis hastalığı için patognomonik değildir [156]. Hastaların %62'sinin pelvik ağrısı olduğu raporlanırken %79'unda dismenore varlığı tespit edilmiştir [155]. Pelvik ağrı ile kliniğe başvuran hastalarda ayırıcı tanıda pelvik inflamatuvar hastalık, myoma uteri, over kisti gibi jinekolojik sebepler ile interstisyel sistit, irritabl bağırsak sendromu, myofasial ağrı, fibromyalji gibi non-jinekolojik sebepler de düşünülmelidir [156]. Anamnez (özellikle ailede endometriozis öyküsü varlığı) ağrı etiolojini araştırma konusunda oldukça önemli bir yer tutmaktadır. Ayrıca hastanın geçirilmiş pelvik cerrahisi öyküsü (sezeryan ve myomektomi gibi) detaylıca sorgulanmalıdır. Endometriozisi olan hastalarda ağrı genellikle menstrüel siklus öncesinde başlayıp siklus boyunca devam eden (siklik ağrı) diffüz ağrı şeklinde oluşmaktadır [157]. Ağrıya eşlik eden kusma, rektal bası, epizotik diyare atakları izlenebilmektedir. Derin infiltratif endometriozisi olan hastalarda ise ağrı dispareni ve/veya defekasyon sırasında zorluk şeklinde izlenebilmektedir [158].

2.10.1. Fizik Muayene

Endometriozis tanısı için fizik muayene bulguları son derece önemlidir. Hafif endometriozis vakalarında jinekolojik muayenede herhangi bir bulgu elde edilemeyebilir. Jinekolojik muayene, ideal olarak hastalığın tanısının ve lezyonun

yerleşim yerinin tesbitinin en kolay olarak yapılabileceği menstrüel siklusta uygulanmalıdır [159, 160]

Hastalığın evresi ile endometriozis semptomlarının derecesi tam bir korelasyon göstermeyebilmektedir. İleri evre hastalığa sahip olan ancak asemptomatik olan hastalar da mevcuttur [161]. Derin infiltratif endometrioziste ise ağrı derecesi lezyonun yerleşim yeri ve derinliği ile ilişkilidir. Ekstrapelvik yerleşim gösteren lezyonlarda ise belirtiler lezyonun yerleştiği bölgeye göre değişiklik göstermektedir [161].

Endometriozisin fizik muayene bulguları her hastada farklı olabilmektedir. Eksternal genital bölge normal görünümde izlenir. Spekulum muayenesinde posterior fornikte yerleşim gösteren mavi veya kırmızı renkli lezyonlar izlenebilir [9]. Derin infiltratif endometriozise ait lezyonlar ise genellikle vajinal muayenede ve/veya bimanuel muayenede palpe edilir ancak çoğunlukla belirgin bir bulgu vermez. Derin infiltratif endometriozisi olan hastalarda özellikle vajen üst 1/3'ünde, uterosakral ligamanlarda ve Douglas poşunda fokal hassasiyet, nodül oluşumu ve endurasyon sıklıdır. Hastalarda endometrioma varsa muayene sırasında adneksiyel kitle palpe edilebilir. Fizik muayene hastalara özellikle menstrüel siklus sırasında yapıldığında tüm bu bulgular, endometriozis için daha sensitiftir. Ancak fizik muayenenin menstrüel siklus haricinde de tanıda önemli bir yeri vardır.

2.10.2. Laboratuvar Testleri

Endometriozis tanısında kullanılabilecek non-invaziv tanı yöntemlerinin geliştirilmesi amacıyla serum belirteçleriyle ilgili çok sayıda araştırma yapılmıştır. Ancak, endometriozis tanısı koydurabilecek bir serum belirteci ya da bir serum belirteç paneli (birkaç adet serum belirtecinden oluşan) henüz tanımlanamamıştır [43].

2.10.2.1. Kanseri antijen 125

Kanser antijen 125 (CA125) yüksek moleküler ağırlıklı bir glikoprotein olup esasen bir over kanseri hücre dizisine karşı oluşturulan bir monoklonal antikor olan OC-125 kullanılarak elde edilmiştir. Ancak; CA125 düzeyi myoma uteri varlığında, pelvik inflamatuvar hastalıkta, endometrioziste, gebelik durumlarında, menstrüel siklus sırasında ve ayrıca gastrointestinal sistem patolojileri varlığı gibi birçok benign

nedenlerle artabileceği gibi over kanseri (özellikle epitelyal over kanseri) gibi malign nedenlerle de artış gösterebileceğinden özgünlüğü düşük olan bir biyobelirteçtir [19].

CA125 ve diğer inflamatuvar belirteçlerle (artmış nötrofil/lenfosit oranı, IL-6) bu belirteçlerin endometriozis tanısında kullanılmasına yönelik çalışmalar yapılmıştır. Bu kapsamda yapılan 23 çalışmanın meta-analizinde, CA125'in hafif-orta derecede endometriozise kıyasla şiddetli endometriozis (evre III-IV; ovaryan endometriomalar) için biraz daha iyi performans gösterdiği tespit edilmiştir. Ancak; CA125'in endometriozis evrelerini saptama etkisi az olduğu için endometriozis tanısında rutinde CA125 kullanılmamaktadır [162]. CA125'in ayrıca hasta takibinde endometriozis nüksü ile malign dönüşüm riskini değerlendirmek amacıyla da kullanımı önerilmemektedir [163, 164]. Buna karşın, CA125 tanı koymak amacıyla tek başına kullanılamasa da transvajinal USG ile birlikte kullanımı endometrioma ile benign ovaryan kist ayrımında yol gösterici olabilmektedir.

2.10.2.2. Kanser antijen 19-9

Kanser antijen 19-9 (CA 19-9) glikoprotein yapılı bir belirteç olup özellikle gastrointestinal sistem patolojilerinde kullanılmaktadır. CA 19-9 düzeyinin endometriozisli hastalarda da artış gösterebildiği; ancak tanı koymada duyarlılığının CA125'ten de daha düşük olduğu bildirilmiştir [165].

2.10.2.3. Human epididimal sekretuar protein 4

Human epididimal sekretuar protein 4 (HE 4) bir diğer epitelyal over kanser belirteci olup endometriozis ile ovaryan maligniteleri birbirinden ayırt etmede faydalı olabileceği düşünülmektedir. Endometriozisli hastalarda HE4'ün, hastalığın maligniteye dönüşümünü gösterme konusunda CA125'ten daha duyarlı olduğu tespit edilmiştir [166].

2.10.2.4. İnflamatuvar ve immünolojik belirteçler

Özellikle IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , monosit kemoatraktan protein 1 (MCP-1) ile interferon- γ (IFN- γ) gibi inflamatuvar ve immünolojik belirteçlerin pek çoğunun endometriozisli hastalarda artabileceği tespit edilmiştir [167]. 122 serum biyobelirtecine ait sonuçların kıyaslandığı bir Cochrane derlemesinde, apoptozis

belirteçleri, anjiyogenez faktörleri ile büyüme faktörleri, hormonal belirteçler, hücre adezyon molekülleri, inflamatuvar belirteçler ile immun sistem belirteçleri ile mikroRNA'lar, tümör belirteçleri, oksidatif stres belirteçleri ve diğer protein belirteçlerinin birçoğu kısıtlı sayıda hasta içeren çalışmalarda da olsa değerlendirilmiştir. Ancak yapılan çalışmalar arasında her bir belirtecin tanısal değerinde önemli düzeyde değişiklikler olması nedeniyle genelleme yapılamamış ve bu belirteçlerden yalnızca IL-6, anti-endometrial antikorlar, CA125 ve CA 19-9 için meta-analiz yapılabilmektedir. Sonuç olarak, günümüzde endometriozis tanısı koymada kullanılabilecek bir serum biyobelirteci bulunmamaktadır [168].

2.10.2.5. Sistemik inflamatuvar yanıt

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, kan hücrelerinin birbirine oranı ile bulunan sistemik inflamatuvar yanıt belirteçleri olan monosit/lenfosit oranı (MLR), platelet/lenfosit oranı (PLR), nötrofil/lenfosit oranı (NLR), eritrosit dağılım genişliği (RDW) ile ortalama trombosit hacmi (MPV) düzeylerinin endometriozis hastalığının tanısında kullanılmasına yönelik değerlendirmeler yapılmıştır. Buna göre PLR ile NLR'nin yüksek olması, solid tümörlerde kötü sağkalım oraları ile ilişkili bulunmuştur [169, 170].

Endometriozis hastalığının, lokalize inflamatuvar bir durum olduğuna ve subklinik sistemik belirtileri bulunduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Buradan yola çıkılarak son yıllarda endometrioziste sistemik inflamatuvar yanıtın değerlendirilerek tanı konulmasına yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır. Sistemik inflamatuvar yanıt, kan dolaşımında yer alan beyaz kan hücrelerinin (WBC) dağılımında değişikliğe sebep olmaktadır. Nötrofili ve eşlik eden rölatif lenfositopeni izlenebilmektedir [171-173]. Endometriozis ile sistemik inflamatuvar yanıt ilişkisinin incelendiği bir çalışmada endometriozisi olan hastalarda MLR, PLR, NLR ile CA125 düzeyleri yüksek olarak tespit edilmiştir [174]. MLR, NLR ve PLR gibi sistemik inflamatuvar yanıtı değerlendirilmek için kullanılan kan parametrelerinin, endometrioma ile endometriozisin tanısında ve takibinde de kullanılabilirliğini araştıran çalışmalarda, hastalığa tanı koymada kullanılabilecek bir biyobelirteç kombinasyonunun bulunması hedeflenmektedir [175].

2.10.2.6. Antimüllerian hormon

Anti-Müllerian Hormon (AMH), kadında granüloza hücreleri tarafından salgılanan, AMH geni tarafından kodlanan, erkek embriyonun parametonefrik kanallarının (Müllerian kanallar) gelişimini engelleyen ve aynı zamanda Müllerian inhibitör faktör (MIF)/Müllerian inhibitör hormon (MIH) olarak da adlandırılan protein yapıda bir moleküldür.

AMH, kontrollü ovaryan stimülasyona (KOH) over yanıtını ölçmek için serum folikül stimulan hormon (FSH) düzeyi ile inhibin B ve östradiol seviyesine kıyasla daha iyi bir belirteç olarak ortaya çıkmıştır [176]. Serum AMH düzeylerinin kıyaslandığı bir çalışmada endometriozisi olanlarda daha düşük AMH seviyeleri ile ilişki saptanmıştır ve ayrıca şiddetli endometriozis hastalarında bu ilişkinin daha belirgin olduğu tespit edilmiştir. Bu hastalarda, KOH tedavisinde gonadotropin tedavi dozunu optimize etmek amacıyla AMH düzeyi ölçümü yapılması önerilmiştir [177].

2.10.2.7. C-Reaktif Protein

C-Reaktif protein, inflamasyon durumlarında, kanda düzeyi yükselen hepatik kökenli akut faz reaktanlarından biridir. Endometriozis patogenezi de çeşitli yönlerden inflamasyon ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir. 834 hastanın 370 tanesinde histolojik olarak endometriozis varlığının kanıtlandığı ve endometriozisteki sistemik yanıtı değerlendirebilmek için CRP değerinin kullanılmasını hedefleyen prospektif bir çalışmada kontrol grubu ile endometriozis hasta grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ve CRP düzeyi ölçümünün endometriozisin tanısıyla ve evrelemesiyle ilişkisiz olduğu değerlendirilmiştir [178]. Serum CRP düzeyi ölçümünün, rüptüre endometrioma vakalarında, diğer inflamatuvar parametrelerle birlikte akut inflamasyonu değerlendirmede kullanılabileceği düşünülmektedir, ancak bu konuda daha ileri çalışmalar yapılabilir.

2.10.2.8. Folikül Stimüle Edici Hormon ve Luteinize Edici Hormon

Folikül Stimüle Edici Hormon büyüme, menstrüasyon, folikül gelişimi ve ovulasyon da dahil olmak üzere cinsel gelişimi ve üremeyi düzenleyen hipofizer bir hormondur. Luteinize Edici Hormon (LH) ise hem kadınlarda hem de erkeklerde cinsel gelişim ve üremede önemli olan hipofizer bir hormondur. Her iki hormon da iki peptid

zincirinden oluşur ve heterodimerik protein yapıdadır. Alfa zincir aynı yapıdayken, beta zincir farklıdır ve reseptör spesifitesi ile fonksiyonunu belirlemektedir. Her iki hormon salınımı da gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) ile düzenlenmektedir. Yapılan çalışmalarda GnRH analoglarının ve antagonistlerinin endometriozis tedavisinde kullanılabildiği düşünüldüğünde, endometriozis etiopatogenezi anlaşılmasında bu iki hormon düzeyinin saptanması önem arz edebilmektedir [179].

2.10.2.9. Prolaktin

Prolaktin (PRL), ortalama 21,500 Da ağırlıkta, tek zincirli bir polipeptid yapılı hormondur. 50 kDa ve 150 kDa'lık varyasyonlar da gösterebilse de, en potent PRL formu 23,000 Da non-glikolize formudur. PRL de strese, cerrahiye, korkuya, uyarılmaya ve egzersize yanıt olarak salınımı artan hormonlardandır. Ancak meme başı uyarımı ile emzirme PRL sekresyonu için en güçlü ve en önemli uyaranlardandır [180].

İnfertilitesi olan endometriozisli kadınlarda PRL düzeylerinin yüksek seyrettiği şimdiye dek yapılan çalışmalarda raporlanmıştır [181] ve çoğu araştırmacı bu durumu hiperprolaktinemi ile infertilite arasında bir pozitif korelasyon olması şeklinde yorumlamıştır. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada ise PRL seviyeleri ile endometriozis evresi arasında anlamlı bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Bu çalışmaya göre PRL seviyeleri Evre I, II, III, ve IV hastada sırasıyla 12.5, 16.5, 19.5, ve 28.5 ng/mL ortalama değerlerinde bulunmuştur [182]. Bir başka çalışmada ise minimal/hafif endometriozisi olan fertil ve infertil hastaların serum PRL düzeyleri ile endometriozisi olmayan fertil ve infertil kontrol grubunun PRL düzeyleri kıyaslanarak PRL düzeylerinin bazal değerlerindeki yükselme araştırılmıştır. Her iki grupta da hasta serumlarında PRL düzeylerinde yükselme tespit edilmiş ancak bu yükselmenin fertil ve infertil grup arasında kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir [183]. Ancak, bu ilişkiyi doğrulayabilmek ya da yalanlayabilmek için çeşitli evrelerdeki endometriozis hastalarında bazal PRL konsantrasyonları ile ilgili daha ileri çalışmalar yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır [180].

2.10.2.10. Tiroid Stimulan Hormon

Tiroid Stimulan Hormon (TSH), glikoprotein yapıda bir hormondur. TSH'nin sentezlenmesi ve salgılanması, anterior hipofiz bezindeki tirotrop hücreler tarafından gerçekleştirilir. Diğer hipofizer glikoproteinler (FSH, LH) gibi iki adet non-kovalent yapıda alfa ve beta alt biriminden oluşmaktadır. Alfa alt birimi diğer üç hormonla aynı iken beta alt birimi diğerlerinden farklılaşmasını sağlamaktadır. Her iki alt birim de mRNA tarafından ayrı peptidler olarak üretilmektedir [184].

Endometriozis ile otoimmün hastalıkların ilişkisini araştıran bir meta-analizde otoimmün tiroid hastalıkları ile endometriozis arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır [185]. Ancak bir in vitro çalışmada, endometriozis ile tiroid otoimmünitesi arasında bir ilişki olduğu raporlanmıştır. Bu çalışmaya göre tiroid hormonları ile TSH reseptörlerinin ovaryan fonksiyonların düzenlenmesinde etkili olabileceği görüşü savunulmuştur [186]. 2022 yılında yapılan bir çalışmada ise endometriozisli hastaların serum TSH düzeyleri ile kemik mineral dansitesi (KMD) arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre TSH'nin endometriozis patofizyolojisi ile kemik metabolizmasında önemli rol oynayabileceği görüşü ortaya atılmıştır [187].

2.10.2.11. Östradiol

Östradiol (E2), östrol ve östriaol olmak üzere 3 ana östrojen formu vardır. E2 kadınlardaki en aktif, en potent östrojendir ve menstrüel siklusun ovulatuvar fazında endometrium proliferasyonunu uyarmaktadır [188]. E2, 17 beta hidroksisteroid dehidrogenaz tip 1 (HSD-17 β 1) aracılığıyla östrondan ya da XIX ailesi üyesi olan sitokrom P450 (CYP19, aromataz) aracılığıyla testosterondan üretilmektedir [189].

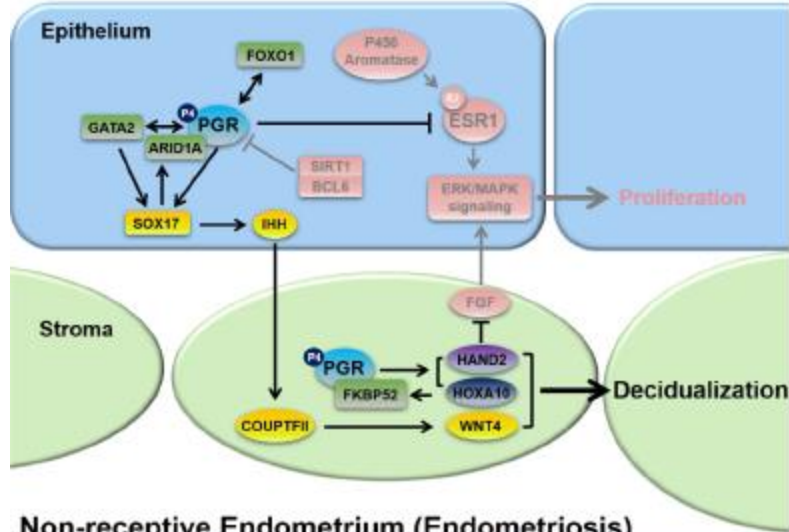
Endometriozis östrojen bağımlı olarak gelişen bir hastalıktır ve bu hastalığın çeşitli özellikleri östrojenin aşırı sentezi temelinde olduğu görüşüyle açıklanabilmektedir. Bu hastalığa yönelik uygulanabilen mevcut hormonal tedaviler dolaşımdaki östrojeni azaltmayı hedeflemektedir [189]. Bu noktadan hareketle endometriozis hastalarında serum östradiol düzeylerinin önemli olduğu ve ileri araştırmalara ihtiyaç duyulduğu düşünülmektedir.

2.10.2.12. Progesteron

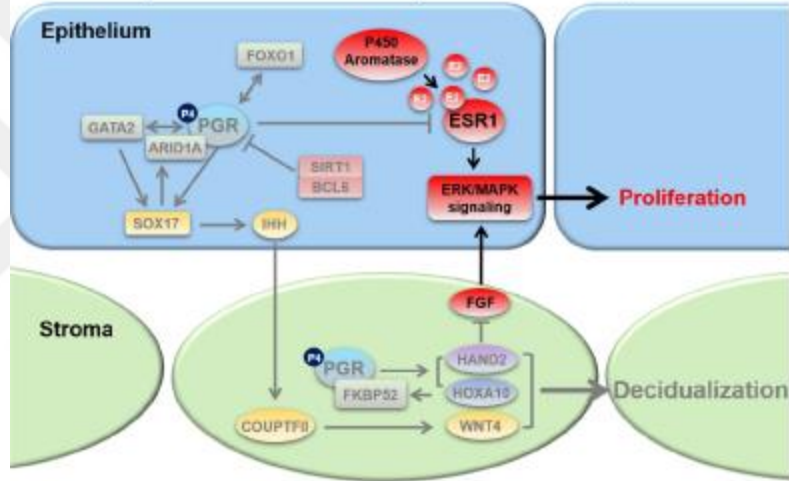
Progesteron, memelilerin üreme sisteminin normal fizyolojisinin sağlanmasında etkili olan steroid yapıda bir hormondur [190]. Esas olarak ovulasyondan sonra overde gelişen korpus luteum tarafından salgılanmaktadır. Bu hormonun fizyolojik rolleri ligandla aktive olan transkripsiyon faktörleri nükleer hormon süper-ailesinin bir üyesi olan progesteron reseptörleri aracılığıyla düzenlenmektedir [191].

Endometriozis tedavisinde E2 sinyallerinin düzenlenmesi kadar progesteron sinyallerini düzenleyen preparatlar da önemlidir (Şekil 5). Kombine oral kontraseptifler, progestinler, GnRH agonistleri ve aromataz inhibitörleri endometriozis medikal tedavisinde kullanılmaktadır. Bunların yanı sıra GnRH antagonistleri, selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERMs) ve selektif progesteron reseptör modülatörleri (SPRMs) endometriozis tedavisinde kullanımı açısından halen geliştirilme aşamasında olan preparatlardır. Bu tedaviler genellikle lezyonun büyümesini ve/veya pelvik ağrıyı durdurmayı hedefleyen tedavilerdir [192-194]. Ancak son zamanlarda endometriozis tedavisinde progesteron sinyal düzensizliğini düzeltmeyi hedefleyen tedaviler ön plana çıkmaktadır. Noretisteron asetat, levonorgestrel ve medroksiprogesteron asetat (MPA) gibi progestin temelli tedaviler endometriozis kaynaklı pelvik ağrı tedavisinde tercih edilmektedir [164]. Bu bileşenler hem ötopik endometriumda hem de endometriotik dokuda desidualizasyon ve atrofiye sebep olur [193]. Yapılan çalışmalarda bu preparatların endometriozis ilişkili pelvik ağrıyı azalttığı kanıtlanmıştır [195-197]. Yakın zamanda geliştirilmiş bir progestin olan dienogest (DNG) daha çok ümit vaad etmektedir. DNG'in endometriozis ilişkili pelvik ağrıyı azaltmada son derece etkili olduğu ve bunu yaparken düzensiz menstrüel kanama gibi yan etkilerinin son derece az olduğu kanıtlanmıştır [198, 199]. Laparoskopide görülebilir endometriozis lezyonlarının ve endometriozis ilişkili pelvik ağrının artmasında östrojenin rolü olduğu konusunda fikir birliği sağlanmış olmasına karşın; endometriozisin gelişiminde veya sebat etmesinde progesteronun rolü halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu sebeple bu konuda daha çok araştırma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Receptive Endometrium (Normal)



Non-receptive Endometrium (Endometriosis)



Şekil 5. Endometrioziste progesteronun ve östradiolün bilinen rollerini gösteren sistematik diyagram. (ARID1A: AT'den zengin etkileşim alanı 1A, BCL6: B hücreli KLL/lenfoma 6, COUPTFII: Tavuk ovalbumin upstream promotör-transkripsiyon faktörü II, E2: Östradiol, ERK: Hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz, ESR1: Östrojen reseptörü 1, FGF: Fibroblast büyüme faktörü, FKBP52: FK506 bağlayıcı protein prolil izomeraz 4, FOXO1: Forhead kutusu O1, GATA2: GATA bağlayıcı protein 2, HAND2: eksprese edilen kalp ve nöral krest türevleri 2, HOXA10: Homeobox protein-A10, IHH: Hint kirpi, MAPK: Mitojenle aktive olan protein kinaz, P4: Progesteron, PGR: Progesteron reseptörü, SIRT1: Sirtuin 1, SOX17: Cinsiyet belirleme bölgesi Y kutusu 17, WNT4: Wnt aile üyesi 4) [78].

2.10.2.13. Tam Kan Parametreleri

Endometriozis tam kan parametreleri ile ilgili son zamanlarda yapılan bir çalışmada serum eozinofil yüzdeleri ile nötrofil, lenfosit, kırmızı kan hücreleri (RBC) ve hemoglobin (HGB) sayıları endometriozisli hastalarda kontrole kıyasla anlamlı

düzeyde düşük bulunmuştur. Ayrıca monosit yüzdesi ile MLR, PLR ve CA125 hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada nötrofil ile lenfosit yüzdesi ve monosit, platelet sayıları, NLR, eozinofil/lenfosit oranı (ELR), sistemik immün inflamasyon indeksi (SII: platelet sayısı $\times$ nötrofil sayısı/lenfosit sayısı) ve sistemik inflamatuvar yanıt indeksi (SIRI: nötrofil sayısı $\times$ monosit sayısı/lenfosit sayısı) arasında anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır. Ayrıca endometriozis evrelerine göre de tam kan parametreleri kıyaslanmış ve eozinofil yüzdeleri ile CA125 düzeylerinin farklı endometriozis evrelerinde anlamlı düzeyde farklı olduğu tespit edilmiştir. HGB ile CA125 düzeyleri ise endometriozis insidansı ile korele bulunmuştur. Ayrıca endometriozis hastalarında anemi görülme olasılığının daha yüksek olabileceği yorumu yapılmıştır [200].

Yakın zamanda yapılan bir başka çalışmada ise yine tam kan parametreleri araştırılmış ve endometriozisli hasta grubunda kontrol grubuna göre nötrofil sayıları ile WBC, MPV, NLR ve PLR anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Ancak HGB konsantrasyonları, platelet sayısı ve mutlak lenfosit sayıları endometriozisli hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Evre III ve IV endometriozis hastalarının tam kan parametreleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu çalışmada ayrıca preoperatif tam kan değerlerinin endometriozis tanısı koydurmada yeterli güce sahip olmadığı tespit edilmiştir [201]. Endometriozisli hastaların serum tam kan parametrelerini inceleyen daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.10.2.14. Lipid Profili

Endometriozisli hastalarda serum lipoprotein düzeyi yükseklikleri kardiyovasküler hastalık riskinde artışla ilişkilidir [202]. Melo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ile yüksek dansiteli lipoprotein grubunda olmayan (non-HDL) lipoproteinlerin yükselmesiyle seyreden lipid profili bozuklukları peritoneal sıvıdaki oksidatif stres ve inflamasyonu artırarak endometriozis gelişim riskini artırabilmektedir [203]. Bu çalışma endometriozisli kadınların, endometrial dokuda inflamatuvar süreçler ve oksidatif stres için uygun olabilecek patolojik bir substrat sağlayıcısı olan bir çeşit dislipidemisi olduğu görüşünü desteklemektedir [204].

Endometrizisli hastaların serum total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve LDL düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek seviyelerde iken; trigliserit düzeylerinin açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır [205].

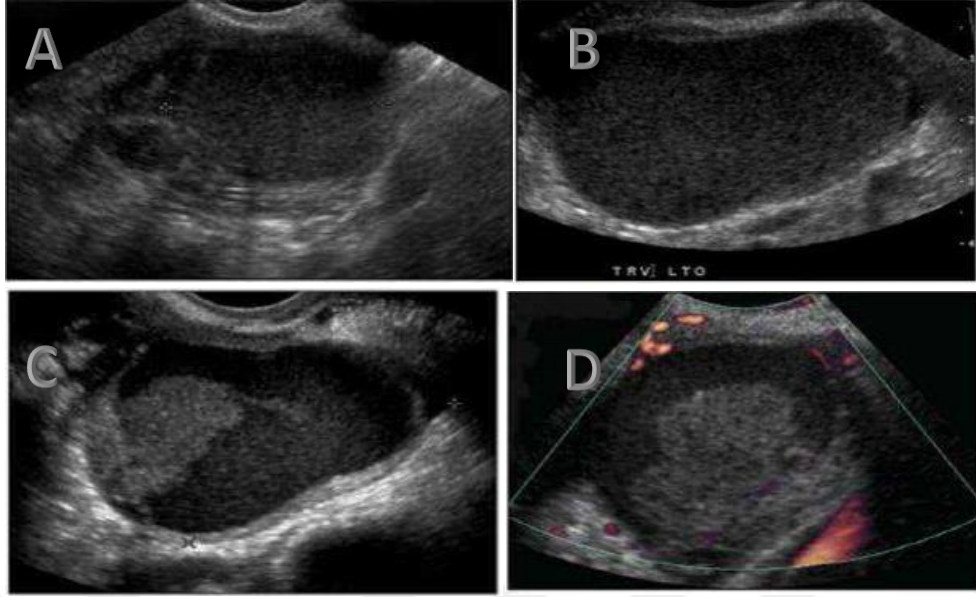
Sonuç olarak endometriozisli hastalarda diğer sağlıklı kadınlara göre dislipeminin olduğu çeşitli çalışmalarla desteklenmektedir [203, 204]. Endometriozisli hastalarda hastalığın gelişimi sırasında aterogenez riski artabilmektedir, ancak bu durumun korelasyonu henüz doğrulanamamıştır [206]. Ayrıca kompleman sisteminde yer alan bazı önemli moleküllerin adipöz dokudan sentezlendiği de düşünüldüğünde, endometriozisli hastalarda bu alanda yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.10.3. Görüntüleme Yöntemleri

Kronik pelvik ağrı etiyolojisinin araştırılması ve endometriozis cerrahisinde preoperatif değerlendirme yapabilmek amacıyla radyolojik görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Derin infiltratif endometriozis, endometrioma gibi lezyonların özelliğindeki değişiklikler ise görüntüleme yönteminin başarısını etkilemektedir.

2.10.3.1. Ultrasonografi

Ultrasonografik görüntüleme yöntemi, jinekolojik değerlendirme amacıyla genellikle ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Endometriomaların içeriği hemolize kandan oluşmaktadır, böylelikle düşük ekoda tipik buzlu cam görünümü oluşturmaktadır. (Şekil 6).



Şekil 6. Endometriomaların ultrasonografik görünümü [207] (A: Histolojik olarak tanı almış klasik endometrioma görünümü, B: Transvajinal ultrasonografide endometrioma görünümü, C: Kistik ve solid alanlar içeren 5,5 cm’lik yapının transvajinal sagittal görünümü, D: Power Doppler ile endometrioma içeriğinde internal kan akımı olmadığının görüntüsü).

Ultrasonografi poliklinik şartlarında da uygulanabilen bir görüntüleme yöntemi olduğu için endometriozisi olan hastalarda overdeki endometriomaların görüntülenmesi amacıyla kolaylıkla kullanılabilir. Ancak, ultrasonografinin uygulayıcının tecrübe düzeyine bağlı oluşu bu tetkikin sınırlandırıcı yönünü oluşturmaktadır. Endometriomaların, bilateral yerleşimli olabileceği gibi unilateral yerleşimli de olabileceğinin uygulayıcılar tarafından bilinmesi önemlidir. Pelvik anatomi incelenirken, hastalığa bağlı olarak oluşan fibrozis nedeniyle oluşan bu fibrozisin derecesine göre overin mobilitesinin azaldığı uygulayıcılar tarafından izlenebilir. Bilateral yerleşimli olan endometriomalar “öpüşen overler (kissing ovaries)” şeklinde, uterusun posteriorunda bitişik şekilde izlenebilir [208].

Hemorajik korpus luteum kisti ile endometriomalar sık sık karıştırılan iki yapıdır. Ayırıcı tanıda ultrasonografi önemli yer tutar; endometriomaların duvarı genellikle kalın ve düzensiz olarak izlenmekteyken hemorajik kistlerin duvarı ise çoğunlukla ince olarak izlenmektedir. Ultrasonografi, ovaryan endometriomaların tanısında yüksek sensitivite ve spesifisiteyle kullanılırken peritoneal endometriozisin tanısı için kullanımında başarı oranı oldukça azdır [209].

Endometriomaların varlığı ile peritoneal endometriozis lezyonlarının varlığı birbirleriyle zayıf olarak ilişkilidir. Peritoneal endometriozis tanısında pelvik ultrasonun yararlılığını artırabilmek amacıyla ultrason probu ile bölgesel hassasiyetin ortaya çıkartılması ve overlerin mobilitesinin değerlendirilebilmesi gibi “soft” (yumuşak) belirteçlerin kullanımına yönelik çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda, bu “soft” belirteçlerin kullanılması ile negatif prediktif değer %84 olarak bildirilmiştir. Ancak çoğu sağlıklı kadın da ultrason probunu rahatsız edici bulmaktadır, bu sebeple pozitif prediktif değer de düşük bulunmuştur [210].

Transvajinal ultrasonografi endometrioma tanısında oldukça yüksek duyarlılığa sahiptir ve hastalıktan şüphelenildiğinde kullanılacak ilk basamak görüntüleme yöntemi olmalıdır. Endometriomalar ultrasonografi ile kolaylıkla tespit edilebilirken pelvik adezyonların ve peritoneal implantların görüntülenmesinde başarısızdır. Endometriomaların ultrasonografi görüntüsü pek çok çeşitlilik gösterse de tipik olarak ekojen bir kist kapsülü içerisinde diffüz düşük dereceli internal ekolar içeren (buzlu cam) kist görünümü şeklinde izlenmektedir [211]. Endometriomaların karakteristik ultrasonografi bulguları %90’dan fazla sensitivite ve yaklaşık %100 oranında spesifiteye sahiptir [212]. Derin infiltratif endometriozisin transvajinal ultrasonografi ile değerlendirilmesi ise uygulayıcıyı zorlayıcı bir süreçtir. Uygulama sırasında ultrasonografi probu aracılığıyla uterus ile adnekslerin mobilitesinin değerlendirilmesi ile dens adezyonların ve cul de sac obliterasyonunun değerlendirilmesi uygulanabilecek yöntemlerdendir.

Uluslararası Derin Endometriozis Analiz Grubu tarafından transvajinal ultrasonografi ile endometriozis tanısı konulmasına yardımcı olabilecek bazı uygulama adımları tanımlamıştır [213]:

- Uterus ile adneksler endometriozis ve adenomyozis varlığı açısından ultrasonografi ile rutin olarak taranmalıdır. Adenomyozis ile yüzeysel endometriozis lezyonlarının birlikteliği derin infiltratif endometriozis ile birlikteliğine göre daha azdır.
- Over mobilitesi ile hassasiyet varlığı gibi transvajinal sonografik “soft” belirteçler ultrasonografi ile taranmalıdır. Hassasiyet varsa, özellikle bu bölgeye dikkatli değerlendirme yapılmalıdır.

- Douglas poşu “sliding sign (kayma işareti)” varlığı açısından değerlendirilmelidir. Ultrasonografi probu aracılığıyla servikse bası uygulandığında rektum ön duvarının vajenin posteriorunda serbestçe kaymasına “sliding sign” denilir.
- Derin infiltratif endometriozis nodülü varlığı açısından posterior (uterosakral ligamanlar da dahil olmak üzere) ile anterior (mesane de dahil olmak üzere) kompartman değerlendirmesi yapılmalıdır.

2.10.3.2. Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı Tomografi (BT) iyonize radyasyon içeren, tıbbi pek çok alanda yaygın olarak kullanılan bir görüntüleme yöntemi olsa da endometriozis hastalarında kullanımı oldukça kısıtlıdır. MRG yöntemi BT'ye kıyasla yumuşak dokudaki farklılıkları ayırt etme konusunda daha iyi sonuç verdiği için BT öncelikli tercih değildir. Akciğer endometriomaları, batın duvarı cerrahi skar yeri endometriomaları ve intestinal sistem endometriozisi gibi nadir durumlarda kullanımı mevcuttur [214, 215].

2.10.3.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Endometriozis lezyonlarının yerleşim yeri ile derinliğini belirleyebilmek için endometriozis hastalarında cerrahi planlanırken yumuşak dokuyu görüntülemeadaki üstünlüğü nedeniyle MRG kullanımı oldukça yararlı bulunmaktadır. Cerrahi yapılmadan önce hastalığın yaygınlığını ve şiddetini belirleyebilmek, cerrahın hastayı, hastanın kendisine özel riskler açısından (derin infiltratif endometrioziste bağırsak ve üreter tutulumu olması ve bundan kaynaklanan riskler gibi) bilgilendirmesinde fayda sağlamaktadır [216].

Endometriomaların tanısında görüntüleme yöntemleri içerisinde ilk tercih ultrasonografidir. Ancak; endometriomanın özelliklerinin değerlendirilmesinin zor olduğu durumlarda, kullanılabilecek görüntüleme yöntemleri arasında ikinci sırada MRG yer almaktadır. Kist duvarında izlenecek düzensizlikler malignite şüphesini akla getirebilmektedir. Bu durumlarda MRG'de T1 ile T2 ağırlıklı görüntülerde izlenecek endometrioma içerisinde hemolize olmuş kan koleksiyonunun karakteristik hiperintensite görüntüsü ile olası maligniteden veya kistik teratomdan ayırımı

yapılabilmektedir [216]. MRG ayrıca rektovaginal endometriozis vakalarında endometriotik nodüllerin ve uterosakral ligamanlarda yerleşimli derin infiltratif endometriozis lezyonlarının tespit edilmesinde de kullanılabilir. Ancak şiddetli dispareni olan her hastaya MRG yapılması maliyet etkin bir uygulama değildir.

Ultrasonografi ile MRG arasındaki temel fark MRG'nin ultrasonografiye göre akut dönemde oluşmuş veya daha önceden oluşmuş kanama odaklarını birbirinden daha iyi ayırt edebilmesidir. MRG'de endometriomalar T1 ağırlıklı kesitlerde homojen ve yüksek sinyal intensitesi gösterir, ancak T2 ağırlıklı kesitlerde hipointens bir görünüme sahiptir. Akut hemoraji durumlarında ise T1 ve T2 ağırlıklı kesitlerin her ikisinde de düşük sinyal intensitesi göstermektedir [217]. Ayrıca akut hemoraji vakalarının klinik takibi sağlandığında ilerleyen dönemlerde lezyon boyutlarında küçülme olduğu görülecektir.

2.10.3.4. İmmünosintigrafi ve Pozitron Emisyon Tomografi Görüntüleme

Endometriozis lezyonlarının tespitinde pozitron emisyon tomografinin (PET) ve immünosintigrafinin kullanımı için çalışmalar yapılmıştır [214]. PET incelemesinde tutulum artışının izlenmesinin, inflamasyon ile ilişkili olma ihtimali endometriozis varlığı ilişkili olma ihtimalinden daha yüksektir. Bu her iki yöntemin de endometriozis tanısının klinik kullanımında rolü yoktur ancak bu konuda yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.10.4. Histopatolojik Tanı

Endometrioziste altın standart tanı yöntemi, laparoskopik cerrahiyle lezyonun görülmesidir. Histopatolojinin pozitif raporlanmasıyla tanı doğrulanırken (Şekil 1); yetersiz doku alımı ve/veya endometriozis lezyonunun yaşı dolayısıyla dokudaki fibröz doku hakimiyeti sebebiyle endometrial gland ve stromanın tespit edilemeyebileceği nedeniyle genel olarak histopatolojinin negatif raporlanmasıyla tanının dışlanmayacağı kabul görmüştür. Bunun yanı sıra endometriozis lezyonunun zaman içerisinde menstrüel faz ve hormonal tedavi gibi etmenlere bağlı olarak makroskopik değişim gösterebileceği de unutulmamalıdır. Ancak yine de olası bir maligniteyi dışlayabilmek amacıyla histolojik materyal alınması önerilmektedir [43].

Endometriozis materyalleri mikroskopik olarak incelendiğinde ektopik yerleşimli endometrial gland, stoma ve hemosiderin yüklü makrofajlar izlenecektir. Lezyonların görünüşleri farklılıklar içerebilmektedir. İnflamasyon içeren, iyi damarlanan aktif endometriozisten oluşmuş “kırmızı” lezyonlar erken lezyonlar olarak adlandırılırken, damarlanma içeriği son derece az olan kollajen ile skar dokusunun bolca görüldüğü “beyaz” lezyonlar endometriozis lezyonlarının döngüsünün son evre lezyonlarıdır. Siklik hormon düzeylerine cevaben oluşan ardışık kanamalarla, hemoliz ve hemosiderinin zaman içerisinde yoğunlaşmasıyla oluşmuş matür, “siyah” lezyonlar klasik “çikolata kistleri” olarak bilinmektedir. Histopatolojik bulgularla laparoskopik bulgular arasındaki farklılıklar en çok skar oluşmuş lezyonlarda görülmektedir [218].

2.10.5. Terapötik Denemeler ve Cerrahi Tanı

Anlatılan bu diğer yöntemlerle tanı konulamadığında medikal tedavi ajanları özellikle adölesan dönemde tanı yöntemi olarak kullanılabilir. Bu grup hastalarda özellikle nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ) ile östrojen/progesteron içeren oral kontraseptifler veya sadece progesteron içeren ilaçlar birlikte kullanılabilir. GnRH agonistleri ise erişkin dönem hastalarda bu amaçla kullanılabilen ajanlardır. Ayrıca menstrüasyonun kesilmesine karşın belirtiler devamlılık gösteriyorsa endometriozis harici diğer etiyolojik faktörler tekrar gözden geçirilmelidir. Gereksiz diagnostik laparoskopiden kaçınmak için bu yönetim şeklinin uygulanması önemlidir.

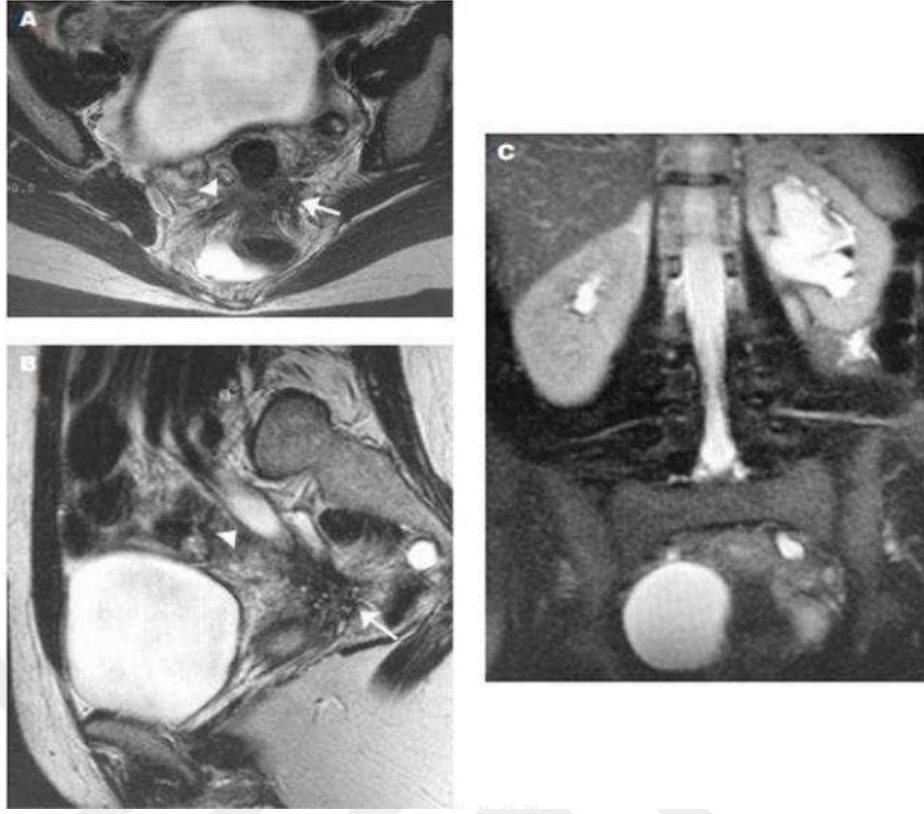
Yukarıda da söz edildiği üzere endometriozisin altın standart tanı yöntemi laparoskopik cerrahidir. Lezyonun intraoperatif olarak gözlemlenerek doğrudan tanımlanması ve bunun yanı sıra histopatolojik olarak değerlendirilmesi de gerekmektedir. Alınan endometriozis materyali endometrial gland, stroma ve hemosiderin yüklü makrofajları da içeren tipik bir histopatolojik görünüme sahip olarak izlenecektir [219]. Uygulanacak endometriozis cerrahisi için en uygun zamanlama genel olarak belirlenmemiştir ancak bulguların atlanma olasılığına karşın hormonal/medikal tedavi devam ederken veya tedavi bitiminin ardından ilk 3 aylık süreçte cerrahi tercih edilmemesi önerilmektedir [43].

Laparoskopik cerrahi sırasında intraoperatif olarak görülen klasik implant görüntüsü “powder-burn (barut yanığı)” lezyonlar olarak adlandırılan mavi-siyah (hemosiderin yüklü eritrositleri içerir) lezyonlardır ve bu lezyonların çevresi fibrozis

ile kaplanmıştır. Bu lezyonlar genellikle over, ovaryan fossa, uterosakral ligamentler ile cul-de-sac'ın peritoneal yüzeylerinde yerleşik olarak izlenmektedir [219].

2.10.5.1. Transvaginal Hidrolaparoskopi

Bu yöntem, umblikal yolla yapılan tanısal laparoskopik cerrahiye alternatif olarak tanımlanan bir tekniktir. Bu teknik uygulanırken posterior fornikse lokal anestezi uygulanır ve “veress iğnesi” yardımıyla Douglas poşuna girilmektedir. Bu yöntem, 3 mm’lik trokar girişinin ardından 2,7 mm’lik yarı-rijid bir endoskop ile salin kullanılarak ofis koşullarında uygulanabilecek bir işlem olarak ortaya konulmuştur. Bu yöntem ile overler, uterosakral ligamentler, fallop tüpleri ve Douglas poşunun görüntülenmesi mümkündür. Bu yöntemin aynı zamanda tubal açıklığın değerlendirilmesi amaçlı kullanımı da öne sürülmüştür (Şekil 7) [220]. Genel anestezi gereksinimi olmayan bir yöntem olması ve endometriozisin en sık yerleşim yerlerini görme imkânı sağlaması gibi avantajlar sağlamasına karşın bu yöntemle tüm pelvisin görüntülenmesi mümkün olmamakta ve görüntülenebilen herhangi bir patolojiye yönelik operatif bir müdahale genellikle yapılamamaktadır. Ayrıca frozen pelvisi olan hastalarda rektum ve bağırsağın yaralanması riski ile vaginal asendan enfeksiyon oluşma riskleri mevcuttur. İşte bu gibi sınırlandırıcı yönleri nedeniyle popüler bir tanısal yöntem olarak kullanılmamaktadır.



Şekil 7. Üreteral endometriozis MRG görünümü [221] (A: Rektovajinal duvarda yer alan, uterosakral ligamente (ok) infiltre olmuş 3 cm’lik endometriotik nodülün aksiyal T2 ağırlıklı kesit görünümü, B: Endometriotik nodül (ok) tarafından meydana gelen distal üreter striktürünün (ok başı) T2 ağırlıklı sagittal kesit görünümü, C: Sol böbrekte hidronefrozu gösteren koronal kesit MRG ürografi görünümü).

2.10.5.2. Pelvisin Laparoskopik Görüntülenmesi

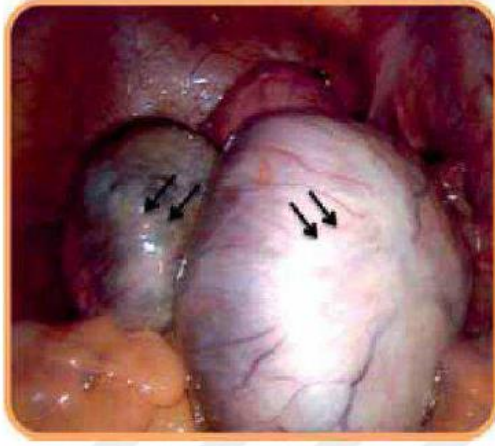
Günümüzde ‘‘altın standart’’ olan tanı ve aynı zamanda tedavi yöntemi pelvisin laparoskopik olarak görüntülenmesidir [43]. 1970’li yıllara kadar endometriozis tanısında kullanılan geçerli cerrahi yöntem laparotomiydi. Laparoskopi jinekolojide 1970’lerde tubal ligasyon amaçlı kullanıma girmiş ve takip eden dönemde endometriozisin de dahil olduğu birçok jinekolojik hastalıkta laparotominin yerini almıştır.

Genel anestezi gerektiren bu cerrahi yöntemde kullanılan ilk giriş yeri genellikle umbilikustur. Buradan girilerek karbondioksit gazı ile batin boşluğunun şişmesi sağlanır. Ardından laparoskopik optik cihaz (kamera) yardımıyla pelvis panoramik olarak görüntülenir. Endometriozisli hastaların %30-50’sinde infertilite ilişkili problemlerin eşlik ettiği düşünülecek olursa, laparoskopiyle eş zamanlı olarak

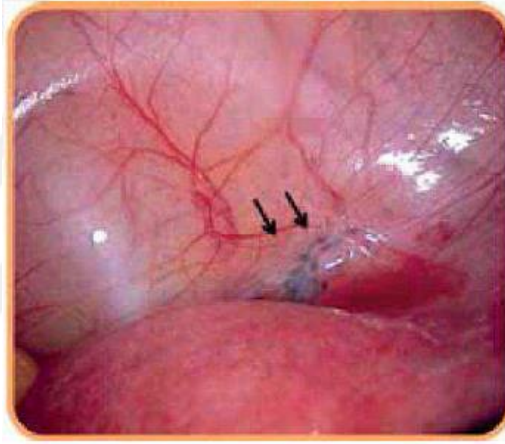
tubal açıklığın değerlendirilmesi, komplet tubal obstrüksiyon durumunda hastanın vakit kaybetmeksizin in-vitro fertilizasyona (IVF) yönlendirilmesine olanak tanımaktadır [222]. Diagnostik laparoskopi planlanan hastalarda cerrahi uygulanmadan önce, gereklilik halinde uygulanabilecek eş zamanlı operatif laparoskopi konusunda bilgilendirme yapılırsa ve gerekli onamlar alınırsa ikinci bir cerrahi girişimden kaçınılmış olunacaktır.

Endometriotik lezyonların laparoskopide (Şekil 8) değişik görünimleri mevcuttur. Bu lezyonlar endometriozis histolojisiyle ilişkili olduğu düşünülen beyaz, kırmızı renkte ve hemosiderin birikimiyle ilişkili olduğu düşünülen siyah-mavimsi (barut yanığı) renkte olabilmektedirler. Peritoneal endometriozis lezyonlarının (Şekil 9) morfolojik görünümü düzgün sınırlı yüzeyel implantlardan, hemoraji içerikli küçük kistlere, seröz veya berrak veziküllerden, adezyon sebebiyle çekilmeler yaparak çevre dokuyu destrükte etmiş noduler yapılara kadar çeşitlilik gösterebilmektedir. Endometriozis lezyonlarını tanıyabilmek açısından ve özellikle de bağırsak, üreter, mesane lezyonları varlığında müdahale açısından da cerrahi deneyim son derece önemlidir. Derin infiltratif endometriozis (Şekil 10) hastalığın ciddiyetini gizleyecek şekilde minimal hastalığın görüntüsünde olabilmektedir. Derin infiltratif pelvik endometriozisli hastalarda douglas derinliğinin azalmış olması, endometriozis lezyonlarının yalnızca rektovaginal septumda gelişmediğini, aynı zamanda intraperitoneal olarak da anterior rektal duvar adezyonları arasında geliştiğini ve böylelikle bunun ana başlangıç noktası olarak ekstraperitoneal bir gelişimin söz konusu olduğunu düşündürebilmektedir [223].

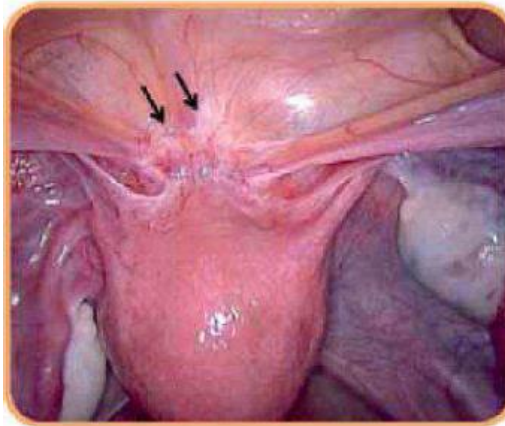
Ovaryan endometriomalar için laparoskopinin duyarlılığı %97 iken özgüllüğü %95 olarak bildirilmiştir. Endometriozisin over tutulum şekli, “çikolata kisti” de denilen büyük endometriomalardan (Şekil 7), yüzeyel noktasal tutulumla kadar değişkenlik gösterebilmektedir. Endometriomalarda, hemorajik corpus luteum kistlerinde ve neoplazilerde bulunan kist sıvısına benzer yapıda olabileceği için ayırıcı tanıyı yapabilmek ve patolojik ayrımı sağlayabilmek amacıyla doku biyopsisi yapılması ve mümkünse kist yapısının tamamen çıkartılması hedeflenmelidir [20].



Şekil 8. Endometrioma “Çikolata Kisti” laparoskopik görünümü [224].



Şekil 9. Superfisiyal peritoneal endometriozis [224].



Şekil 10. Derin infiltratif endometriozis ve adezyonlar [224].

2.11. SINIFLANDIRMA

Endometriozis çeşitli şekillerde prezente olabildiği için hastalığın sınıflandırılması her zaman tartışmalı ve zorlayıcı nitelikte olmuştur. Sınıflandırmaların kaynaklandığı temel nokta histolojik, anatomik, cerrahi evreleme ile son zamanlarda prognostik faktörlerdir. Bu konudaki çalışmalar endometrioze bağlı belirtileri azaltmayı ve tedavisine katkı sağlamayı, hayat kalitesini arttırmayı ve rekürrensi azaltmayı hedeflemektedir. Bununla birlikte, kullanımdaki mevcut sınıflandırma sistemlerinin hastalığın belirtileri ile korelasyonunun az olması sebebiyle bu sınıflandırma sistemleri çok fazla yol gösterici olamamaktadır. Ancak sınıflandırmanın endometriozisi olan hastalara tanı koyma ve hastalığı olan popülasyonda semptomlara göre en başarılı tedaviyi sunabilmek açısından önemli rolü olduğu düşünülmektedir.

Günümüzde en sık kullanılan sınıflandırma sistemi, Amerikan Üreme Tıbbi Derneği'nin belirlediği sınıflandırma sistemi olan “revised American Society for Reproductive Medicine (rASRM)” sınıflamasıdır (1997). Bu sınıflandırma sistemi ilk olarak 1979 yılında malign hastalık evrelemesi için kullanılan yöntem esas alınarak laparoskopi ve laparotomi ile elde edilen bulgular ışığında oluşturulmuştur. İlerleyen dönemde revizyonlar yapılarak overlerdeki ve peritondaki lezyon boyutu, yine overlerdeki ve fallop tüplerindeki adezyonlar ile posterior cul-de-sac obliterasyonu esas alınmış ve böylelikle bu sınıflandırma sisteminin yenilenmesi sağlanmıştır. Bu sınıflandırma sistemine göre hesaplanan tüm puanlar toplanarak ortaya çıkan son puan esas alınır ve hastalık dört önem derecesine göre sınıflandırılır [225]:

- Evre I (1-5 puan): Peritoneal yüzeylerde izole olmuş ve adezyon bulgusu olmayan lezyonlardır. Minimal endometriozis olarak da adlandırılmaktadır.
- Evre II (6-15 puan): Peritoneal yüzey ve overlerde dağınık halde bulunan, lezyon boyutları toplandığında 5 cm'den az yer kaplayan ve adezyon bulgusu olmayan lezyonlardır. Hafif endometriozis olarak da adlandırılmaktadır.
- Evre III (16-40 puan): Fallop tüpü ve/veya overlerde adezyon bulgularıyla birlikte seyredabilen yüzeyel ve invaze multifokal hastalıktır. Orta dereceli endometriozis olarak da adlandırılmaktadır.

• Evre IV (>40 puan): Büyük ovaryan endometriomaları da içeren yüzeyel ve invaze multifokal hastalıktır. Bu evrede over, fallop tüpü ile cul-de-sac'ta dens adezyonlar mevcuttur. Şiddetli endometriozis olarak da adlandırılmaktadır.

rASRM sınıflandırma sistemi (Tablo 2) günümüzde en iyi bilinen ve en çok kullanılmakta olan sınıflandırma sistemi olması açısından önemlidir. Ancak bu sınıflandırma sisteminde derin infiltratif endometriozis varlığı, ağrı, infertilite gibi durumlar sisteme dahil edilmediği için rASRM bu konularda eksik bilgi sağlamaktadır ve endometriozisin morfolojik tutulumu hakkında bilgi vermemektedir.

Tablo 2. rASRM sınıflandırması [226].



**AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE
REVISED CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS**

Patient's Name _____ Date _____

Stage I (Minimal) - 1-5 Laparoscopy _____ Laparotomy _____ Photography _____

Stage II (Mild) - 6-15 Recommended Treatment _____

Stage III (Moderate) - 16-40 Prognosis _____

Stage IV (Severe) - >40

Total _____

PERITONEUM	ENDOMETRIOSIS	<1cm	1-3cm	>3cm
	Superficial	1	2	4
	Deep	2	4	6
OVARY	R Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
	L Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
POSTERIOR CULDESAC OBLITERATION	Partial	4		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, flame-like, 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: _____

To Be Used with Normal Tubes and Ovaries



To Be Used with Abnormal Tubes and/or Ovaries



Adamson ve Pasta tarafından 2010 yılında “Endometriosis Fertilite İndeksi (EFI)” adında yeni bir sınıflandırma sistemi yayınlanmıştır. Bu sınıflandırma sistemi, diğer sınıflandırma sistemlerinde eksik olan cerrahi ile tanımlanmış endometriozisi olan infertil hastalarda (IVF dışı popülasyonda) gebelik oranlarını öngörmeyi hedeflemiştir. Bu amaçla 579 adet infertil hastanın verisi toplanarak 275 değişkenli bir veri tabanı oluşturulmuş ve gelişmiş istatistiksel yöntemler kullanılarak analiz edilmiştir [227]. Bu çalışma kapsamında yapılan ön analizlerde hasta anamnezinde özellikle yaş, gebelik öyküsü, infertilite süresi gibi ana parametreler, endometriozis ile ilgili alınan önceki tedaviler ve erkek partner ile ilgili faktörler gibi diğer parametreler de göz önünde bulundurulmuştur. Bu sınıflamaya göre over, tüp ve fimbria cerrah tarafından intraoperatif olarak değerlendirilir ve fonksiyonuna göre şiddetli, orta, hafif disfonksiyon ve normal olarak (sırasıyla 1,2,3,4 puan) skorlanmaktadır. Bu skor tüpün over üzerinde hareket edebilmesi durumu, spermin uterusu ilerleyebilme kapasitesi, yumurta ve embriyo için gerekli ortamın sağlanabilmesi ile embriyonun uterusu geçebilmesi, fimbrianın over üzerinde hareket ederek yumurta toplama yeteneği ile overlerin folikül geliştirme, barındırma ve bunların fimbria tarafından alınmasına izin verme yeteneği ile ilgili bilgi vermektedir. Tüm bu bahsedilen parametreler hesaplanarak 0-10 arasında bir EFI skoru oluşturulur (0: kötü prognoz – 10: iyi prognozu göstergesidir) (Tablo 3). EFI skoru operasyondan sonraki ilk 3 yıldaki kümülatif gebelik oranlarını öngörmektedir ve bu oran %10'dan (EFI 0-3) %75'e (EFI 9-10) kadar değişebilmektedir [227].

Tablo 3. Endometriozis Fertilité İndeksi [226].

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI) SURGERY FORM

LEAST FUNCTION (LF) SCORE AT CONCLUSION OF SURGERY

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

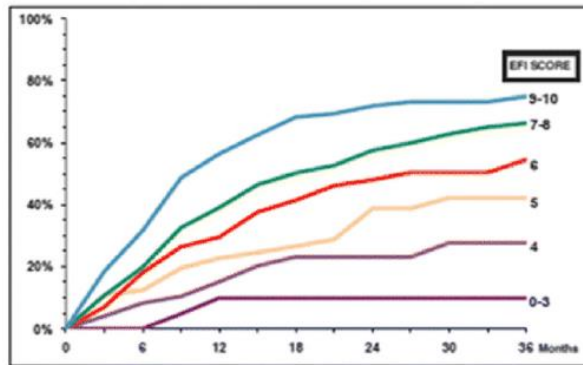
To calculate the LF score, add together the lowest score for the left side and the lowest score for the right side. If an ovary is absent on one side, the LF score is obtained by doubling the lowest score on the side with the ovary.

Lowest Score		+		=	
	Left		Right		LF Score

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI)

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

ESTIMATED PERCENT PREGNANT BY EFI SCORE



Bir diğér sınıflandırma sistemi ise “Enzian Sınıflandırma Sistemi” olarak adlandırılan sınıflamadır. Bu sistem ise rASRM’nin dahil etmediğı derin infiltratif endometriozis ile ilgilidir. Bu sistemde en son 2010-2011 yıllarında revizyon yapılmıştır. Bu sisteme göre ilk olarak retroperitoneal yapılar üç ana kompartmana ayrılmıştır [228].

- Kompartman A: Rektovajinal septum ve vajina
- Kompartman B: Pelvik duvara kadar sakrouterin ligament
- Kompartman C: Rektum ve sigmoid kolon.

Bu kompartmanlar oluşturulduktan sonra ise lezyonun derinliğine göre evreleme yapılmıştır:

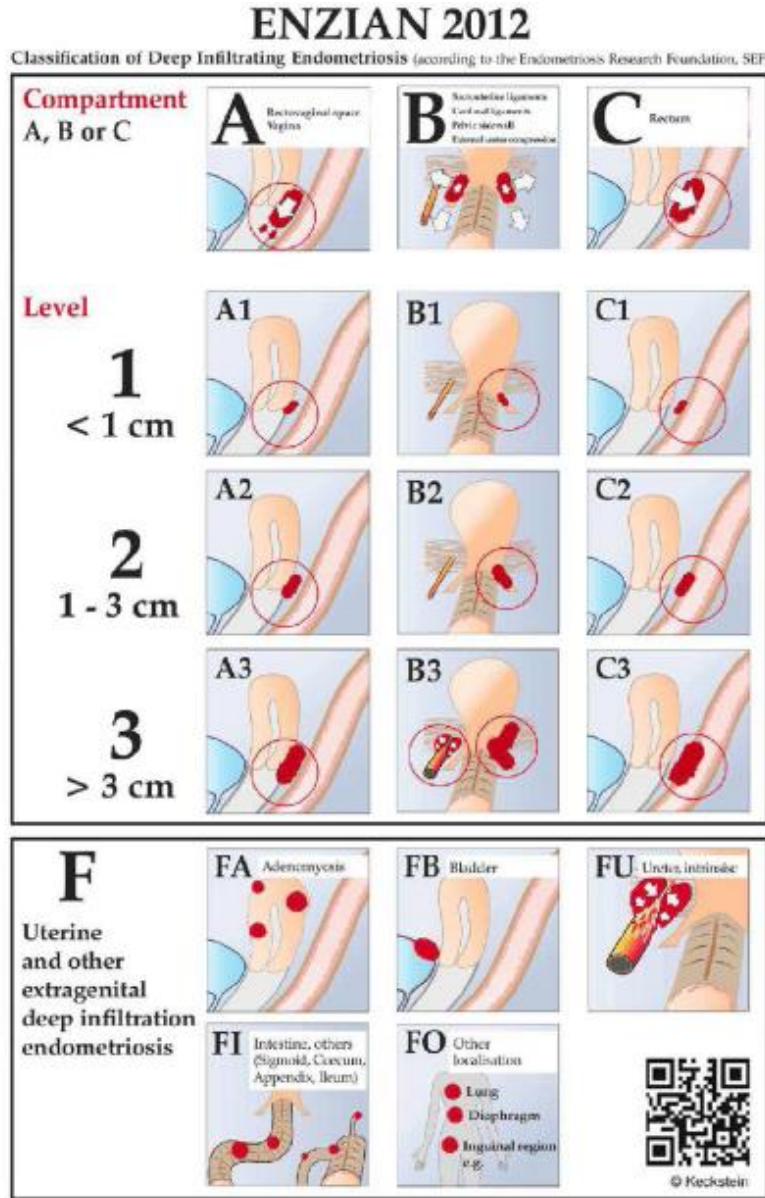
- Evre 1: <1 cm invazyon
- Evre 2: 1-3 cm arası invazyon
- Evre 3: >3 cm invazyon

Bu sınıflandırmaya göre organ invazyonları ile gerçek pelvis dışarısındaki invazyonlar farklı bir harf ile sınıflandırılır [228].

F: uzak (far/foreign) anlamında kullanılır. Buna göre; FA = Adenomyozis, FB = Mesane tutulumu, FU = reterin intrinsik tutulumu, FI = Rektosigmoid bileşkeye kadar olan bağırsak tutulumu ve FO = diğer (rneğin karın duvarı tutulumu) olarak adlandırılmaktadır.

Enzian sınıflandırması (Tablo 4) ile derin infiltratif endometriozis lezyonlarının yeri ve büyüklüğü ile retroperitoneal yapılarıdaki tutulumların özellikleri ile ilgili (zellikle preoperatif dönemde kullanılmak üzere) rASRM'ye göre daha detaylı bilgi elde edilebilmektedir.

Tablo 4. Enzian sınıflandırması [229].



2.12. TEDAVİ

Endometriozis tedavisi hastanın detaylı anamnezi, belirti ve bulguları dikkatlice değerlendirildikten sonra kişiye özel olmalıdır. Hastanın tedavisi planlanırken hastalığın klinik prezentasyonu (ağrı durumu, infertilite varlığı, kitle etkisi vb), hastanın çocuk isteğinin olup olmaması durumu, semptomların ciddiyeti, kullanılması planlanan ilaçların yan etkileri, hastanın menopozal durumu, lezyonun yeri ve boyutu, cerrahi komplikasyon oranları ile tedavinin maliyeti göz önünde

bulundurulmalıdır. Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (ASRM- American Society for Reproductive Medicine Practice Committee) endometriozisin yaşam boyu takip gerektiren kronik bir hastalık olarak ele alınması gerektiğini, medikal tedavi kullanım oranlarının artması ve tekrarlayan cerrahi oranlarının azalması gerektiğini savunmaktadır [230].

Ancak tedaviye karşın bulguların tekrarlama riski oldukça yüksek saptanmıştır. Literatüre göre hastalığın tekrarlama oranları ilk 1 yıl için yaklaşık % 10 iken, 2 yıl için % 25 ve 5 yıl için ise % 45’dir [231]. Tüm bunlara göre endometriozis tedavisinin amacı:

- Endometriozis lezyonlarının tamamını veya büyük bir kısmını çıkartmak veya tahrip etmek,
- Normal anatomik yapıyı tekrar oluşturmak,
- Hastalığın ilerlemesini geciktirmek ya da tamamen önlemek,
- Hastanın şikayetlerini ortadan kaldırmak ve
- Fertiliteyi sağlamak olmalıdır.

2.12.1. Bekleme Tedavisi

Evre I (minimal) ile Evre II (hafif) endometriozis ilişkili infertilitenin tedavisinde hasta genç yaşta ise ve infertilite süresi kısa ise bekleme yaklaşımı denenebilmektedir. Bu grup hastaların büyük çoğunluğunda takip sırasında %55-75 oranında spontan konsepsiyon elde edilebildiği gösterilmiştir [231]. Ancak Evre III ile Evre IV hastalığı olan, şiddetli ağrı veya infertilite şikâyeti bulunan hasta grubunda bu yöntemden fayda görme oranları oldukça düşük kalmaktadır.

2.12.2. Medikal Tedavi

Endometriotik lezyonlar, histolojik ve biyokimyasal düzeydeki farklılıklarından dolayı hormonal tedaviye endometrial kavitedeki endometrium dokusu gibi yanıt vermemektedir. Medikal tedavide kullanılan ilaçlar genellikle endometrial büyümeyi baskılayıp yalancı gebelik durumu veya suni menopoz ortamı oluşturan ve çoğunlukla amenoreye neden olan ilaçlardır. Hastalar medikal tedavi

devam ederken bu baskılanmadan dolayı fayda görse de tedavi bittiğinde nüks görülebilmektedir.

2.12.2.1. Nonsteroid Anti İnflamatuvar İlaçlar

Pelvik ağrı şikayeti hafif düzeyde olan hasta grubunda NSAİİ bir tedavi seçeneği olarak tercih edilebilmektedir. Bu grup ilaçların etki mekanizması pelvik ağrıyı tetiklediği düşünülen prostaglandinlerin üretimini azaltmasına dayanmaktadır. Pelvik ağrı şikayetini hafif düzeyde tarif eden hastalarda NSAİİ ile % 72 oranında fayda sağlandığı tespit edilmiştir [232]. Sonuç olarak endometriozis hastalarında pelvik ağrı şikayetinde medikal tedavi için tercih edilebilecek ilk basamak ilaçlar NSAİİ'lerdir.

2.12.2.2. Kombine Oral Kontraseptifler

Endometriotik odakların baskılanabilmesi için yalancı gebelik durumu/suni menopoza hali oluşturmak amacıyla yüksek doz oral kontraseptifler (kombine drospirenon ve etinilestradiol, estradiol valerat ve DNG preparatları gibi) ilk olarak tercih edilen medikal tedavi ajanlarındandır. İlerleyen dönemlerde yapılan çalışmalarda ağrı tedavisinin düşük doz oral kontraseptif kullanımı ile de sağlanabileceği ortaya konulmuştur. Oral kontraseptifler hafif düzeyde klinik belirtileri olan ve aynı zamanda kontrasepsiyon ihtiyacı olan hastalarda tercih edilebilmektedir [233].

2.12.2.3. Progestinler

Dienogest: Endometriozis tedavisinde esas amaç klinik şikayetlerde rahatlama sağlanmasıdır. Progestinler endometriozisin baskılanması amacıyla kullanılmakta olan temel hormonal tedavi yöntemlerindendir. DNG ise endometriozis tedavisinde dünyada oldukça yaygın olarak kullanılmakta olan bir progestindir. 2007-2019 yılları arasında yapılmış bir çalışmada endometriozis hastalarında DNG kullanımının etkileri incelenmiş ve DNG'nin 15 aydan daha uzun süreli kullanılması durumunda hastaların ağrı şikayetlerinin giderilmesi ve yaşam kalitelerinin artırılmasında oldukça etkili olduğu sonucuna varılmıştır [234]. Özellikle gebelik planlayanlarda kontraseptif etkisinin olması ve tedaviye bağlı oluşabilecek kanama düzensizlikleri gibi durumlar bu tedavinin kısıtlayıcı yönlerini oluşturmaktadır. Tedaviye başlamadan önce DNG kullanımı sebebiyle ortaya çıkabilecek olası kanama düzensizlikleri açısından hasta

bilgilendirilmelidir. Hastaların kanama düzensizliği nedeniyle tedaviyi bırakma oranı, tedaviyle klinik düzelme sağlamasına oranla oldukça azdır. DNG 2 mg/gün kullanımında etkili ve tolere edilebilir bir tedavi seçeneği olarak cerrahiye alternatif olabildiği veya cerrahiye yardımcı olabildiği gösterilmiş bir ajandır. DNG'nin bu bakımdan kombine oral kontraseptif ilaçlara göre daha avantajlı olduğu gösterilmiştir [234]. DNG'nin ayrıca onay sonrası gözlem çalışması yapılmış ve bu kapsamda hastaların kendi klinik kullanımları sonucunda oluşan yan etkileri bildirmeleriyle oluşturulmuş bir veri tabanı bulunmaktadır. Buna göre altı avrupa ülkesindeki 25.000 kadının katılımıyla ortaya konulmuş olan en önemli ortak yan etkiler; depresyon, tıbbi müdahale gerektiren anemi ile ilacın kesilmesi sonrası oluşan tedavi başarısızlığıdır [235].

Levonorgestrel Salınlı Rahim İçi Araç: Rahim içi araçlar, uzun etkili ve geri dönüşümlü olan kontrasepsiyon yöntemlerindendir. Hormonlu rahim içi araçlar ilk kez 1976 yılında Luukkainen'in rahim içi aracın bakır filamentini, sabit günlük dozlarda levonorgestrel salan bir rezervuar ile değiştirmesi sonucu ortaya çıkmıştır [236]. Levonorgestrel salınlı rahim içi araç (LNG RİA) esasen bir doğum kontrol yöntemi olarak da kullanılmaktadır. Servikal mukusu kalınlaştırıp spermin oositi dölleme yeteneğini bozarak etki göstermektedir. Servikal mukustaki kalınlaşma sayesinde üst genital sistem enfeksiyonlarında azalmaya katkı sağladığı öne sürülmektedir. Diğer bir etki mekanizması ise endometrial progestin maruziyetinin bir sonucu olarak desidualizasyonun azalmasıdır. 20-50µg/gün dozunda salındığında aynı zamanda ovulasyonu da inhibe etmektedir [237]. Orta derecede ve şiddetli dismenore şikayeti olup, endometriosis nedeniyle opere olan hastalarda yapılan bir çalışmada, postoperatif dönemde LNG RİA kullanılmayan hasta grubunda dismenore semptomunun %45 oranında tekrarladığı görülürken LNG RİA kullanılan hasta grubunda ise bu oranın %10 düzeyinde seyrettiği ortaya koyulmuştur. Yapılan bir başka çalışmada ise postoperatif LNG RİA kullanımının nüks oranında azalma ile ilişkili olduğu ortaya koyulmuştur. Randomize kontrollü bir başka çalışmada ise LNG RİA ve GnRH analogu kullanımı kıyaslanmış ve 24 haftalık izlem sonucunda kronik pelvik ağrıyı azaltma konusunda LNG RİA'nın GnRH analogları ile aynı etkide olduğu gösterilmiştir [238].

Medroksiprogesteron asetat: Medroksiprogesteron asetat bu ilaç grubunda yer alan ve oldukça uzun zamandır kullanımda olan bir ilaçtır. Lipid profili üzerindeki olumsuz etkisi ve tedavi bitiminde ovulasyonun geri dönmesindeki gecikme nedeniyle uzun süreli kullanımı oldukça kısıtlıdır. Yapılan bir çalışmada laparoskopik yöntemle endometriozis tanısı konulmuş ve infertilitesi olan 100 adet hastaya 3 ay süre ile 50 mg/gün MPA ya da plasebo verilmiş ve tedavi bitiminden 3 ay sonra uygulanan kontrol laparoskopide her iki grupta da endometriozin derecesi ve skorunun anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir [239].

2.12.2.4. Selektif Progesteron Reseptör Modölatörleri

Bu grup ilaçlar progesteron-reseptör ligandlarıdır (progesteron reseptörüne bağlanarak reseptörleri aktive ya da inaktive eden moleküller) ve hem agonist, hem de antagonist olarak etki edebilirler. Genel bir selektif progesteron reseptör modölatörü (SPRM) olan mifepriston (RU486), antiprogesteron etkisi baskın olan ve abortus yapıcı etki de gösteren tartışmalı bir ilaçtır. Mifepriston (RU-486) hem ovulasyonu inhibe ederek hem de endometrial bütünlüğü bozarak etki göstermektedir. Mifepriston, aynı zamanda hem anti-progesteron, hem anti-glukokortikoid hem de anti-östrojenik özellikleri olan steroid yapılı bir ilaçtır. Progesteron reseptörlerine progesterondan daha uzun süreli bağlanarak amenoreye neden olmaktadır. Bu konuda yapılan ilk çalışmada 9 hasta incelenmiş ve hastalara 6 ay boyunca 50 mg/gün dozunda mifepriston verilerek bunun sonucunda hastalarda amenore geliştiği ve pelvik ağrılarında azalma olduğu tespit edilmiştir [240].

2.12.2.5. Androjenik Ajanlar

Danazol, 17-etinil testosteron derivativesi olan bir ajandır ve testosteron reseptörlerine agonist etki ederek anovulasyona ve amenoreye neden olur. Ayrıca serum androjen seviyelerinin yükselmesine yol açarken serum östrojen düzeylerinin normalin altında kalmasını sağlamaktadır. Danazol genellikle 6 aylık tedavi rejimi şeklinde kullanılmaktadır. Danazol kullanımı sonucu dismenorede % 90'a varan iyileşme görüldüğü bildirilse de kronik pelvik ağrıya etkisinin son derece az olduğu tespit edilmiştir. Bu ilacın kullanımı sonucu yan etki olarak kilo alımı, ciltte yağlanma artışı, akne, hirsutizm, meme boyutlarında azalma ve seste kalınlaşma gibi çeşitli androjenik etkiler görülebilmektedir. Bunların yanı sıra lipid profili üzerine de

olumsuz etki ettiği bildirilmiştir. Tüm bu yan etkilerin tedavi sonlandırıldığında kaybolduğu bildirilmiştir [232]. Ancak yine de danazolun sistemik etkilerinden korunabilmek amacıyla vajinal kullanımı da gündeme gelmektedir.

2.12.2.6. Gonadotropin Serbestleştirici Hormon Analogları

Bu grup ilaçlar geçici bir menopoz tablosuna yol açmaktadırlar. n hipofizden gonadotropin sekresyonunu baskırlar, ovaryan hormon sekresyonunu durdurlar ve hipogonadotropik hipogonadizm ortamı oluşturarak etki ederler. Bu etki mekanizması sayesinde de endometriozis tedavisinde kullanılabilmektedirler. Goserelin asetat, nafarelin asetat ve leuprolid asetat bu ilaç grubundan birkaçıdır. Tedavinin bırakılmasını takiben 9-12 ay içerisinde endometriozis belirtileri genellikle geri dönmektedir [232]. GnRH analoglarının kullanımı sonrasında tedavi süresine bağlı olarak kemik mineral dansitesinde geri dönüşümsüz kayıplar da izlenebilmektedir [241].

2.12.2.7. Aromataz İnhibitörleri

Aromataz enzimi, C19 steroidlerinin (androstendion ve testosteron) strojenlere (stron ve östradiol) dönüşümünü sağlayan bir enzimdir. Günümüzde halen yapılmakta olan çeşitli klinik araştırmalarda premenopozal endometriozis hastalarında, hastalığın tedavisinde aromataz inhibitörlerinin yeri incelenmeye devam etmektedir. GnRH analogları ile uygulanan tedavi bitiminde veya henüz tedavinin devam ettiği süreçte ağrı şikâyetlerinin tekrarladığı gözlemlenmiştir [242]. Bunun sebebinin ciltte ve yağ dokusunda östradiol üretiminin devam etmesi olabileceği dşnlmektedir. Tüm bunların yanısıra endometrial implantlarda da bu östradiol üretim kapasitesi mevcuttur. Bu noktadan hareketle eğer persiste eden lezyonların etiyolojisinin adrenal androjenlerin östrojenlere çevirilmesi olabileceği düşünülecek olursa tedavi amacıyla aromataz inhibitörlerinin kullanılması mantıklı bir yöntem olacaktır [243].

2.12.3. Cerrahi Tedavi

Günümüzde hastalığın tanısının konulabilmesinin yanı sıra gereklilik halinde aynı anda tedaviye de imkân tanıdığı için endometriozis tedavisinde genellikle cerrahi yöntem tercih edilmelidir. Cerrahi teknikler arasında laparoskopi gerek morbidite

gerekse estetik sonuçlar açısından laparotomiden üstündür. Bu sebeple cerrahi tedavide tercih edilecek ilk seçenek laparoskopik yöntem olmalıdır.

2.12.3.1. Ablatif Tedavi

Endometriozisin cerrahi tedavisinde genellikle konservatif cerrahi uygulanmaktadır. Bu tedavide reproduktif fonksiyonun devamı ile normal anatomik ilişkilerin tekrar kurularak endometriozis odaklarının mümkün olduğunca uzaklaştırılması amaçlanmaktadır. Ablatif tedavide geniş doku diseksiyonu gerektirmeksizin hızlı şekilde uygulanabilen koagülatif cerrahi teknikler mevcuttur. Bu koagülatif cerrahi teknikler, monopolar veya bipolar elektrokoagülasyon, karbondioksit lazer vaporizasyonu ile termal ablasyon ve Plasma-Jet yöntemleridir. Tüm bu enerji sistemlerinin doku derinliğine etkileri sınırlı olduğu için eksik veya yetersiz tedaviye sebep olabilmektedir. Bu durum da bu yöntemlerin kullanımı konusunda kısıtlayıcı nitelikte olmaktadır. Cerrahide özellikle endometriomalar çıkartılırken over dokusunun mümkün olan en yüksek seviyede korunması son derece önemlidir. Bu bakımdan ablatif tedavinin özellikle küçük kistlerde (< 5 cm), kistektomiye kıyasla over rezervinin korunması konusunda daha üstün olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [244].

2.12.3.2. İnfertiliteye Yönelik Cerrahi Tedavi

Endometrioziste infertiliteye yönelik olarak uygulanabilecek cerrahi teknikler: kistektomi (endometrioma kist kapsül eksizyonu), gereklilik halinde de fimbriyoplasti ve adezyoliz gibi cerrahi tekniklerdir. İnfertilitesi olan endometriozisli hastalarda ovaryan endometrioma kistlerine hangi boyutta iken cerrahi tedavi uygulanması gerektiği konusunda halen bir fikir birliğine varılamamıştır. Yapılan bir Cochrane derlemesinde, cerrahi öncesi veya sonrası dönemde verilen medikal tedavinin ağrı şikayetlerinin iyileşmesine, hastalık nüksünü azaltmasına ve gebelik oranlarını arttırmasına yönelik bir analiz yapılmış ve Evre I ile Evre II hastalığın cerrahi tedavisinin infertilite açısından fayda sağladığı görülürken, Evre III ile Evre IV hastalık için aynı sonuca ulaşılammıştır [245].

2.12.3.3. Ağrıya Yönelik Cerrahi Tedavi

Laparoskopik cerrahi yöntemin pelvik ağrı tedavisinde etkin rol oynadığı kanıtlanmıştır [246]. Pelvik ağrı yakınmasının, hem endometrioma eksizyonunda hem de drenaj ve ablatif tedavi sonrası %100 oranında iyileşme gösterdiği ortaya konulmuştur. Endometriomanın rekürrensi ve endometrioze bağlı klinik şikayetlerin geri dönme olasılığı açısından kist duvarının ekstirpasyonu, kistin drenajının ardından kist duvarının ablasyonundan daha yararlı bir teknik olarak ortaya konulmuştur [247]. Cerrahi tedavi sonrası nüksün önlenmesi adına postoperatif medikal tedavide kombine oral kontraseptifler, danazol veya GnRH analogları tercih edilebilir.

Pelvik ağrının cerrahi tedavisinde sinir liflerinin kesilmesi ya da eksizyonu da uygulanabilecek seçenekler arasındadır. Pelvik organların duyu inervasyonları presakral sinir veya superior hipogastrik plexus, pelvik sinirler veya nervus erigentes ile ovaryan plexus boyuncadır. Presakral sinirin segmental derivasyonu T11-T12 iken pelvik organlardan gelen sempatik ve duyu liflerinin büyük çoğunluğu L4-L5 vertebralar ve sakral promontorium üzerinde lifleri olan superior hipogastrik plexusa girmektedirler. Ayrıca nervus erigentes, S2-S4'ten orijinlenen parasempatik efektör ve duyu liflerinden oluşmaktadır. Sempatik ve parasempatik sinir lifleri uterosakral kıvrımlardan geçerek parametriuma ulaşırlar ve serviksin posterolateralinde birleşerek Frankenhauser plexusunu oluştururlar. Vajen, uterus, tüplerin proksimal kısımları, rektum, mesane ve üretra bu plexustan innerve olurken, overler ile tubal ampulla infundibulopelvik ligaman boyunca ilerleyen sempatik liflerin oluşturduğu T9-T10 kökenli ovaryan plexustan innerve olurlar. Uterus esas itibarıyla hipogastrik plexustan innerve olur, ancak uterin fundus ovaryan plexustan da lif almaktadır [248, 249].

Primer dismenore analizi yapan bir Cochrane meta-analizinde, laparoskopik uterosakral sinir ablasyonu (LUNA) yapılmış olan olgularda cerrahiden 12 ay sonra primer dismenore yakınmasının kontrol grubuna göre önemli ölçüde iyileştiği gösterilmiştir. Bunun devamında LUNA ile presakral nörektomi (PSN) etkinlikleri primer dismenore açısından karşılaştırılmış ve cerrahiden 12 ay sonraki sonuçlar kıyaslanarak sonuçların LUNA aleyhine olduğu gözlenmiştir [250]. Dolayısıyla cerrahi olarak basit ve hızlı uygulanabilir bir teknik olan LUNA'nın etkinliği tartışmalıdır. Yapılan bir başka çalışmada ise kronik pelvik ağrısı olan beş yüz

endometriozis hastasına diagnostik laparoskopi veya LUNA işlemi uygulanmıştır ve ağrı veya yaşam kalitesi açısından 2 grup arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir [251]. Ağrıya yönelik olarak uygulanan yöntemler olan LUNA'ya ve PSN'ye bağlı çeşitli komplikasyonlar görülebilmektedir. Endometriozis ilişkili ya da ilişkisiz kronik pelvik ağrı tedavisinde etkinlikleri yeterli düzeyde kanıtlanmadan denervasyon cerrahilerinin rutin kullanımı önerilmemektedir [252, 253].

Histerektomi ile birlikte bilateral salpingooferektomi uygulanması, fertilitasını tamamlamış, medikal tedaviye yanıt alınamayan ve konservatif cerrahiden fayda görmeyen hastalarda tercih edilebilecek bir yöntemdir. Radikal cerrahide histerektomi ile birlikte bilateral ooferektomi yapılması ve implantların tümünün çıkartılması önemlidir. Böyle hastalarda overlerin bırakılması gerektiğini savunan görüşler olmasına karşın overler bırakıldığında pelvik ağrının nüks etme riskinin yüksek olduğu görüşünü savunanlar da mevcuttur. Ancak endometriozisin östrojen bağımlı bir hastalık olduğunu düşünecek olursak, eğer histerektomi endikasyonu varsa beraberinde overlerin de çıkarılmasının ön planda tutulmasında fayda vardır [254, 255].

2.13. MASP-3, PROPERDİN, ADİPSİN VE KOMPLEMAN FAKTÖR H

Mannoz bağlayan lektin ilişkili serin proteaz (MASP) ailesine dahil olan proteazlar ile proteinler aynı zamanda lektin yolunun karmaşıklığını ve çeşitliliğini artırmaktadır. Temel olarak, yalnızca MASP ile ilişkili patern tanıma molekülleri (PRMs) lektin yolunun bir parçası olarak kabul edilmektedirler esas somlu MASP'lar olarak değerlendirilmektedir. Lektin patern tanıma ile MASP etkileşimi arasındaki bağlantı, 1990'larda MASP-1 ile MASP-2'nin ve bunların MBL ile bağlantısının tanımlanmasıyla keşfedilmiştir [256-258].

MASP-3 için ana sentez bölgesi hepatositler olsa da aynı zamanda dalak, iskelet kası, pankreas, over, prostat ve timus gibi çeşitli dokulardan da eksprese edildiği gösterilmiştir [259]. MASP-3'ün ortalama serum konsantrasyonu yaklaşık 6 µg/ml'dir [260]. Geniş doku ekspresyon profiline rağmen, MAP-1 dolaşımında daha düşük (0,25–1 µg/ml) bir konsantrasyona sahiptir. Ayrıca MAP-1 seviyeleri MASP-3 seviyeleri ile korele değildir [261, 262]. MASP'ların çoğunluğu, lektin yolu tanıma

molekülleri ile ilişkilidir. Ancak serbest halde bulunan MASP'ların az bir kısmı dolaşımda da bulunabilmektedir.

Properdin ise 469 amino asitten (olgun proteinde 442 amino asit oluşumunu sağlayan 27 lider amino asit dizisi içerir) oluşan tek zincirli bir molekül olarak sentezlenen bir glikoproteindir [263]. Properdin, C-mannozilasyon, O-fukozilasyon, N-glikozilasyon ve C glikozilasyon ile post-translasyonel modifikasyona uğrar [264-266]. En iyi bilinen post-translasyonel modifikasyon olan N-glikozilasyon bölgesi, properdin aktivitesi için gerekli değildir [267].

Properdin, çoğu kompleman proteininin aksine hepatositlerden sentezlenmez; esas olarak lökositlerden sentezlenir ve/veya sekrete edilir. Primer T hücrelerinin [268], monositlerin [269, 270], makrofajların [271], dendritik hücrelerin [272], granülositlerin [273] ve mast hücrelerinin [274] yalnızca mRNA'yı sentezlediği ya da aynı zamanda properdini de sekrete ettiği raporlanmıştır. Olgun nötrofillerin sekonder granüllerinde yüksek miktarlarda properdin depolanır. Kemoterapi alan nötropenik hastalarda properdin seviyeleri yaklaşık olarak %19–32 oranında azalır. Bu durum serum properdin seviyelerine katkıda bulunması açısından nötrofillerin önemini göstermektedir [275]. Bunlara ek olarak endotel hücreleri [276, 277] ve adipositler [278] de properdin sekrete etmektedirler.

Kompleman faktör D olarak da bilinen adipsin, 228 amino asitten oluşan 24 kDa'lık bir serin proteazdır [279]. Karaciğer ve immün sistem hücreleri tarafından sentezlenen çoğu kompleman sistem elemanının aksine [280] faktör D esas olarak adipositler tarafından sentezlenir ve kan dolaşımına salınır. Ancak adipsin aynı zamanda makrofajlar ve monositler tarafından da sentezlenmektedir [279]. Ayrıca beyin astrosit hücreleri tarafından da az miktarda sentezlenmektedir [281]. Serum faktör D düzeyleri çeşitlilik gösterebilmektedir, ancak normal koşullarda serum faktör D düzeyi 1–2 µg/mL aralığında bulunmaktadır [282, 283]. Sağlıklı insanlarda, faktör D diğer düşük molekül ağırlıklı proteinler gibi glomerüllerden filtre edilir ve neredeyse tamamı tübüllerden geri emilerek burada hızla hücre içerisinde katabolize edilir [284, 285]. Son dönem böbrek hastalığı olanlarda plazma faktör D düzeylerinin bozulmuş glomerüler filtrasyon sebebiyle yaklaşık 10 kat arttığı bilinmektedir [284].

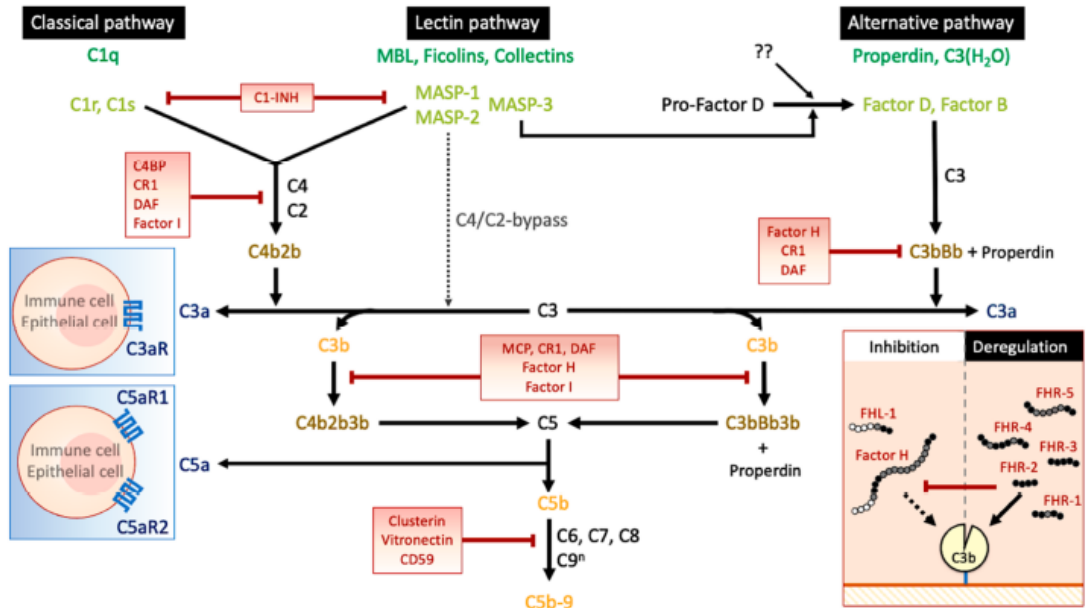
Faktör D, bir proenzim veya zimojen (pro-faktör D) olarak üretilmektedir ve olgunlaşması için 6 amino asitli bir peptitin bölünmesini gerektirmektedir [279, 286]. Pro-faktör D'nin olgun haline dönüştürülmesi salgı yoluna sekresyonu sırasında veya sekresyonun hemen ardından hızla gerçekleşmektedir [287]. Ancak bu konuda bazı anlaşmazlıklar da mevcuttur; pro-faktör D'nin faktör D'ye dönüşümünün ağırlıklı olarak lektin yolunda rol oynadığı düşünülen MASP'lardan birisi olan MASP-3 tarafından sağlandığı düşünülmektedir [288]. Enzim aracılı olgunlaşma ihtiyacına rağmen, faktör D kan dolaşımında ağırlıklı olarak olgun formunda bulunmaktadır [282, 289]. Bu durum da MASP-3'ün muhtemelen fizyolojik inhibitörlerinin bulunmadığının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir [288].

Kompleman faktör H, alternatif kompleman yolağının ana çözünebilir düzenleyici proteinidir ve yaklaşık olarak 150 kDa'dan oluşmaktadır [290-292]. C3b'ye bağlanmaya aracılık eden ve kompleman aktivasyonundan sorumlu olan N-terminali, 20 kompleman kontrol protein (CCP) alanından oluşur. CCP 19–20, bir sialik asit bağlama bölgesini içermektedir ve bu bölüm KFH tarafından self/non-self ayırımı yapılmasında kritik öneme sahiptir. KFH, C3bBb konvertazı iki şekilde etkiler: C3b'ye bağlanmak için Faktör B ile rekabet ederek C3-konvertaz (C3bBb) oluşumunu önler ve ayrıca bu konvertazın bozunmasını hızlandırır ("çürümeyi hızlandıran aktivite"). Ek olarak KFH, C3b içeren C5 konvertazları düzenlemektedir. Ayrıca KFH C3b'nin etkisizleştirilmesinde Faktör I için bir kofaktör olarak da görev yapmaktadır ("kofaktör aktivite"). KFH, hem hücresel olan hem de kan ve diğer vücut sıvıları gibi hücresel olmayan yüzeylerde alternatif kompleman yolağının aktivasyonunu inhibe etmektedir. [293-297].

KFH'nin plazma düzeyleri KFH ilişkili proteinlerle kıyaslandığında nispeten yüksek olarak tespit edilmiştir. Ortalama KFH seviyeleri 233–400 µg/ml olarak bildirilmiştir. Ancak son zamanlarda iyi karakterize edilmiş antikorlar kullanılarak yapılan analizlerde bu değer yaklaşık 230 µg/ml olarak tespit edilmiştir [298-302]

Kompleman yolağındaki bu moleküllerin birbirleriyle ilişkisine bakacak olursak alternatif kompleman yolağının aktivasyonu tiyoester-hidrolize C3 [C3(H₂O)] ile spontan olarak veya serin proteaz rolündeki faktör B ile adipsin ve properdin'in yüzey etkileşimleriyle "C3-konvertazı" oluşturması ile gerçekleşmektedir. Yakın

dönemde, MASP-3'ün pro-faktör D'yi faktör D'ye dönüştürerek lektin bağlı yolak ile alternatif yolak arasında bağlantı kurduğu gösterilmiştir [16]. C3b ile C3-konvertaz birbirine bağlanarak alternatif yolağın "C5-konvertazını" oluşturmaktadır. C5-konvertazlar C5'i güçlü bir kemoatraktan olan C5a'nın ve MAK'ın ilk bileşeni olan C5b'yi oluşturmak üzere parçalarlar. Adipsinin alternatif kompleman yolağın aktivasyonundaki hız kısıtlayıcı basamağı katalizleyerek, MAK ile anafilatoksinler de dahil olmak üzere birçok sinyal molekülünün oluşumunda rol aldığı gösterilmiştir [14, 15] Properdin ise alternatif yolaktaki C3- ve C5-konvertazları stabilize ederek serum yarılanma ömrünü uzatır ve kompleman aktivitesinde pozitif regülatör olarak rol alır (Şekil 11) [16]. Kompleman sistem regülasyonu, aktivasyon yollarına paralel olarak etki gösteren kompleman sistem inhibitörleri aracılığıyla (Faktör H ve I gibi) gerçekleşmektedir. Faktör H ve faktör I, C3- ve C5-konvertazlar üzerinden etki göstermektedir [16]. Faktör H hem konvertazların bozunmasına neden olarak aktivitesini engellemekte hem de faktör I aracılı inhibisyonda kofaktör olarak görev almaktadır [17].



Şekil 11. Kompleman sistemine genel bir bakış. (MBL: Monnoz bağlayan lektin, MASP: Monnoz bağlayan lektin ilişkili serin proteaz, C3aR: C3a reseptör, C5aR1: C5a reseptör 1, C5aR2: C5a reseptör 2, C1-INH: C1 inhibitör, C4BP: C4b bağlayıcı protein, CR1/CD35: Kompleman reseptör 1, MCP/CD46): Membran kofaktör protein, DAF/CD55: Çürümeyi hızlandıran faktör, FHL-1: Faktör H benzeri protein 1, FHR: Faktör H ile ilgili proteinler). [16]

3. MATERYAL VE METHOD

Çalışmamız prospektif, randomize vaka-kontrol çalışmasıdır. Çalışmamız “Ankara Şehir Hastanesi Akademik Kurulu” 17.05.2022 tarih ve 09 nolu kararı, “Ankara Şehir Hastanesi Etik Kurulu” 22.06.2022 tarih ve E2-22-1998 sayılı kararı ve ayrıca “Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu” 18.05.2022 tarih ve evrak sayısı:E-86241737-100--129760 numaralı kararı ile onaylanmıştır.

Çalışmamız için Ankara Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Kliniği - Jinekoloji Ve İnfertilite Klinikleri’ne 30 Haziran 2022-31 Ekim 2022 tarihleri arasında pelvik ağrı, infertilite, dispareni gibi şikayetleri nedeniyle başvurmuş 18-44 yaş arası reproduktif çağda olan, USG ve/veya MRG ile endometriozis tanısı almış olan, bu hastalık için daha önce cerrahi ve/veya medikal tedavi almamış olan, ek jinekolojik hastalığı olmayan, kliniğimize başvuru sonucunda cerrahi tedavi planlanarak rASRM sınıflamasına göre evrelemesi yapılan ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan 32 endometriozis hastası dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak ise kliniğimize başvuran aynı yaş grubunda, başka jinekolojik ve/veya sistemik hastalığı olmayan sağlıklı, çalışmamıza katılmaya gönüllü olan 26 kadın dahil edilmiştir. Sistemik, endokrin ve metabolik hastalığı olanlar (diyabet, sistemik hipertansiyon, adrenal ve tiroid fonksiyon bozuklukları, bağ doku hastalıkları gibi) çalışma kapsamı dışı bırakılmıştır.

Çalışmamızda demografik özellikler, detaylı hasta anamnezi (endometriozis bulguları, ek hastalık ve ovulasyon düzeni açısından menstrüasyon düzenleri, hasta boyu ve kilosu, vücut-kitle indeksi (VKİ), gravidite, parite, abort sayısı, hastalardan rutin değerlendirmede istenen tam kan sayımı, rutin biyokimyasal analizleri, bazal hormon profilleri (FSH, LH, TSH, E2, Progesteron, Prolaktin, AMH), CRP, lipid profili (HDL, LDL, trigliserit, VLDL-çok düşük dansiteli lipoprotein), CA125 düzeyleri ile endometriozis tanısında istenen rutin kan tetkik değerleri kaydedildi. Endometriozis ve kontrol grubundan çalışmaya özel olarak istenen serum MASP-3, Adipsin, Properdin ve Kompleman Faktör H düzeyleri ile endometriozis grubundan

peritoneal sıvı MASP-3, Adipsin, Properdin ve Kompleman Faktör H düzeyleri aşağıda detaylı açıklandığı üzere ölçüldü.

Gruplardan kan örneklerinin toplanması ve serum elde edilmesi

Çalışmada kontrol (n=26) ve endometriozis (n=32) gruplarının veninden alınan kan örnekleri BD Vacutainer SST II Advance serum ayırıcı tüplere alındı ve 3000 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrasında üstte kalan serumlar, ependorf tüplere alınarak ELİSA (enzyme-linked immunosorbent assay) deneylerinde kullanılmak üzere -80 °C 'de muhafaza edildi.

Gruplardan peritoneal sıvı örneklerinin toplanması ve serum elde edilmesi

Çalışmada endometriozis (n=32) grubundan alınan peritoneal sıvı 15 ml'lik falkonlara konulup 2500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrasında süpernatantlar, ependorf tüplere alınarak ELİSA deneylerinde kullanılmak üzere -80 °C 'de muhafaza edildi.

Serum ve peritoneal sıvısında MASP-3 düzeyinin ELİSA yöntemi ile tayini

Bu tez çalışmasında, kontrol ve endometriozis grubundan alınan serum ve endometriozis grubundan alınan periton sıvılarındaki MASP-3 düzeyi, Bioassay technology laboratory markalı E4758Hu katalog numaralı insana spesifik MASP-3 elisa kitinin kullanıcı talimatlarına uygun olarak ölçüldü.

Standartlar deneye başlamadan önce kit prosedürüne uygun olarak 160, 80, 40, 20 ve 10 nanogram/mililitre (ng/mL) konsantrasyonda olacak şekilde hazırlandı. Kite yer alan 20 mL konsantre yıkama tamponunun (25X) son hacmi, 500 mL'ye distile su ile tamamlanarak 1X konsantrasyonda olacak şekilde hazırlandı. 96 adet kuyu içeren kitte, standartların, serum ve periton örneklerinin çalışılacağı kuyular için mikropalak düzeni oluşturuldu. Tüm standartlar, serum ve periton örnekleri ikişer tekrarlı olarak çalışıldı.

Standartların çalışılacağı kuyulara, her standarttan 50 µL, örneklerin çalışılacağı kuyulara serum ve periton sıvılarından 40 µL ilave edildi. Daha sonra sadece serum ve periton sıvısı çalışılan kuyulara, 10 µL biyotinlenmiş insan MASP-3 antikorundan konuldu. Standart ve örneklerin çalışıldığı kuyulara 50 µL streptavidin-

HRP'den eklendi ve plağın üstü yapışkan bantlı jelatin ile kapatıldı. 37°C'de 60 dakika inkübasyon sonunda, kuyuların içeriği boşaltıldı ve her bir kuyu 300'er µL 1X konsantrasyonda yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı. Daha sonra standart, örnek ve kör kuyularına 50 µL substrat solüsyon A ve daha sonra 50 µL substrat solüsyon B'den eklendi. Mikroplağın üstü yapışkan bantlı jelatin ile kapatılarak, 37°C'de 10 dakika süresince karanlıkta inkübe edildi. Her kuyuya 50 µL reaksiyonu durdurma solüsyonundan ilave edildikten sonra, kuyuların absorbans değerleri 450 nm'de spektrofotometrede (BioTek Synergy H1) okundu. Standartların konsantrasyonları ve absorbanslarından yararlanılarak oluşturulan standart eğri yardımıyla serum ve peritoneal sıvıda MASP-3 düzeyi hesaplandı [303].

Serum ve peritoneal sıvıda Adipsin düzeyinin ELİSA yöntemi ile tayini

Bu tez çalışmasında, kontrol ve endometriozis grubundan alınan serum ve endometriozis grubundan alınan periton sıvılarındaki adipsin düzeyi, Bioassay technology laboratory markalı E0319Hu katalog numaralı insana spesifik KFD elisa kitinin kullanıcı talimatlarına uygun olarak ölçüldü.

Standartlar deneye başlamadan önce kit prosedürüne uygun olarak 64, 32, 16, 8 ve 4 nanogram/mililitre (ng/mL) konsantrasyonda olacak şekilde hazırlandı. Kitte yer alan 20 mL konsantre yıkama tamponunun (25X) son hacmi, 500 mL'ye distile su ile tamamlanarak 1X konsantrasyonda olacak şekilde hazırlandı. 96 adet kuyu içeren kitte, standartların, serum ve periton örneklerinin çalışılacağı kuyular için mikropalak düzeni oluşturuldu. Tüm standartlar, serum ve periton örnekleri ikişer tekrarlı olarak çalışıldı.

Standartların çalışılacağı kuyulara, her standarttan 50 µL, örneklerin çalışılacağı kuyulara serum ve periton sıvılarından 40 µL ilave edildi. Daha sonra sadece serum ve periton sıvısı çalışılan kuyulara, 10 µL biyotinlenmiş insan KFD antikorundan konuldu. Standart ve örneklerin çalışıldığı kuyulara 50 µL streptavidin-HRP'den eklendi ve plağın üstü yapışkan bantlı jelatin ile kapatıldı. 37°C'de 60 dakika inkübasyon sonunda, kuyuların içeriği boşaltıldı ve her bir kuyu 300'er µL 1X konsantrasyonda yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı. Daha sonra standart, örnek ve kör kuyularına 50 µL substrat solüsyon A ve daha sonra 50 µL substrat solüsyon B'den eklendi. Mikroplağın üstü yapışkan bantlı jelatin ile kapatılarak, 37°C'de 10 dakika

süresince karanlıkta inkübe edildi. Her kuyuya 50 µL reaksiyonu durdurma solüsyonundan ilave edildikten sonra, kuyuların absorbans değerleri 450 nm’de spektrofotometrede (BioTek Synergy H1) okundu. Standartların konsantrasyonları ve absorbanslarından yararlanılarak oluşturulan standart eğri yardımıyla serum ve peritoneal sıvıda adipsin düzeyi hesaplandı [304].

Serum ve peritoneal sıvıda Properdin düzeyinin ELİSA yöntemi ile tayini

Bu tez çalışmasında, kontrol ve endometriozis grubundan alınan serum ve endometriozis grubundan alınan periton sıvılarındaki properdin düzeyi, Bioassay technology laboratory markalı E4268Hu katalog numaralı insana spesifik properdin elisa kitinin kullanıcı talimatlarına uygun olarak ölçüldü.

Standartlar deneye başlamadan önce kit prosedürüne uygun olarak 800, 400, 200, 100 ve 50 nanogram/mililitre (ng/mL) konsantrasyonda olacak şekilde hazırlandı. Kitte yer alan 20 mL konsantre yıkama tamponunun (25X) son hacmi, 500 mL’ye distile su ile tamamlanarak 1X konsantrasyonda olacak şekilde hazırlandı. 96 adet kuyu içeren kitte, standartların, serum ve periton örneklerinin çalışılacağı kuyular için mikropalak düzeni oluşturuldu. Tüm standartlar, serum ve periton örnekleri ikişer tekrarlı olarak çalışıldı.

Standartların çalışılacağı kuyulara, her standarttan 50 µL, örneklerin çalışılacağı kuyulara serum ve periton sıvılarından 40 µL ilave edildi. Daha sonra sadece serum ve periton sıvısı çalışılan kuyulara, 10 µL biyotinlenmiş insan KFP antikorundan konuldu. Standart ve örneklerin çalışıldığı kuyulara 50 µL streptavidin-HRP’den eklendi ve plağın üstü yapışkan bantlı jelatin ile kapatıldı. 37°C’de 60 dakika inkübasyon sonunda, kuyuların içeriği boşaltıldı ve her bir kuyu 300’er µL 1X konsantrasyonda yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı. Daha sonra standart, örnek ve kör kuyularına 50 µL substrat solüsyon A ve daha sonra 50 µL substrat solüsyon B’den eklendi. Mikroplağın üstü yapışkan bantlı jelatin ile kapatılarak, 37°C’de 10 dakika süresince karanlıkta inkübe edildi. Her kuyuya 50 µL reaksiyonu durdurma solüsyonundan ilave edildikten sonra, kuyuların absorbans değerleri 450 nm’de spektrofotometrede (BioTek Synergy H1) okundu. Standartların konsantrasyonları ve absorbanslarından yararlanılarak oluşturulan standart eğri yardımıyla serum ve peritoneal sıvıda properdin düzeyi hesaplandı [305].

Serum ve peritoneal sıvıda kompleman faktör H düzeyinin ELİSA yöntemi ile tayini

Bu tez çalışmasında, kontrol ve endometriozis grubundan alınan serum ve endometriozis grubundan alınan periton sıvılarındaki KFH düzeyi, Bioassay technology laboratory markalı E0324Hu katalog numaralı insana spesifik KFH elisa kitinin kullanıcı talimatlarına uygun olarak ölçüldü.

Standartlar deneye başlamadan önce kit prosedürüne uygun olarak 1600, 800, 400, 200 ve 100 nanogram/mililitre (ng/mL) konsantrasyonda olacak şekilde hazırlandı. Kitte yer alan 20 mL konsantre yıkama tamponunun (25X) son hacmi, 500 mL'ye distile su ile tamamlanarak 1X konsantrasyonda olacak şekilde hazırlandı. 96 adet kuyu içeren kitte, standartların, serum ve periton örneklerinin çalışılacağı kuyular için mikropalak düzeni oluşturuldu. Tüm standartlar, serum ve periton örnekleri ikişer tekrarlı olarak çalışıldı.

Standartların çalışılacağı kuyulara, her standarttan 50 µL, örneklerin çalışılacağı kuyulara serum ve periton sıvılarından 40 µL ilave edildi. Daha sonra sadece serum ve periton sıvısı çalışılan kuyulara, 10 µL biyotinlenmiş insan KFH antikorundan konuldu. Standart ve örneklerin çalışıldığı kuyulara 50 µL streptavidin-HRP'den eklendi ve plağın üstü yapışkan bantlı jelatin ile kapatıldı. 37°C'de 60 dakika inkübasyon sonunda, kuyuların içeriği boşaltıldı ve her bir kuyu 300'er µL 1X konsantrasyonda yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı. Daha sonra standart, örnek ve kör kuyularına 50 µL substrat solüsyon A ve daha sonra 50 µL substrat solüsyon B'den eklendi. Mikroplağın üstü yapışkan bantlı jelatin ile kapatılarak, 37°C'de 10 dakika süresince karanlıkta inkübe edildi. Her kuyuya 50 µL reaksiyonu durdurma solüsyonundan ilave edildikten sonra, kuyuların absorbans değerleri 450 nm'de spektrofotometrede (BioTek Synergy H1) okundu. Standartların konsantrasyonları ve absorbanslarından yararlanılarak oluşturulan standart eğri yardımıyla serum ve peritoneal sıvıda KFH düzeyi hesaplandı [306].

İstatiksel veri analizi

Araştırma verilerinin istatistiksel analizleri için Statistical Package for Social Sciences (SPSS), Windows için sürüm 23.0 (SPSS Inc. Chicago, USA) bilgisayar paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler kısmında kategorik değişkenler

sayı ve yüzde verilerek, sürekli değişkenler ise ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (en küçük- en büyük değer) ile sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uymayan verilerde, iki grup arasındaki karşılaştırma analizleri için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uyan verilerde, iki grup arasındaki karşılaştırma analizleri için Independent sample testi kullanılmıştır. Bağımsız gruplar arasında kategorik değişkenler için yapılan karşılaştırma analizinde ki-kare testi kullanılmıştır.

ROC (Receiver Operating Characteristics) analizi: Serum adipsin, serum kompleman faktör H, serum MCV, serum prolaktin ve serum CA125 oranlarının, endometriozis hastalarını ayırt etmede iyi bir sınır değeri (cut-off) olup olmadığını belirlemek amacıyla ROC analizi yapılmıştır. Anlamlı bulunan sınır değerlerin sensitivite(duyarlılık), spesifisite(seçicilik), pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerleri hesaplanmıştır. ROC eğrisinin altında kalan alan (Area Under Curve, AUC) hesaplanmıştır.

Endometriozis grubunda serum MASP-3 düzeyi ile peritoneal sıvı MASP-3 düzeyi, kontrol ve endometriozis gruplarında serum adipsin düzeyi, endometriozis grubunda serum adipsin düzeyi ile peritoneal sıvı adipsin düzeyi, kontrol ve endometriozis gruplarında serum properdin düzeyi, endometriozis grubunda serum properdin düzeyi ile peritoneal sıvı properdin düzeyi, kontrol ve endometriozis gruplarında serum KFH düzeyi, endometriozis grubunda serum KFH düzeyi ile peritoneal sıvı KFH düzeyi arasındaki ilişkileri değerlendirmek için Spearman korelasyon testi uygulanmıştır. Korelasyon katsayısının 0-0,25 arasında olması zayıf, 0,26-0,50 arasında olması orta, 0,51-0,75 arasında olması güçlü ve 0,76-1,00 arasında olması çok güçlü korelasyon olarak kabul edilmiştir.

Bu çalışmada istatistik anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Yaş, boy, kilo ve VKİ açısından birbirine benzer olan iki grupta (tüm değerler için; $p>0,05$); kontrol grubunda 26 kadın, endometriozis grubunda 32 kadın çalışma kapsamında değerlendirildi (Tablo 5). Kontrol grubundakilerin 2'si (%7,7) alkol, 6'sı (%23,1) sigara kullanırken; endometriozisli hastaların 4'ü (%12,5) alkol, 9'u (%28,1) sigara kullanmakta idi (sırasıyla $p=0,681$, $p=0,662$) (Tablo 5). Kontrol grubunda ortalama gravida ve parite sırasıyla 3,15 ve 2,50 iken; endometriozis grubunda 1,25 ve 0,97 idi. Endometriozis grubunda ortalama gravida ve parite kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı düzeyde daha düşüktü (p değerleri sırasıyla; $p<0,001$, $p<0,001$) (Tablo 5). Kontrol grubunda infertil hasta bulunmazken (%0,0); endometriozis grubundaki hastaların 7'si (%26,9) infertil idi ($p=0,01$) (Tablo 5). Endometriozis grubunda ortalama nodül sayısı $0,56\pm1,24$ ve ortalama kist sayısı $1,71\pm0,81$ iken; en büyük kist boyutu ortalama $85,13\pm39,52$ mm idi.

Kontrol grubunda 26 kişinin 13'ünde (% 50) dismenore, 7'sinde (%28) disparoni bulunurken; endometriozis grubundaki 32 hastanın 19'unda (% 59,4) dismenore, 11'inde (%44) disparoni vardı (p değerleri sırasıyla; $p=0,475$, $p=0,239$). Kontrol grubundaki 26 kişinin 5'inde (% 19,2) pelvik ağrı şikayeti bulunurken; endometriozis grubundaki 32 hastanın 20'sinde (% 62,5) pelvik ağrı şikayeti mevcuttu ve endometriozis grubunda bu klinik belirti istatistiksel anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p=0,001$) (Tablo 5).

Çalışmamız kapsamındaki katılımcılar menstrüasyon fazı açısından (proliferatif ve sekretuar faz olmak üzere iki fazda) incelendiğinde; kontrol grubunda 11 kişi (%42,3) proliferatif fazda, 15 kişi (%57,3) sekretuar fazda ve endometriozis grubunda 12 kişi (%37,5) proliferatif fazda, 20 kişi (%62,5) sekretuar fazda idi. Kontrol ve endometriozis grubu menstrüasyon fazı açısından birbirine benzerdi ($p=0,729$). Endometriozis grubunda düzenli menstrüasyon gören 17 hasta (%53,1) mevcuttu ve bu hastaların ortalama menstrüasyon süresi $27,06\pm2,70$ gün idi.

Tablo 5. Kontrol ve endometriozis gruplarının demografik verilerinin karşılaştırılması

	Kontrol grubu (n=26)	Endometriozis grubu (n=32)	p değeri
Yaş	36,8 ± 7,8	37,9 ± 8,3	0,598
Boy (cm)	163,2 ± 7,9	162,5 ± 6,8	0,733
Kilo (kg)	72,7 ± 11,8	67,6 ± 14,6	0,166
VKİ (kg/m²)	27,2 ± 4,1	26,0 ± 5,1	0,338
Alkol kullanımı	2/26 (%7,7)	4/32 (%12,5)	0,681
Sigara kullanımı	6/26 (%23,1)	9/32 (%28,1)	0,662
Ortalama gravida	3,15	1,25	<0,001
Ortalama parite	2,5	0,97	<0,001
İnfertilite	0/26 (%0)	7/32 (%26,9)	0,01
Dismenore	13/26 (% 50)	19/32 (% 59,4)	0,475
Disparoni	7/26 (%28)	11/32 (%44)	0,239
Pelvik ağrı	5/26 (% 19,2)	20/32 (% 62,5)	0,001

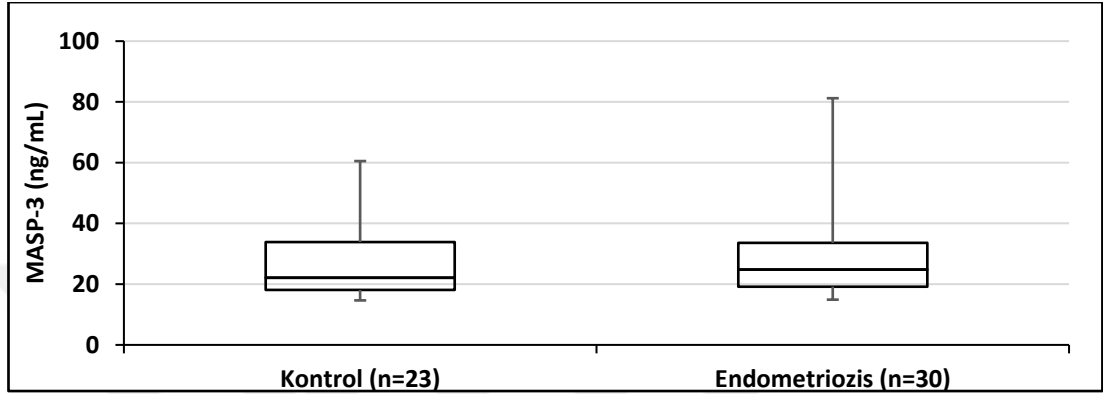
Çalışmamızda kontrol grubunda ortalama serum PRL 9,16±4,02 µg/L iken; endometriozis grubunda 17,1±9,4 µg/L idi ve ortalama serum PRL endometriozis grubunda anlamlı düzeyde daha yüksekti (p<0,001). Ortalama serum CA125 kontrol grubunda 11,75±7,98 U/ml iken; endometriozis grubunda 54,5±47,8 U/ml idi ve endometriozis grubunda ortalama serum CA125 anlamlı düzeyde daha yüksekti (p<0,001). Ayrıca ortalama serum ortalama hücresel hacmi (MCV) açısından bakıldığında, kontrol grubunda 80,41±5,66 fL iken; bu değer endometriozis grubunda 83,75±5,90 fL idi ve endometriozis grubundaki bu yükseklik istatistiksel anlamlı düzeydeydi (p=0,033) (Tablo 6). Kontrol grubu ve endometriozis grubu arasında serum FSH, LH, TSH, E2, progesteron, AMH, CRP, Hb, WBC, nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil, bazofil, RDW, platelet (PLT-trombosit), total kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, VLDL, non-HDL kolesterol açısından istatistiksel anlamlı düzeyde fark saptanmadı (tüm değerler için; p>0,05) (Tablo 6).

Tablo 6. Kontrol ve endometriozis gruplarının klinik verilerinin karşılaştırılması

	Kontrol grubu (n=26)	Endometriozis grubu (n=32)	p değeri
Serum FSH (U/L)	7,10 ± 4,61	11,8±12,4	0,076
Serum LH (U/L)	7,06 ± 9,56	13,2 ± 15,3	0,078
Serum TSH (mU/L)	2,41 ± 1,68	1,8 ±0,9	0,145
Serum E2 (ng/L)	105,88 ± 78,45	99,6 ± 77,3	0,764
Serum Progesteron (µg/L)	3,76 ± 4,01	2,4 ± 3,1	0,181
Serum AMH (µg/L)	1,89 ± 2,19	1,5 ± 1,3	0,399
Serum PRL (µg/L)	9,16 ± 4,02	17,1 ± 9,4	p<0,001
Serum CA125 (U/mL)	11,75 ± 7,98	54,5 ±47,8	p<0,001
Serum CRP (g/L)	3,96 ± 4,37	2,0 ± 2,7	0,110
Serum Hb (g/dL)	12,37 ± 1,44	11,8 ± 1,4	0,106
Serum WBC (*10 ⁹ /L)	8,29 ± 2,29	7,7 ± 3,0	0,416
Serum nötrofil (*10 ⁹ /L)	5,42 ± 2,12	4,8 ± 2,5	0,286
Serum lenfosit (*10 ⁹ /L)	2,13 ± 0,52	2,2 ± 0,7	0,616
Serum monosit (*10 ⁹ /L)	0,44 ± 0,11	0,4 ± 0,1	0,506
Serum eozinofil (*10 ⁹ /L)	0,14 ± 0,08	0,16 ± 0,09	0,439
Serum bazofil (*10 ⁹ /L)	0,04 ± 0,01	0,03 ± 0,02	0,215
Serum MCV (fL)	80,41 ± 5,66	83,75 ± 5,90	0,033
Serum RDW (%)	15,03 ± 2,28	14,76 ± 2,68	0,688
Serum PLT (*10 ⁹ /L)	290,08 ± 60,88	285,47± 80,14	0,810
Serum total kolesterol (mg/dL)	162,69 ± 25,30	157 ± 35,34	0,493
Serum trigliserid (mg/dL)	143,27 ± 95,11	121,41 ± 69,07	0,315
Serum HDL (mg/dL)	50,38 ± 15,18	44,69 ± 12,60	0,124
Serum LDL (mg/dL)	85,5 ± 23,12	88,09 ± 28,46	0,709
Serum VLDL (mg/dL)	28,65 ± 18,98	24,22 ± 13,86	0,308
Serum non-HDL kolesterol (mg/dL)	112,31 ± 23,78	112,31 ± 35,49	0,999

Kontrol ve endometriozis gruplarında serum MASP-3 düzeyi

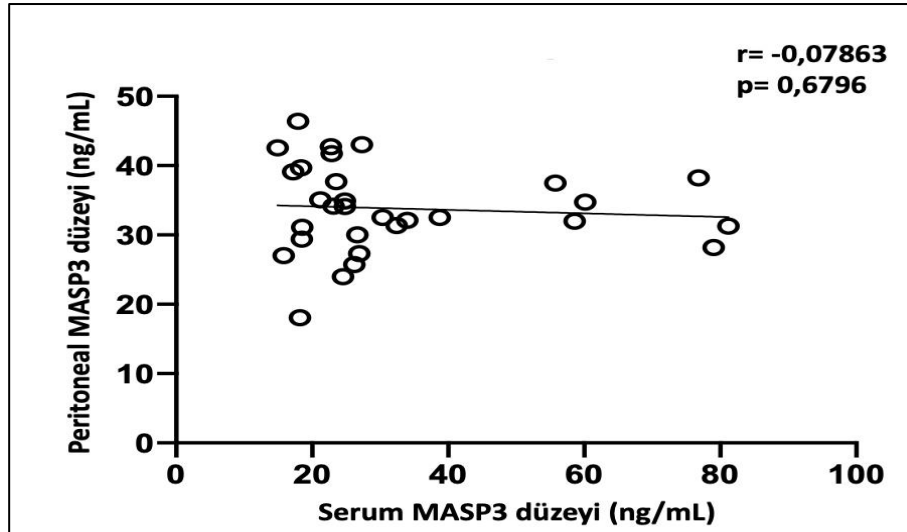
Ortalama serum MASP-3 düzeyi kontrol grubunda $28,46 \pm 13,70$ ng/mL; endometriozis grubunda ise $32,69 \pm 19,61$ ng/mL olarak ölçüldü. Endometriozis grubunda ortalama serum MASP-3 düzeyi, kontrol grubuna göre daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel anlamlı düzeyde değildi ($p=0.381$) (Şekil 12).



Şekil 12. Kontrol ve endometriozis gruplarında serum MASP-3 düzeyi

Endometriozis grubunda serum MASP-3 düzeyi ile peritoneal sıvı MASP-3 düzeyi arasındaki korelasyon analizi

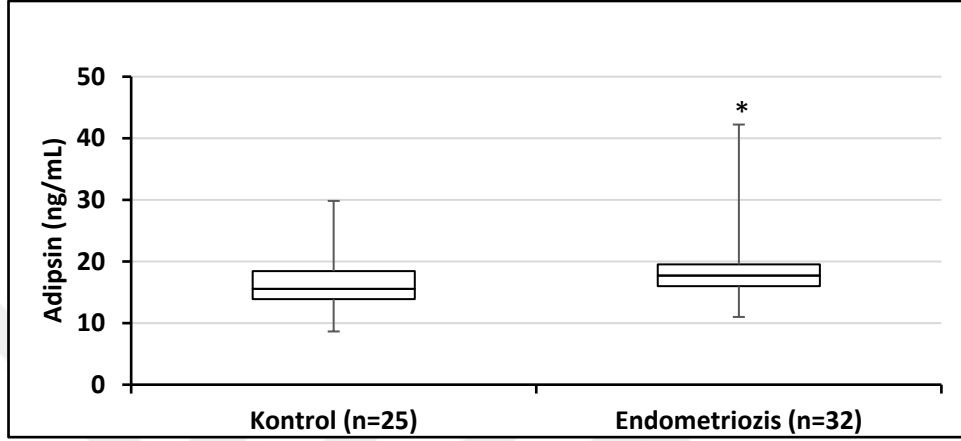
Endometriozis grubunda ($n=30$) serum MASP-3 düzeyi ile peritoneal sıvı MASP-3 düzeyi arasında anlamlı düzeyde korelasyon olmadığı saptandı ($r=-0,07863$, $p=0,6796$) (Şekil 13).



Şekil 13. Endometriozis grubunda serum MASP-3 düzeyi ile peritoneal sıvı MASP-3 düzeyi arasındaki korelasyon

Kontrol ve endometriozis gruplarında serum adipsin düzeyi

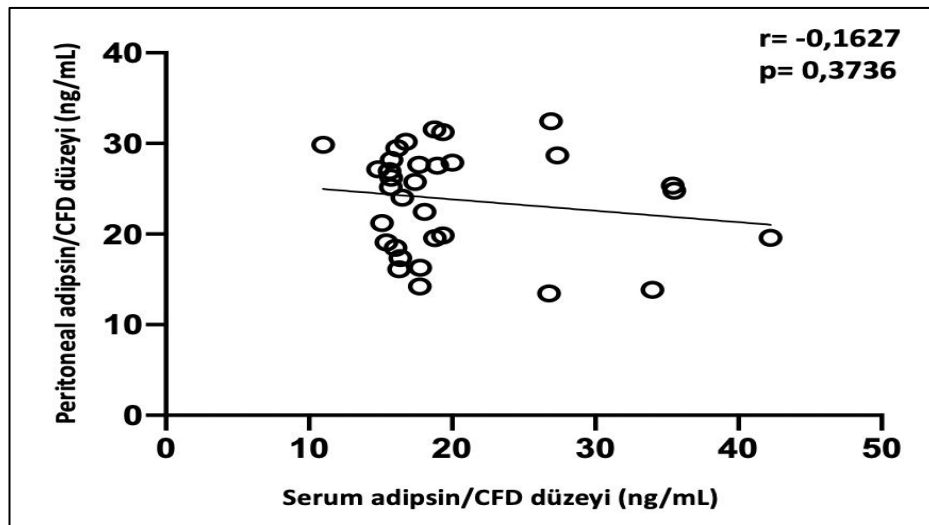
Ortalama serum adipsin düzeyi kontrol grubunda $16,39 \pm 5,08$ ng/mL; endometriozis grubunda ise $20,29 \pm 7,29$ ng/mL idi. Endometriozis grubunda ortalama serum adipsin düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,027$) (Şekil 14).



Şekil 14. Kontrol ve endometriozis gruplarında serum adipsin düzeyi

Endometriozis grubunda serum adipsin düzeyi ile peritoneal sıvı adipsin düzeyi arasındaki korelasyon analizi

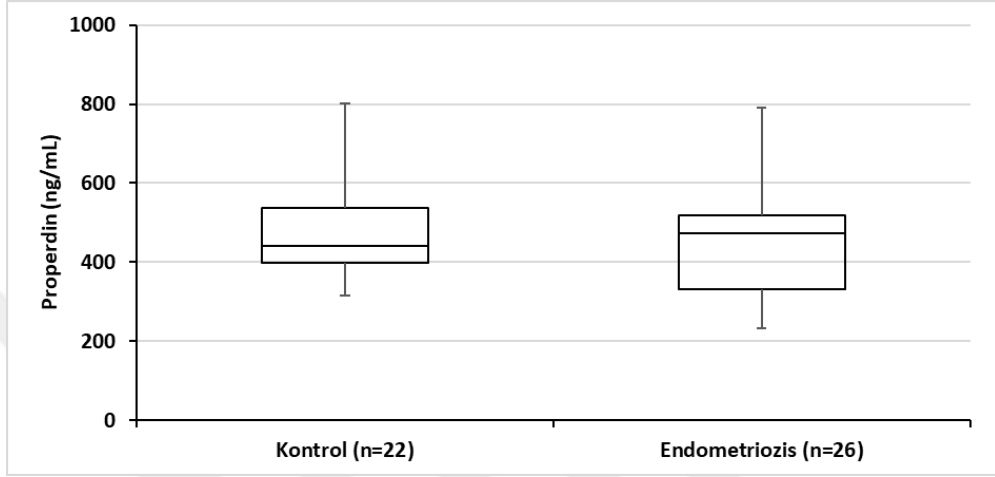
Endometriozis grubunda ($n=32$) serum adipsin düzeyi ile peritoneal sıvı adipsin düzeyi arasında anlamlı düzeyde korelasyon olmadığı saptandı ($r=-0,1627$, $p=0,3736$) (Şekil 15).



Şekil 15. Endometriozis grubunda serum adipsin düzeyi ile peritoneal sıvı adipsin düzeyi arasındaki korelasyon

Kontrol ve endometriozis gruplarında serum properdin düzeyi

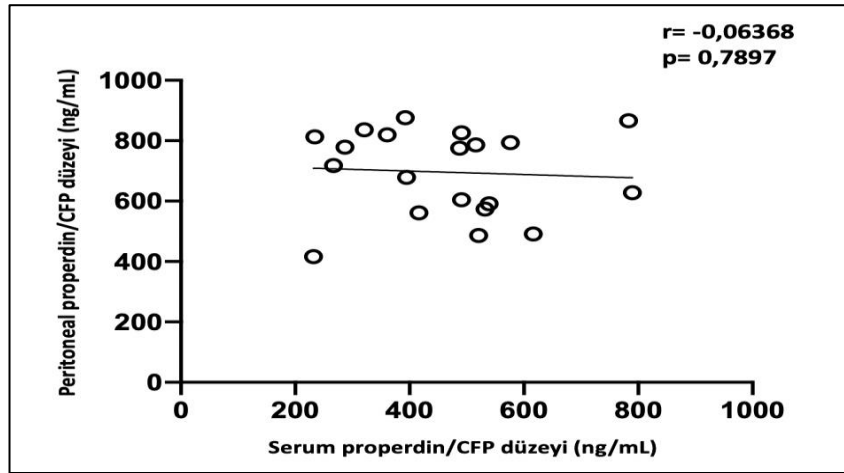
Ortalama serum properdin düzeyi kontrol grubunda $470,94 \pm 111,38$ ng/mL; endometriozis grubunda ise $446,16 \pm 149,22$ ng/mL idi. Bu değer açısından endometriozis grubuyla kontrol grubun arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,524$) (Şekil 16).



Şekil 16. Kontrol ve endometriozis gruplarında serum properdin düzeyi

Endometriozis grubunda serum properdin düzeyi ile peritoneal sıvı properdin düzeyi arasındaki korelasyon analizi

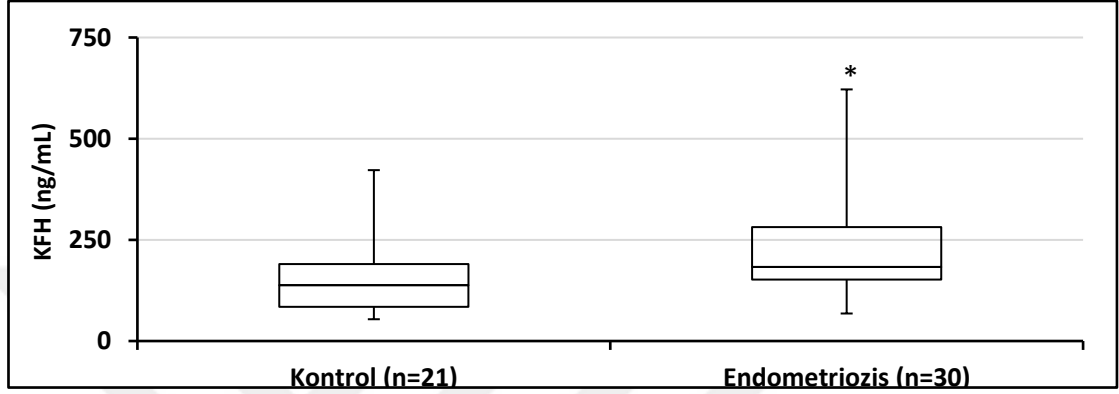
Endometriozis grubunda ($n=20$) serum properdin düzeyi ile peritoneal sıvı properdin düzeyi arasında anlamlı düzeyde korelasyon olmadığı saptandı ($r=-0,06368$, $p=0,7897$) (Şekil 17).



Şekil 17. Endometriozis grubunda serum properdin düzeyi ile peritoneal sıvı properdin düzeyi arasındaki korelasyon

Kontrol ve endometriozis gruplarında serum KFH düzeyi

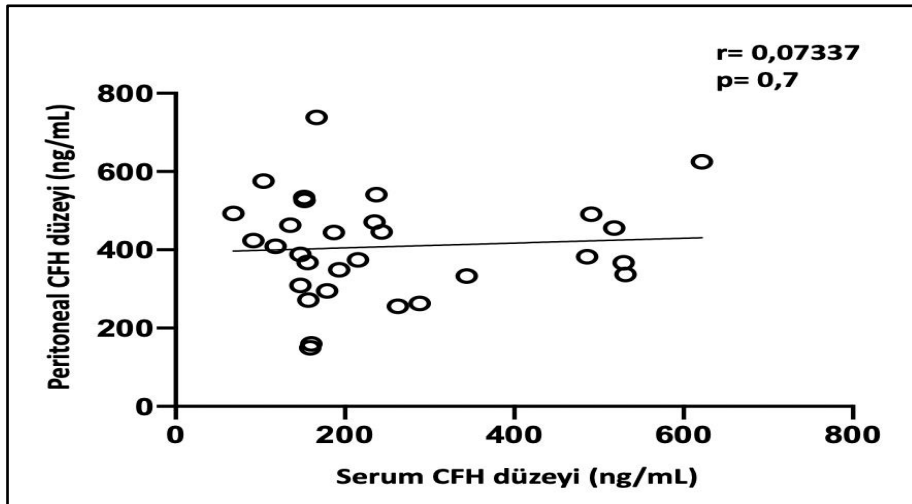
Ortalama serum KFH düzeyleri kontrol grubunda $165,34 \pm 107,93$ ng/mL; endometriozis grubunda $249,17 \pm 154,92$ ng/mL idi. Endometriozis grubunda serum KFH düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0,04$) (Şekil 18).



Şekil 18. Kontrol ve endometriozis gruplarında serum KFH düzeyi

Endometriozis grubunda serum KFH düzeyi ile peritoneal sıvı KFH düzeyi arasındaki korelasyon analizi

Endometriozis grubunda (n=30) serum KFH düzeyi ile peritoneal sıvı KFH düzeyi arasında anlamlı düzeyde korelasyon olmadığı saptandı ($r=0,07337$, $p=0,7$) (Şekil 19).



Şekil 19. Endometriozis grubunda serum KFH düzeyi ile peritoneal sıvı KFH düzeyi arasındaki korelasyon

Serum MASP-3, adipsin, properdin, KFH düzeylerinin birbirleri ve diğer serum parametreleri ile korelasyon analizi

Serum adipsin düzeyi ile serum MASP-3 (orta düzey), KFH (güçlü düzey), properdin (orta düzey), PRL (orta düzey) ve CA125 (orta düzey) istatistiksel anlamlı düzeyde pozitif korele iken (sırasıyla; $r=0,449$, $p=0,001$, $r=0,705$, $p<0,001$, $r=0,481$, $p=0,001$, $r=0,267$, $p=0,049$, $r=0,320$, $p=0,015$); yaş (orta düzey) negatif korele idi ($r=-0,265$, $p=0,047$). Serum KFH ile MASP-3 (orta düzey), properdin (orta düzey) ve nötrofil sayısı (orta düzey) arasında pozitif korelasyon varken (sırasıyla; $r=0,402$, $p=0,004$, $r=0,433$, $p=0,003$, $r=0,285$, $p=0,045$); VKİ (orta düzey) arasında negatif korelasyon saptandı ($r=-0,317$, $p=0,025$).

Endometriozis grubunda peritoneal sıvıda adipsin ve KFH düzeyi arasındaki korelasyon analizi

Peritoneal sıvı adipsin düzeyi ile KFH düzeyi arasında da istatistiksel anlamlı düzeyde güçlü pozitif korelasyon saptandı ($r=0,593$, $p<0,001$).

Serum PRL ve CA125 düzeylerinin birbirleri ve diğer serum parametreleri ile korelasyon analizi

Serum PRL ile serum E2 (orta düzey), serum CA125 (orta düzey) ve menstrüasyon süresi (gün) (güçlü düzey) pozitif koreleyken (sırasıyla $r=0,284$, $p=0,036$, $r=0,310$, $p=0,02$, $r=0,501$, $p=0,008$); serum CRP (orta düzey) negatif korele idi ($r=-0,362$, $p=0,006$). Serum CA125 düzeyi ile en büyük kist boyutu (orta düzey) pozitif koreleyken ($r=0,435$, $p=0,011$); serum CRP (orta düzey) negatif korele idi ($r=-0,279$, $p=0,034$).

Menstrüasyon fazı ve serum adipsin, KFH, PRL, CA125 ilişkisi

Hem endometriozis grubu hem de kontrol grubu kendi içinde sekretuar ve proliferatif faz olmak üzere alt gruplara ayrıldı ve menstrüasyon fazına göre serum adipsin, KFH, PRL ve CA125 düzeyler kıyaslandığında istatistiksel anlamlı düzeyde fark saptanmadı (tüm değerler için $p>0,05$).

Endometriozis grubunda Serum PRL düzeyinin infertilite ile ilişkisi

Endometriozis grubunda infertilitesi olan 7 hastanın ortalama serum PRL değeri $25,38\pm 11,15$ $\mu\text{g/L}$ iken; infertilitesi olmayan 25 hastanın ortalama serum PRL

değeri $13,34 \pm 7,26$ $\mu\text{g/L}$ idi. Endometriozis grubunda infertilitesi olanlarda olmayanlara kıyasla ortalama serum PRL değeriindeki bu yükseklik istatistiksel anlamlı düzeyde idi ($p=0,005$).

Endometriozis grubunda Serum CA125 düzeyinin endometriozis klinik evresi ile ilişkisi

Endometriozis grubu rASRM sınıflamasına göre evrelendiğinde; 15 hasta (%46,87) evre 3, 17 hasta (%53,13) evre 4 idi (Tablo 7). Çalışılan serum ve peritoneal sıvıya ait parametreler bu iki grup arasında kıyaslandığında; ortalama serum CA125 düzeyi evre 3'te $31,24 \pm 21,72$ U/ml iken, evre 4'te $74,98 \pm 55,38$ U/ml idi ve bu fark istatistiksel anlamlı düzeyde idi ($p=0,011$), diğer değerler arasında anlamlı fark saptanmadı (tüm değerler için $p>0,05$).

Endometriozis grubunda MASP-3, adipsin, properdin, KFH, PRL ve CA125 düzeyleri ile endometriozis klinik bulguları ile ilişkisi

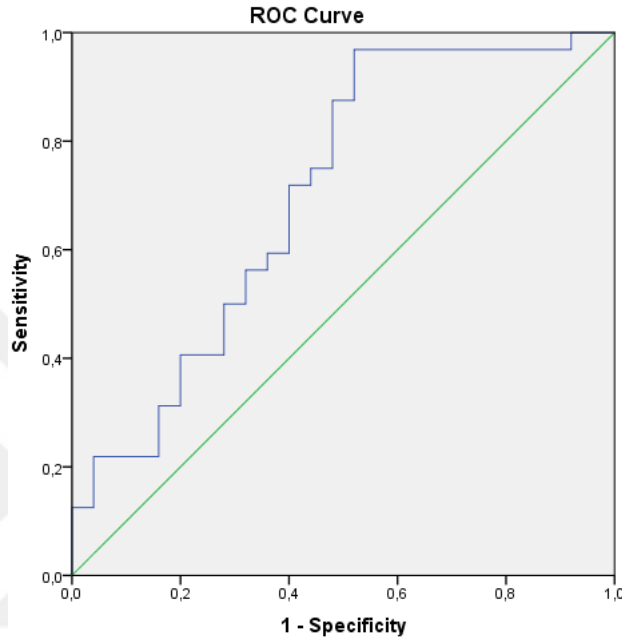
Endometriozis grubunda 19 hastada (%59,4) unilateral, 13 hastada (%40,6) bilateral ovaryan endometrioma; 10 hastada (%31,3) kissing over, 12 hastada (%37,5) peritoneal endometriozis ve 13 hastada (%40,6) derin endometriozis mevcuttu (Tablo 7). Endometriozis grubu bu klinik bulgulara göre kendi içinde kıyaslandığında; serum ve periton MASP-3, adipsin, properdin, KFH düzeyleri ve serum PRL, CA125 düzeyleri gruplar arasında benzerdi (tüm değerler için $p>0,05$).

Tablo 7. Endometriozis grubunun özellikleri

	Endometriozis grubu (n=32)
rASRM Evre 3	15/32 (%46,87)
rASRM Evre 4	17/32 (%53,13)
Unilateral ovaryan endometrioma	19/32 (%59,4)
Bilateral ovaryan endometrioma	13/32 (%40,6)
Kissing over	10/32 (%31,3)
Peritoneal endometriozis nodülü	12/32 (%37,5)
Derin endometriozis nodülü	13/32 (%40,6)

Serum adipsin düzeylerinin ROC analizi, duyarlılık ve özgüllük değerleri

Endometriozis hastalığı bulunan hastaları bulunmayanlardan ayırmada serum adipsin düzeyinin tanı koyabilme yeteneği açısından en uygun pozitif sınır değeri 16,6 ng/mL, duyarlılık (sensitivity) %59, seçicilik (specificity) %60 ve AUC değeri 0,704 olarak saptanmıştır (p=0,009) (Şekil 20, Tablo 8).



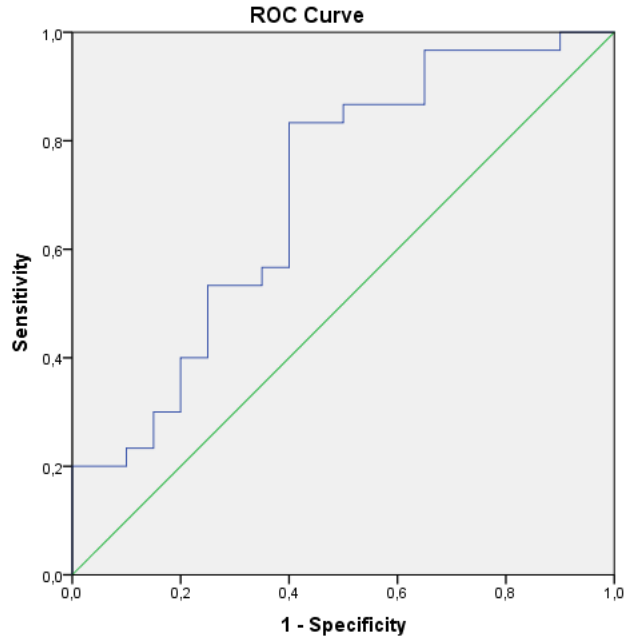
Şekil 20. Serum adipsin düzeyine ait ROC eğrisi

Tablo 8. Endometriozis bulunan hastaları bulunmayanlardan ayırmada serum adipsin düzeyinin tanı koyabilme yeteneği

Parametre	AUC(%95 GA)	P	Cut-off	Duyarlılık	Seçicilik
Serum Adipsin Düzeyi	0,704(0,562-0,845)	0,009	$\geq 16,6$	%59	%60

Serum KFH düzeylerinin ROC analizi, duyarlılık ve özgüllük değerleri

Endometriozis hastalığı bulunan hastaları bulunmayanlardan ayırmada serum KFH düzeyinin tanı koyabilme yeteneği açısından en uygun pozitif sınır değeri 159,6 ng/mL duyarlılık (sensitivity) %60, seçicilik (specificity) %60 ve AUC değeri 0,703 olarak saptanmıştır (p=0,016) (Şekil 21, Tablo 9).



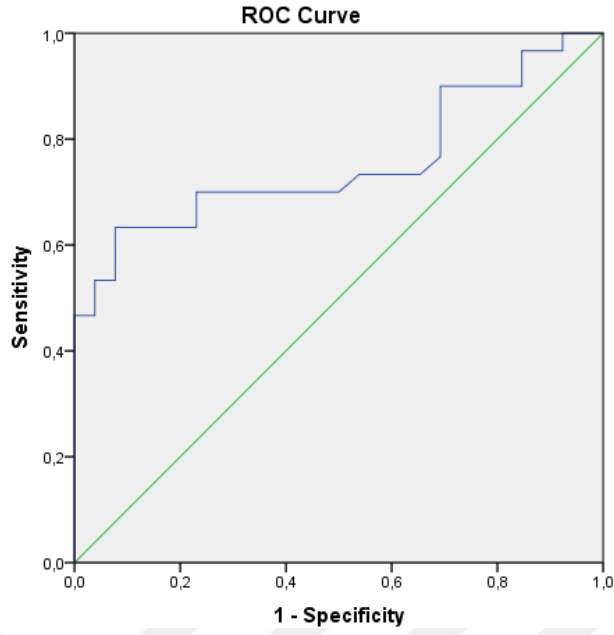
Şekil 21. Serum KFH düzeyine ait ROC eğrisi

Tablo 9. Endometriozis bulunan hastaları bulunmayanlardan ayırmada serum KFH düzeyinin tanı koyabilme yeteneği

Parametre	AUC(%95 GA)	P	Cut-off	Duyarlılık	Seçicilik
Serum KFH Düzeyi	0,703(0,551-0,856)	0,016	$\geq 159,6$	%60	%60

Serum PRL düzeylerinin ROC analizi, duyarlılık ve özgüllük değerleri

Endometriozis hastalığı bulunan hastaları bulunmayanlardan ayırmada serum PRL düzeyinin tanı koyabilme yeteneği açısından en uygun pozitif sınır değeri 10,6 $\mu\text{g/L}$ duyarlılık (sensitivity) %70, seçicilik (spesificity) %69 ve AUC değeri 0,755 olarak saptanmıştır ($p=0,001$) (Şekil 22, Tablo 10).



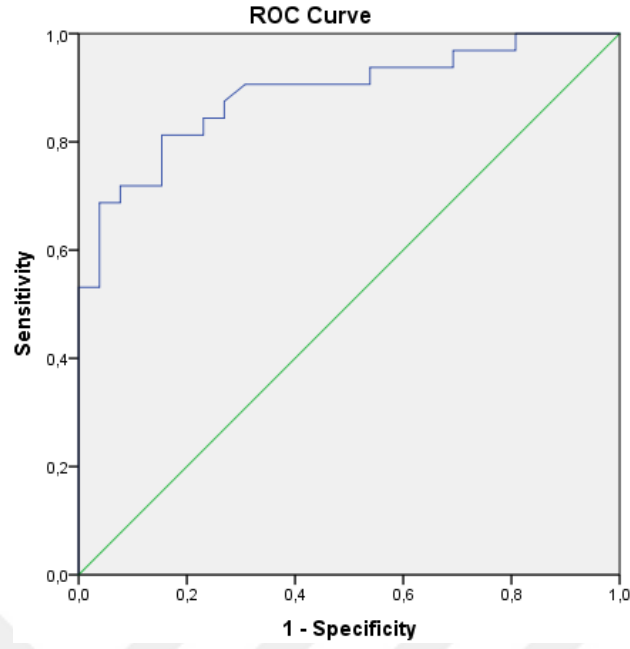
Şekil 22. Serum PRL düzeyine ait ROC eğrisi

Tablo 10. Endometriozis bulunan hastaları bulunmayanlardan ayırmada serum PRL düzeyinin tanı koyabilme yeteneği

Parametre	AUC(%95 GA)	P	Cut-off	Duyarlılık	Seçicilik
Serum PRL Düzeyi	0,755(0,625-0,886)	0,001	$\geq 10,6$	%70	%69

Serum CA125 düzeylerinin ROC analizi, duyarlılık ve özgüllük değerleri

Endometriozis hastalığı bulunan hastaları bulunmayanlardan ayırmada serum CA125 düzeyinin tanı koyabilme yeteneği açısından en uygun pozitif sınır değeri 14,9 U/ml duyarlılık (sensitivity) %81, seçicilik (spesificity) %80 ve AUC değeri 0,889 olarak saptanmıştır ($p < 0,001$) (Şekil 23, Tablo 11).



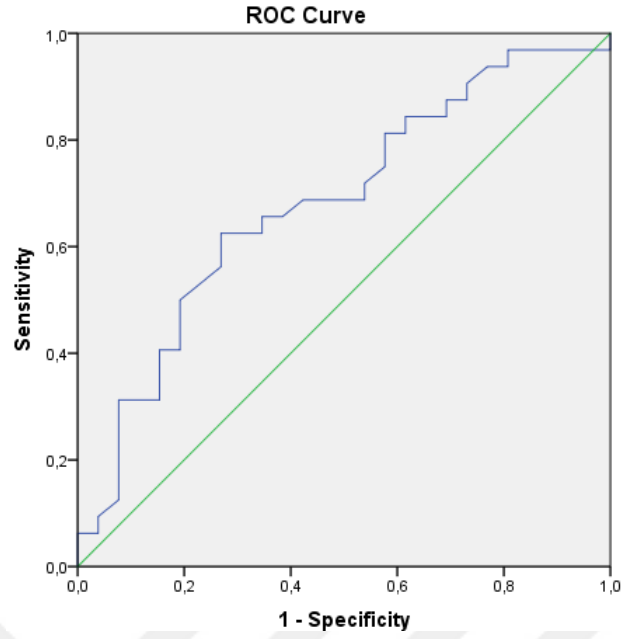
Şekil 23. Serum CA125 düzeyine ait ROC eğrisi

Tablo 11. Endometriozis bulunan hastaları bulunmayanlardan ayırmada serum CA125 düzeyinin tanı koyabilme yeteneği

Parametre	AUC(%95 GA)	P	Cut-off	Duyarlılık	Seçicilik
Serum CA125 Düzeyi	0,889(0,805-0,973)	<0,001	$\geq 14,9$	%81	%80

Serum MCV düzeylerinin ROC analizi, duyarlılık ve özgüllük değerleri

Endometriozis hastalığı bulunan hastaları bulunmayanlardan ayırmada serum MCV düzeyinin tanı koyabilme yeteneği açısından en uygun pozitif sınır değeri 82,2 fL duyarlılık (sensitivity) %65, seçicilik (spesificity) %65 ve AUC değeri 0,681 olarak saptanmıştır ($p=0,018$) (Şekil 24, Tablo 12).



Şekil 24. Serum MCV düzeyine ait ROC eğrisi

Tablo 12. Endometriozis bulunan hastaları bulunmayanlardan ayırmada serum MCV düzeyinin tanı koyabilme yeteneği

Parametre	AUC(%95 GA)	P	Cut-off	Duyarlılık	Seçicilik
Serum MCV Düzeyi	0,681(0,543-0,820)	0,018	$\geq 82,2$	%65	%65

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Endometriozis, reproduktif dönemdeki kadınların yaklaşık %6-10'unu etkileyen, başta ağrı olmak üzere hastanın günlük hayatını olumsuz etkileyen klinik şikayetlere neden olmasının yanında fertiliteye de engel olabilen bir hastalıktır. Endometriozis hastalığının ilk kez tanımlanması 1800'lü yıllara dayanmasına karşın hastalığın etiopatogenezi halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu hastalığın tanısının invaziv bir yöntem olan laparoskopiyle konulabilmesi nedeniyle, hastalığın başlangıcı ile tanı konulması arasında geçen süre yaklaşık 7-8 yılı bulabilmektedir. Günümüze kadar non-invaziv tanı yöntemi olarak bazı tümör belirteçleri önerilmiştir; ancak duyarlılık ve özgüllük açısından yetersizlik nedeniyle endometriozis tanısında rutin kullanımda yerini alamamıştır. Bizim bu çalışmadaki amacımız alternatif kompleman yolağının önemli düzenleyicilerinden olan MASP-3, adipsin, properdin ve KFH'nin endometriozis hastalarının serum ve peritoneal sıvılarındaki düzeylerini değerlendirerek, bu moleküllerin hastalığın etiopatogenezindeki olası rolünü ve/veya endometriozis tanısında önemli birer belirteç olabilme potansiyellerini ortaya koymaktır. Alternatif kompleman yolağının önemli bileşenlerinden olan MASP-3, adipsin, properdin ve KFH endometriozis hastalığında daha önce araştırılmamış olması nedeniyle çalışmamız bu konuda yapılan öncü çalışmalardan birisidir. Araştırmada hasta serumunun yanı sıra periton sıvısı örneklerinin de çalışılması ve laparoskopi ile kesin tanı konulmuş hastaları dahil etmesi ile hastalığın evrelerine göre de sonuç vermesi bakımından oldukça önemli bir çalışmadır. Araştırmamızın sonucunda ileri evre (evre 3 ve 4) endometriozisi bulunan kadınlardan alınan serum örneklerinde adipsin ve KFH düzeyleri kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı şekilde yüksek bulundu. Ancak endometriozis hastalarından alınan serum örneklerinde MASP-3 ile properdin düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca hasta serum örnekleri ile peritoneal sıvı örneklerindeki MASP-3, Adipsin, Properdin ve KFH düzeyleri korelasyon analiziyle incelendiğinde anlamlı fark saptanmadı. Bunun yanı sıra kan tetkiklerinden serum PRL, CA125 düzeyleri ile MCV endometriozis hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu.

Adipsin, çoğunlukla adipositler tarafından üretilip dolaşıma salınmaktadır. Adipsin alternatif kompleman yolağının hem başlangıç hem de amplifikasyon fazında rol almaktadır [307]. Literatürde serum adipsin düzeyleri preeklampsisi, polikistik over sendromu (PKOS) gibi jinekolojik hastalıklarda değerlendirilmiştir. Liu ve ark.'ları tarafından yürütülen kesitsel bir çalışmaya 33 adet şiddetli preeklampsisi olan hasta ile 32 adet sistemik hipertansiyonu olmayan sağlıklı gebe dahil edilmiş ve serum adipsin değerleri araştırılmıştır. Serum adipsin konsantrasyonları sağlıklı grupta ve hasta grubunda sırasıyla 2153 ± 201.4 ng/mL ve 3161 ± 214.7 ng/mL olarak hesaplanmıştır. Serum adipsin düzeyleri preeklampsili gebelerde sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada farklı gebelik evrelerinde sağlıklı ve hasta grubu kendi içerisinde serum adipsin düzeylerindeki değişiklikler araştırılmış ve sağlıklı grupta serum adipsin düzeyinin gebelik evrelerine göre değişmediği tespit edilirken; preeklampsili kadınlarda gebelik evresi ilerledikçe serum adipsin değerinin arttığı ancak üçüncü trimestera gelindiğinde anlamlı bir fark olmadığı izlenmiştir. Erken gebelik döneminde sağlıklı kontrol grubundan 10 kadının serum adipsin düzeyleri aynı grubun ortalamasından (2110.97 ± 740.09 ng/mL) daha yüksek bulunmuş ve bu kadınlardan 9 tanesinde üçüncü trimesterde preeklampsisi tespit edilmiştir. Bu durum da adipsinin preeklampsisi oluşumunu öngörmeye değerli olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada adipsinin sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %81,8 ve %75,8 olarak bulunmuştur [308]. Calan ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada ise 144 adet PKOS hastası, 144 adet de sağlıklı kontrol dahil edilmiş ve serum adipsin düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla; $91,52 \pm 14,11$ ng/mL ve $60,31 \pm 9,71$ ng/mL). Aynı çalışmada serum adipsin düzeyleri grupların VKİ'ne göre kıyaslanmıştır ve kilolu/obez kadınların ($VKİ \geq 25$ kg/m²) serum adipsin düzeyleri hem hasta hem de kontrol grubunda zayıf kadınlara ($VKİ < 25$ kg/m²) kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca PKOS hastalarında serum adipsin düzeyi serum trigliserid düzeyiyle pozitif korele olduğu gösterilmiştir. [309]. Bizim çalışmamızda ise VKİ açısından birbirine benzer olan endometriozis grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında serum adipsin düzeylerini kıyaslandı ve endometriozis grubunda serum adipsin düzeyi kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Diğer jinekolojik hastalıklara benzer şekilde endometrioziste de yüksek serum adipsin düzeyi olması, bu kompleman yolağı

bileşeninin hastalığın etiyopatogenezinde etkisi olduğunu düşündürmektedir. Adipsin çoğunlukla adipoz dokudan salgılanmaktadır. Endometriozis ise genellikle zayıf/VKİ yüksek olmayan hastalarda karşılaşılan bir hastalıktır. Çalışmamızda endometriozis grubunda serum ortalama VKİ $26,0 \pm 5,1$ iken serum adipsin, benzer ortalama VKİ'li kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek çıkmıştır. Ancak adipsin düzeyinin, trigliserid ve diğer serum kolesterolleri ile anlamlı korelasyonu saptanmamıştır. Bu durum endometrioziste monosit ve makrofajlar gibi adipoz doku dışı adipsin sentezinin daha ön planda olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda endometriozis hastalığı açısından serum adipsinin en uygun pozitif sınır değeri 16,6 ng/mL olarak bulunmuştur; bu değerinde %59 duyarlılık, %60 seçicilik ile endometriozis tanısında kullanılabilecektir.

Kompleman faktör H, alternatif kompleman yolağının çözünebilir ana regülatör proteinlerindendir. KFH, pentraksinler ve CRP gibi çözünebilir patern tanıma molekülleri aracılığıyla bağlanabilmektedir [310-314]. Alternatif kompleman yolağının önemli bir düzenleyicisi ve inhibitörü olan bu molekül bazı obstetrik çalışmalara da ilham kaynağı olmuştur. Savaris ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 156 adet gebe katılımcının KFH düzeyleri kıyaslanmış ve abortus ile sonuçlanan gebelikler, normal gebelikler ile sağlıklı kontrol grupları arasında KFH düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanamamıştır. Ayrıca KFH düzeyleri gestasyonel yaş ile uyumlu bulunmamıştır [315]. Son zamanlarda yapılan bir başka çalışmada ise gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) ile gebelikte KFH'nin etkisi incelenmiş ve çalışmaya 607 kadın dahil edilmiştir. Bu çalışmada KFH'nin gebelik öncesi VKİ, gebelik VKİ ve trigliserid düzeyi ile orta derecede pozitif korele olduğu ve gestasyonel yaşla hafif korele olduğu gösterilmiştir. Gestasyonel diyabeti olmayan grupta KFH düzeyleri yaşla hafif düzeyde pozitif korele olarak bulunmuştur. GDM'li grupta kilolu veya obez gebelerin serum KFH düzeyleri normal kilolu veya zayıf gebelere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. GDM'si olmayan grupta ve tüm gebelerde hipertrigliseridemisi olanlarda KFH düzeyi hipertrigliseridemisi olmayanlara kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur [316]. Bizim çalışmamızda ise endometriozisli hasta grubunda serum KFH düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Hem serum adipsin ve KFH hem de peritoneal sıvı adipsin ve KFH düzeyleri istatistiksel anlamlı ölçüde birbirleriyle güçlü düzeyde pozitif korele

idi. Bu durum endometriozisteki karmaşık fizyopatoloji açısından düşünüldüğünde; serum düzeyinde ve peritoneal sıvı düzeyinde patolojik değişimler görülse de, bir kontrol mekanizması olarak artmış adipsin düzeyini kontrol etmek için KFH'nin de arttığını ve aktivatör/inhibitör dengesi kurulmaya çalışıldığını da düşündürmektedir. Öte yandan çalışmamız ileri evre endometriozisli hastaları içermesine rağmen, alternatif kompleman yolağı pozitif regülatörü olan adipsinin ve negatif regülatörü olan KFH'nin endometriozisli hasta grubunun serum ve peritoneal sıvı örneklerindeki düzeyleri kendi içinde anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Bu durum hastalık tanı ve takibinde rutinde değerlendirilen serum parametreleri ile peritondaki/doku düzeyindeki değişimlerin farklı seviyelerde olabileceğini göstermektedir ve klinik yaklaşımda akılda tutulması açısından önem arz etmektedir. Çalışmamızda endometriozis hastalığı açısından serum KFH'nin en uygun pozitif sınır değeri 159,6 ng/mL olarak saptanmıştır; ve bu değerinde %60 duyarlılık ve %60 seçicilik ile endometriozis tanısında kullanılabilecektir.

MASP-3'ün pro-faktör D den faktör D oluşumunda rol alarak alternatif kompleman yolağının aktivasyonunda rol alabileceği düşünülmektedir[317]. Maestri ve ark.'nın 2018 yılında yayınlamış olduğu MBL ilişkili serin proteazların araştırıldığı ve 344 adet hastanın katıldığı bir çalışmada servikal kanser hastaları ile servikal intraepitelyal neoplazili hastalar (CIN 1, CIN 2 ve CIN 3) arasında serum MASP-3 düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Aynı çalışmada takip sırasında hayatını kaybeden ve CIN veya servikal kanserin nüksettiği hastalarda yapılan korelasyon analizinde de serum MASP-3 değerleri açısından anlamlı bir sonuç bulunmamıştır [318]. Jenny ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise tip 1 diyabetes mellitus (T1DM) hastası olan 30 adet çocuk, 45 adet yetişkin çalışmaya dahil edilmiş ve serum MASP-3 düzeylerinin hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Serum MASP-3 düzeyleri hastalar arasında kıyaslandığında ise yetişkinlerde çocuklara kıyasla daha düşük seviyelerde olduğu tespit edilmiştir. Hasta grupları arasındaki korelasyona bakıldığında ise MASP-3 ile hemoglobin A1C (HbA1c) arasında korelasyon saptanmamıştır [319]. Çalışmamızda endometriozis grubu ile sağlıklı kontrol grubunun serum değerlerinin kıyaslandığı çalışmamızda ise MASP-3 düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak adipsin düzeyleri endometriozis grubunda daha yüksek saptanmıştır. Bu durum endometriozis

etiopatogenezi açısından değerlendirildiğinde; endometriozis hastalarındaki yüksek adipsin oluşmasında (pro-faktör D'nin Faktör D'ye dönüşmesinde), MASP-3 dışı (henüz bilinmeyen) bir aktivasyonun sonucu olabileceği fikrini desteklemektedir. Ayrıca hasta serumları ile peritoneal sıvı MASP-3 düzeylerinin korelasyon analizinde anlamlı bir korelasyon tespit edilememiştir.

Properdin, esas olarak lökositler tarafından üretilen ve alternatif kompleman yolağında C3- ve C5- konvertazları stabilize ederek pozitif yönde düzenleyen bir plazma glikoproteindir [320]. 32 adet diyaliz hastası ile 51 adet diyaliz hastası olmayan katılımcının dahil edildiği bir çalışmada intravenöz (IV) demir infüzyonunun kompleman sistem üzerine etkileri incelenmiş ve diyaliz hastası olmayan grupta ve diyaliz hastalarında IV demir infüzyonu öncesi ve sonrasında serum properdin düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı tespit edilmiştir [321]. Çalışmamızda serum lökosit sayıları açısından endometriozis ve sağlıklı kontrol grubu birbirine benzerken; endometriozisli hasta grubuyla kontrol grubu arasında serum properdin düzeyleri açısından da anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Ayrıca endometriozisli hastaların serum ile peritoneal sıvı properdin seviyelerinde anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Dolayısıyla çalışmamızda yer alan iki grup arasındaki properdin düzeyi benzerliği, kan lökosit düzeyi benzerliği ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca alternatif kompleman yolağının en önemli üyelerinden olan adipsinin endometriozisli serum örneklerinde kontrole kıyasla anlamlı derecede yüksek düzeyde olması ancak bu yolağın başlamasında etkili olan properdin düzeyleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmaması ise, alternatif yolağın (properdinden bağımsız diğer aktivasyon şekli olan) C3(H₂O) aracılığıyla spontan aktivasyon kaskadının endometriozisli hastalarda incelenmesi gerektiğini akla getirmektedir.

Endometriozisli hastaların menstrüel faz evrelerine göre serum CA125 düzeylerini kıyaslayan bir çalışmada serum CA125 seviyeleri tüm grupta (n=60) menstrüasyon sırasında midfoliküler ya da erken lüteal faza kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada serum CA125 konsantrasyonlarının ovaryan endometrioma boyutuyla korele olduğu tespit edilmiştir [321]. Toplam 256 katılımcının (170 endometriozis hastası, 86 kontrol) yer aldığı bir başka araştırmada ise doğrulama ve geçerlilik çalışmalarında serum CA125 seviyelerinin endometriozis

hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla önemli derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Siklusa göre bir analiz yapıldığında foliküler ve lüteal fazda serum CA125 değerlerinin kontrol grubuna kıyasla endometriozis hasta grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir [321]. Bizim çalışmamızda da serum CA125 seviyeleri endometriozisli hastalarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda da serum CA125 düzeyi ile en büyük kist boyutu pozitif korele olduğu tespit edilmişken; serum CRP ile negatif korele idi. Ayrıca çalışmamızda evre 3 ve evre 4'e göre serum CA125 düzeyleri kıyaslandığında; evre-4'te evre-3'e göre anlamlı düzeyde CA125 daha yüksekti. Bu durum etiopatogenezi tam olarak anlaşılamamış olan endometriozis hastalığının klinik bulguları ve şiddetiyle CA125'in ilişkisi olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda endometriozis hastalığı açısından serum CA125'in en uygun pozitif sınır değeri 14,9 U/ml olarak saptanmıştır; ve bu değerinde %81 duyarlılık ve %81 seçicilik ile endometriozis tanısında kullanılabilecektir.

İnfertilitesi olan endometriozisli kadınlarda PRL düzeylerinin yüksek seyrettiği günümüze kadar yapılan çalışmalarda raporlanmıştır [181] ve çoğu araştırmacı bu durumu hiperprolaktinemi ile infertilite arasında bir pozitif korelasyon olması şeklinde yorumlamıştır. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada ise PRL seviyeleri ile endometriozis evresi/kliniği şiddeti arttıkça PRL düzeylerinin yükseldiği saptanmıştır [182]. Bir başka çalışmada ise erken evre endometriozisi olan fertil ve infertil hastaların serum PRL düzeyleri arasında anlamlı düzeyde fark bulunmamıştır [183]. Bizim çalışmamızda endometriozis grubundaki kadınlardaki infertilite oranı kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksekti. Ortalama serum PRL düzeyleri endometriozisli hastalarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek tespit edildi. Ayrıca evre 3-4 endometriozisli infertilitesi olan hastalarda ortalama serum PRL infertilitesi olmayan endometriozisli hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksekti. Serum PRL ile serum E2, serum CA125 ve menstrüasyon süresi (gün) pozitif koreleyken; serum CRP negatif korele olarak bulundu. Hormonal açıdan çeşitli değişimlerin görülebildiği endometriozis hastalarında infertilite ve PRL arasında ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Bu ilişkiyi doğrulayabilmek için çeşitli evrelerdeki endometriozis hastalarında bazal PRL konsantrasyonları ile ilgili daha ileri çalışmalar yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır [322].

Gebelerde demir eksikliği anemisi tedavisi ile ilgili yapılan bir çalışmada serum MCV düzeyleri düşük moleküler ağırlıklı demir dekstran total doz infüzyon tedavisi alan grupta, laktoferrin oral 100 mg günde iki kez alan gruba kıyasla tedavi sonrası daha fazla ve anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur [323]. MCV'nin menopozal kadınlarda kolorektal adenoma riski gelişimi için risk ölçeği ($MCV \geq 95$) olarak kullanılabileceğini öneren bir çalışmada ise MCV değeri adenomalı kadınlarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur [324]. Bizim çalışmamızda da endometriozisli hastaların MCV değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu alanda MCV'nin endometriozis ile ilişkisini araştıran daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Menstrüasyon fazlarına göre serumda başta E2, progesteron gibi hormonlar olmak üzere birçok kan parametresinin düzeylerinde değişim olabilmektedir. Bu durum endometrizis hastalarının kan parametreleri değerlendirirken dikkate alınmaması yanıltıcı sonuçlar doğurabilmektedir. Endometriozis ve kontrol gruplarının kendi içinde sekretuar ve proliferatif faz alt grupları arasında serum adipsin, KFH, PRL ve CA125 düzeylerinde istatistiksel anlamlı düzeyde fark saptanmadı. Bu durum çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı olarak farklı tespit edilebilen serum adipsin, KFH, PRL ile CA125 düzeylerinin, kısıtlama olmaksızın menstrüel fazın her iki fazında da endometriozis tanısında kullanılabilmesi avantajını beraberinde getirmektedir.

Çalışmamıza yalnızca operasyon endikasyonu olan (rASRM ile evrelenen Evre 3-4) hastalar dahil edilmiş olup çalışmamızın bir kısıtlılığı olarak erken evre (Evre 1-2) endometriozis hastaları çalışmamızda araştırılmamıştır. Serum ve peritoneal sıvı MASP-3, adipsin, properdin ve KFH düzeylerinin erken evre endometriozis hastalarında da araştırıldığı, örneklem büyüklüğü daha geniş olan ve sağlıklı kontrollerden de peritoneal sıvı örneklerinin alınıp hasta grubu peritoneal sıvı örnekleriyle karşılaştırılabildiği daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak kompleman yolağı önemli bileşenleri ile bazı hormonal ve diğer kan parametreleri endometriozis hastalığında araştırılması ve bu alanda literatüre katkı sağlanması çalışmamızın güçlü yanlarından.

Sonuç olarak çalışmamız endometriozisli hastalarda, hastalığın etiyopatogenezinde ve/veya tanısında serum adipsin ve kompleman faktör H düzeylerinin önemli bir rolü olabileceğini göstermektedir. Endometriozis hastalığının daha iyi anlaşılabilmesi, tanı ve tedavide yeni seçeneklerin ortaya çıkarılabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



6. KAYNAKLAR

1. Monsanto, S.P., et al., *Surgical removal of endometriotic lesions alters local and systemic proinflammatory cytokines in endometriosis patients*. Fertil Steril, 2016. **105**(4): p. 968-977.e5.
2. Jenkins, S., D.L. Olive, and A.F. Haney, *Endometriosis: pathogenetic implications of the anatomic distribution*. Obstetrics and gynecology, 1986. **67**(3): p. 335-338.
3. Falcone, T. and R. Flyckt, *Clinical management of endometriosis*. Obstetrics & Gynecology, 2018. **131**(3): p. 557-571.
4. Tissot, M., et al., *Clinical presentation of endometriosis identified at interval laparoscopic tubal sterilization: Prospective series of 465 cases*. J Gynecol Obstet Hum Reprod, 2017. **46**(8): p. 647-650.
5. Tsamantioti, E.S. and H. Mahdy, *Endometriosis*, in *StatPearls*. 2022, StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
6. Gálczyński, K., et al., *Ovarian endometrioma - a possible finding in adolescent girls and young women: a mini-review*. J Ovarian Res, 2019. **12**(1): p. 104.
7. Jenkins, S., D.L. Olive, and A.F. Haney, *Endometriosis: pathogenetic implications of the anatomic distribution*. Obstet Gynecol, 1986. **67**(3): p. 335-8.
8. Macer, M.L. and H.S. Taylor, *Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility*. Obstet Gynecol Clin North Am, 2012. **39**(4): p. 535-49.
9. Chapron, C., et al., *Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis*. Nat Rev Endocrinol, 2019. **15**(11): p. 666-682.
10. Karadadas, E., et al., *Evaluation of complement system proteins C3a, C5a and C6 in patients of endometriosis*. Clin Biochem, 2020. **81**: p. 15-19.
11. Fassbender, A., et al., *Plasma C3a-des-Arg levels in women with and without endometriosis*. Am J Reprod Immunol, 2009. **62**(3): p. 187-95.
12. Kabut, J., et al., *Levels of complement components iC3b, C3c, C4, and SC5b-9 in peritoneal fluid and serum of infertile women with endometriosis*. Fertil Steril, 2007. **88**(5): p. 1298-303.
13. Agostinis, C., et al., *Complement Component 3 expressed by the endometrial ectopic tissue is involved in the endometriotic lesion formation through mast cell activation*. bioRxiv, 2020.
14. Xu, Y., et al., *Complement activation in factor D-deficient mice*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001. **98**(25): p. 14577-82.

15. Ricklin, D., et al., *Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis*. Nat Immunol, 2010. **11**(9): p. 785-97.
16. Poppelaars, F., et al., *The Contribution of Complement to the Pathogenesis of IgA Nephropathy: Are Complement-Targeted Therapies Moving from Rare Disorders to More Common Diseases?* J Clin Med, 2021. **10**(20).
17. Chen, J.Y., C. Cortes, and V.P. Ferreira, *Properdin: A multifaceted molecule involved in inflammation and diseases*. Mol Immunol, 2018. **102**: p. 58-72.
18. Koninckx, P.R., et al., *Pathogenesis Based Diagnosis and Treatment of Endometriosis*. Front Endocrinol (Lausanne), 2021. **12**: p. 745548.
19. Vercellini, P., et al., *Endometriosis: pathogenesis and treatment*. Nat Rev Endocrinol, 2014. **10**(5): p. 261-75.
20. Falcone, T. and R. Flyckt, *Clinical Management of Endometriosis*. Obstet Gynecol, 2018. **131**(3): p. 557-571.
21. Han, S.J., et al., *Estrogen Receptor β Modulates Apoptosis Complexes and the Inflammasome to Drive the Pathogenesis of Endometriosis*. Cell, 2015. **163**(4): p. 960-74.
22. Benagiano, G., I. Brosens, and D. Lippi, *The history of endometriosis*. Gynecol Obstet Invest, 2014. **78**(1): p. 1-9.
23. Smolarz, B., K. Szyłło, and H. Romanowicz, *Endometriosis: epidemiology, classification, pathogenesis, treatment and genetics (review of literature)*. International Journal of Molecular Sciences, 2021. **22**(19): p. 10554.
24. Benagiano, G. and I. Brosens, *History of adenomyosis*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2006. **20**(4): p. 449-63.
25. Sampson, J.A., *Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation*. Am J Pathol, 1927. **3**(2): p. 93-110.43.
26. Nap, A.W., et al., *Pathogenesis of endometriosis*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2004. **18**(2): p. 233-44.
27. Quinn, M., *Endometriosis: the consequence of neurological dysfunction?* Med Hypotheses, 2004. **63**(4): p. 602-8.
28. Schindler, A.E., *Pathophysiology, diagnosis and treatment of endometriosis*. Minerva Ginecol, 2004. **56**(5): p. 419-35.
29. Giudice, L.C. and L.C. Kao, *Endometriosis*. Lancet, 2004. **364**(9447): p. 1789-99.
30. Reese, K.A., S. Reddy, and J.A. Rock, *Endometriosis in an adolescent population: the Emory experience*. J Pediatr Adolesc Gynecol, 1996. **9**(3): p. 125-8.

31. Uğur, M., et al., *Endometriosis in association with müllerian anomalies*. Gynecol Obstet Invest, 1995. **40**(4): p. 261-4.
32. Missmer, S.A. and D.W. Cramer, *The epidemiology of endometriosis*. Obstet Gynecol Clin North Am, 2003. **30**(1): p. 1-19, vii.
33. Cramer, D.W., et al., *The relation of endometriosis to menstrual characteristics, smoking, and exercise*. Jama, 1986. **255**(14): p. 1904-8.
34. Parazzini, F., et al., *Risk factors for endometrioid, mucinous and serous benign ovarian cysts*. Int J Epidemiol, 1989. **18**(1): p. 108-12.
35. Matorras, R., et al., *Epidemiology of endometriosis in infertile women*. Fertil Steril, 1995. **63**(1): p. 34-8.
36. Parazzini, F., et al., *Pelvic endometriosis: reproductive and menstrual risk factors at different stages in Lombardy, northern Italy*. J Epidemiol Community Health, 1995. **49**(1): p. 61-4.
37. Moen, M.H. and B. Schei, *Epidemiology of endometriosis in a Norwegian county*. Acta Obstet Gynecol Scand, 1997. **76**(6): p. 559-62.
38. Molgaard, C.A., A.L. Golbeck, and L. Gresham, *Current concepts in endometriosis*. West J Med, 1985. **143**(1): p. 42-6.
39. Parazzini, F., et al., *Selected food intake and risk of endometriosis*. Hum Reprod, 2004. **19**(8): p. 1755-9.
40. Smolarz, B., K. Szyłło, and H. Romanowicz, *Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment and Genetics (Review of Literature)*. Int J Mol Sci, 2021. **22**(19).
41. Yamamoto, A., et al., *A prospective cohort study of meat and fish consumption and endometriosis risk*. Am J Obstet Gynecol, 2018. **219**(2): p. 178.e1-178.e10.
42. Tang, Y., et al., *Is body mass index associated with the incidence of endometriosis and the severity of dysmenorrhoea: a case-control study in China?* BMJ Open, 2020. **10**(9): p. e037095.
43. Kennedy, S., et al., *ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis*. Hum Reprod, 2005. **20**(10): p. 2698-704.
44. Bulun, S.E., *Endometriosis*. N Engl J Med, 2009. **360**(3): p. 268-79.
45. Hirsch, M.S. and J. Watkins, *A Comprehensive Review of Biomarker Use in the Gynecologic Tract Including Differential Diagnoses and Diagnostic Pitfalls*. Adv Anat Pathol, 2020. **27**(3): p. 164-192.
46. Signorile, P.G., R. Viceconte, and A. Baldi, *New Insights in Pathogenesis of Endometriosis*. Front Med (Lausanne), 2022. **9**: p. 879015.

47. Ferguson, B.R., J.L. Bennington, and S.L. Haber, *Histochemistry of mucosubstances and histology of mixed müllerian pelvic lymph node glandular inclusions. Evidence for histogenesis by müllerian metaplasia of coelomic epithelium*. Obstet Gynecol, 1969. **33**(5): p. 617-25.
48. Mechsner, S., et al., *Estrogen and progesterone receptor positive endometriotic lesions and disseminated cells in pelvic sentinel lymph nodes of patients with deep infiltrating rectovaginal endometriosis: a pilot study*. Hum Reprod, 2008. **23**(10): p. 2202-9.
49. Koninckx, P.R., et al., *Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory*. Fertil Steril, 2019. **111**(2): p. 327-340.
50. Vannuccini, S., et al., *Potential influence of in utero and early neonatal exposures on the later development of endometriosis*. Fertil Steril, 2016. **105**(4): p. 997-1002.
51. Burney, R.O. and L.C. Giudice, *Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis*. Fertil Steril, 2012. **98**(3): p. 511-9.
52. Chapron, C., et al., *Deeply infiltrating endometriosis: pathogenetic implications of the anatomical distribution*. Hum Reprod, 2006. **21**(7): p. 1839-45.
53. Bricou, A., R.E. Batt, and C. Chapron, *Peritoneal fluid flow influences anatomical distribution of endometriotic lesions: why Sampson seems to be right*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2008. **138**(2): p. 127-34.
54. Legras, A., et al., *Pneumothorax in women of child-bearing age: an update classification based on clinical and pathologic findings*. Chest, 2014. **145**(2): p. 354-360.
55. Viganò, P., et al., *Endometriosis: epidemiology and aetiological factors*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2004. **18**(2): p. 177-200.
56. Gargett, C.E., et al., *Potential role of endometrial stem/progenitor cells in the pathogenesis of early-onset endometriosis*. Mol Hum Reprod, 2014. **20**(7): p. 591-8.
57. Vinatier, D., et al., *Theories of endometriosis*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2001. **96**(1): p. 21-34.
58. Andres, M.P., et al., *Extrapelvic Endometriosis: A Systematic Review*. J Minim Invasive Gynecol, 2020. **27**(2): p. 373-389.
59. Jabr, F.I. and V. Mani, *An unusual cause of abdominal pain in a male patient: Endometriosis*. Avicenna J Med, 2014. **4**(4): p. 99-101.
60. Patel, B.G., et al., *Pathogenesis of endometriosis: Interaction between Endocrine and inflammatory pathways*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2018. **50**: p. 50-60.
61. Pluchino, N. and H.S. Taylor, *Endometriosis and Stem Cell Trafficking*. Reprod Sci, 2016. **23**(12): p. 1616-1619.
62. Shelat, V.G. and C.H. Low, *Scar endometriosis*. ANZ J Surg, 2009. **79**(4): p. 311-2.

63. Koninckx, P.R., *Is mild endometriosis a condition occurring intermittently in all women?* Hum Reprod, 1994. **9**(12): p. 2202-5.
64. Koninckx, P.R., J. Donnez, and I. Brosens, *Microscopic endometriosis: impact on our understanding of the disease and its surgery.* Fertil Steril, 2016. **105**(2): p. 305-6.
65. Kobayashi, H., et al., *Pathogenesis of endometriosis: the role of initial infection and subsequent sterile inflammation (Review).* Mol Med Rep, 2014. **9**(1): p. 9-15.
66. Bulun, S.E., et al., *Endometriosis.* Endocr Rev, 2019. **40**(4): p. 1048-1079.
67. Machairiotis, N., et al., *Extrapelvic endometriosis: a rare entity or an under diagnosed condition?* Diagn Pathol, 2013. **8**: p. 194.
68. Al-Obaidy, K.I. and M.T. Idrees, *Endometriosis With Cystic Degeneration: A Rare Disease of Males.* Int J Surg Pathol, 2019. **27**(3): p. 311-314.
69. Zondervan, K.T., C.M. Becker, and S.A. Missmer, *Endometriosis.* N Engl J Med, 2020. **382**(13): p. 1244-1256.
70. Sapkota, Y., et al., *Meta-analysis identifies five novel loci associated with endometriosis highlighting key genes involved in hormone metabolism.* Nat Commun, 2017. **8**: p. 15539.
71. Malvezzi, H., et al., *Endometriosis: current challenges in modeling a multifactorial disease of unknown etiology.* J Transl Med, 2020. **18**(1): p. 311.
72. Symons, L.K., et al., *The Immunopathophysiology of Endometriosis.* Trends Mol Med, 2018. **24**(9): p. 748-762.
73. Milewski, L., et al., *Increased levels of human neutrophil peptides 1, 2, and 3 in peritoneal fluid of patients with endometriosis: association with neutrophils, T cells and IL-8.* J Reprod Immunol, 2011. **91**(1-2): p. 64-70.
74. Bacci, M., et al., *Macrophages are alternatively activated in patients with endometriosis and required for growth and vascularization of lesions in a mouse model of disease.* Am J Pathol, 2009. **175**(2): p. 547-56.
75. Song, X., et al., *Clinical characteristics of congenital cervical atresia and associated endometriosis among 96 patients.* Int J Gynaecol Obstet, 2016. **134**(3): p. 252-5.
76. Gaspari, L., et al., *Multigenerational endometriosis : consequence of fetal exposure to diethylstilbestrol ?* Environ Health, 2021. **20**(1): p. 96.
77. Jurkiewicz-Przondziona, J., et al., *Influence of diet on the risk of developing endometriosis.* Ginekol Pol, 2017. **88**(2): p. 96-102.
78. Marquardt, R.M., et al., *Progesterone and Estrogen Signaling in the Endometrium: What Goes Wrong in Endometriosis?* Int J Mol Sci, 2019. **20**(15).

79. Ladanyi, C., et al., *Postmenopausal endometriosis, where are we now?* Curr Opin Obstet Gynecol, 2019. **31**(4): p. 267-278.
80. Barrier, B.F., *Immunology of endometriosis*. Clin Obstet Gynecol, 2010. **53**(2): p. 397-402.
81. Sinaii, N., et al., *High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis*. Hum Reprod, 2002. **17**(10): p. 2715-24.
82. Matorras, R., et al., *Prevalence of endometriosis in women with systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome*. Lupus, 2007. **16**(9): p. 736-40.
83. Tariverdian, N., et al., *Intraperitoneal immune cell status in infertile women with and without endometriosis*. J Reprod Immunol, 2009. **80**(1-2): p. 80-90.
84. Lin, Y.J., et al., *Neutrophils and macrophages promote angiogenesis in the early stage of endometriosis in a mouse model*. Endocrinology, 2006. **147**(3): p. 1278-86.
85. Chung, H.H., et al., *Estrogen reprograms the activity of neutrophils to foster protumoral microenvironment during mammary involution*. Sci Rep, 2017. **7**: p. 46485.
86. Chuang, P.C., et al., *Inhibition of CD36-dependent phagocytosis by prostaglandin E2 contributes to the development of endometriosis*. Am J Pathol, 2010. **176**(2): p. 850-60.
87. Lousse, J.C., et al., *Increased activation of nuclear factor-kappa B (NF-kappaB) in isolated peritoneal macrophages of patients with endometriosis*. Fertil Steril, 2008. **90**(1): p. 217-20.
88. Tran, L.V., et al., *Macrophages and nerve fibres in peritoneal endometriosis*. Hum Reprod, 2009. **24**(4): p. 835-41.
89. Greaves, E., et al., *Estradiol is a critical mediator of macrophage-nerve cross talk in peritoneal endometriosis*. Am J Pathol, 2015. **185**(8): p. 2286-97.
90. Wu, M.Y., et al., *Increase in the expression of killer cell inhibitory receptors on peritoneal natural killer cells in women with endometriosis*. Fertil Steril, 2000. **74**(6): p. 1187-91.
91. Matsuoka, S., et al., *Expression of inhibitory-motif killer immunoglobulin-like receptor, KIR2DL1, is increased in natural killer cells from women with pelvic endometriosis*. American Journal of Reproductive Immunology, 2005. **53**(5): p. 249-254.
92. González-Foruria, I., et al., *Soluble ligands for the NKG2D receptor are released during endometriosis and correlate with disease severity*. PLoS One, 2015. **10**(3): p. e0119961.
93. Salih, H.R., H.G. Rammensee, and A. Steinle, *Cutting edge: down-regulation of MICA on human tumors by proteolytic shedding*. J Immunol, 2002. **169**(8): p. 4098-102.
94. Guo, S.W., Y. Du, and X. Liu, *Platelet-derived TGF- β 1 mediates the down-modulation of NKG2D expression and may be responsible for impaired natural killer (NK) cytotoxicity in women with endometriosis*. Hum Reprod, 2016. **31**(7): p. 1462-74.

95. Yang, H.L., et al., *The crosstalk between endometrial stromal cells and macrophages impairs cytotoxicity of NK cells in endometriosis by secreting IL-10 and TGF- β* . *Reproduction*, 2017. **154**(6): p. 815-825.
96. Seli, E. and A. Arici, *Endometriosis: interaction of immune and endocrine systems*. *Semin Reprod Med*, 2003. **21**(2): p. 135-44.
97. Witz, C.A., *Cell adhesion molecules and endometriosis*. *Semin Reprod Med*, 2003. **21**(2): p. 173-82.
98. Ryan, I.P., et al., *Interleukin-8 concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis*. *Fertil Steril*, 1995. **63**(4): p. 929-32.
99. Akoum, A., et al., *Ectopic endometrial cells express high concentrations of interleukin (IL)-8 in vivo regardless of the menstrual cycle phase and respond to oestradiol by up-regulating IL-1-induced IL-8 expression in vitro*. *Mol Hum Reprod*, 2001. **7**(9): p. 859-66.
100. Arici, A., *Local cytokines in endometrial tissue: the role of interleukin-8 in the pathogenesis of endometriosis*. *Ann N Y Acad Sci*, 2002. **955**: p. 101-9; discussion 118, 396-406.
101. Bullimore, D.W., *Endometriosis is sustained by tumour necrosis factor-alpha*. *Med Hypotheses*, 2003. **60**(1): p. 84-8.
102. Groothuis, P.G., et al., *Vascular development in endometriosis*. *Angiogenesis*, 2005. **8**(2): p. 147-56.
103. McLaren, J., et al., *Vascular endothelial growth factor (VEGF) concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis*. *Hum Reprod*, 1996. **11**(1): p. 220-3.
104. Donnez, J., et al., *Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis*. *Hum Reprod*, 1998. **13**(6): p. 1686-90.
105. Podgaec, S., et al., *Endometriosis: an inflammatory disease with a Th2 immune response component*. *Hum Reprod*, 2007. **22**(5): p. 1373-9.
106. Gieseck, R.L., 3rd, M.S. Wilson, and T.A. Wynn, *Type 2 immunity in tissue repair and fibrosis*. *Nat Rev Immunol*, 2018. **18**(1): p. 62-76.
107. Gogacz, M., et al., *Increased percentage of Th17 cells in peritoneal fluid is associated with severity of endometriosis*. *J Reprod Immunol*, 2016. **117**: p. 39-44.
108. Ahn, S.H., et al., *IL-17A Contributes to the Pathogenesis of Endometriosis by Triggering Proinflammatory Cytokines and Angiogenic Growth Factors*. *J Immunol*, 2015. **195**(6): p. 2591-600.
109. Veldhoen, M., *Interleukin 17 is a chief orchestrator of immunity*. *Nat Immunol*, 2017. **18**(6): p. 612-621.

110. Miossec, P. and J.K. Kolls, *Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation*. Nat Rev Drug Discov, 2012. **11**(10): p. 763-76.
111. Wild, R.A. and C.A. Shivers, *Antiendometrial antibodies in patients with endometriosis*. Am J Reprod Immunol Microbiol, 1985. **8**(3): p. 84-6.
112. Daha, M.R., *Role of complement in innate immunity and infections*. Crit Rev Immunol, 2010. **30**(1): p. 47-52.
113. Conigliaro, P., et al., *Complement, infection, and autoimmunity*. Curr Opin Rheumatol, 2019. **31**(5): p. 532-541.
114. Trouw, L.A., A.M. Blom, and P. Gasque, *Role of complement and complement regulators in the removal of apoptotic cells*. Mol Immunol, 2008. **45**(5): p. 1199-207.
115. Dunkelberger, J.R. and W.C. Song, *Complement and its role in innate and adaptive immune responses*. Cell Res, 2010. **20**(1): p. 34-50.
116. Walport, M.J., *Complement. First of two parts*. N Engl J Med, 2001. **344**(14): p. 1058-66.
117. Hajishengallis, G., et al., *Novel mechanisms and functions of complement*. Nat Immunol, 2017. **18**(12): p. 1288-1298.
118. Walport, M.J., *Complement. Second of two parts*. N Engl J Med, 2001. **344**(15): p. 1140-4.
119. Ehrnthaller, C., et al., *New insights of an old defense system: structure, function, and clinical relevance of the complement system*. Mol Med, 2011. **17**(3-4): p. 317-29.
120. Degn, S.E., J.C. Jensenius, and M. Bjerre, *The lectin pathway and its implications in coagulation, infections and auto-immunity*. Curr Opin Organ Transplant, 2011. **16**(1): p. 21-7.
121. Beltrame, M.H., et al., *The lectin pathway of complement and rheumatic heart disease*. Front Pediatr, 2014. **2**: p. 148.
122. Weed, J.C. and P.C. Arquembourg, *Endometriosis: can it produce an autoimmune response resulting in infertility?* Clin Obstet Gynecol, 1980. **23**(3): p. 885-93.
123. Bartosik, D., et al., *Immunoproteins in the endometrium: clinical correlates of the presence of complement fractions C3 and C4*. Am J Obstet Gynecol, 1987. **156**(1): p. 11-5.
124. Rekker, K., et al., *High-throughput mRNA sequencing of stromal cells from endometriomas and endometrium*. Reproduction, 2017. **154**(1): p. 93-100.
125. Suryawanshi, S., et al., *Complement pathway is frequently altered in endometriosis and endometriosis-associated ovarian cancer*. Clin Cancer Res, 2014. **20**(23): p. 6163-74.
126. Signorile, P.G. and A. Baldi, *Serum biomarker for diagnosis of endometriosis*. J Cell Physiol, 2014. **229**(11): p. 1731-5.

127. Ruiz, L.A., et al., *Single-nucleotide polymorphisms in the lysyl oxidase-like protein 4 and complement component 3 genes are associated with increased risk for endometriosis and endometriosis-associated infertility*. Fertil Steril, 2011. **96**(2): p. 512-5.
128. Bischof, P., et al., *Investigations on the cell type responsible for the endometrial secretion of complement component 3 (C3)*. Hum Reprod, 1994. **9**(9): p. 1652-9.
129. Isaacson, K.B., et al., *Production and secretion of complement component 3 by endometriotic tissue*. J Clin Endocrinol Metab, 1989. **69**(5): p. 1003-9.
130. Tao, X.J., R.A. Sayegh, and K.B. Isaacson, *Increased expression of complement component 3 in human ectopic endometrium compared with the matched eutopic endometrium*. Fertil Steril, 1997. **68**(3): p. 460-7.
131. Sikora, J., et al., *The role of complement components C1q, MBL and C1 inhibitor in pathogenesis of endometriosis*. Arch Gynecol Obstet, 2018. **297**(6): p. 1495-1501.
132. Noble, L.S., et al., *Aromatase expression in endometriosis*. J Clin Endocrinol Metab, 1996. **81**(1): p. 174-9.
133. Lucidi, R.S., et al., *A novel in vitro model of the early endometriotic lesion demonstrates that attachment of endometrial cells to mesothelial cells is dependent on the source of endometrial cells*. Fertil Steril, 2005. **84**(1): p. 16-21.
134. Dmowski, W.P., et al., *Apoptosis in endometrial glandular and stromal cells in women with and without endometriosis*. Hum Reprod, 2001. **16**(9): p. 1802-8.
135. Ota, H., et al., *Distribution of cyclooxygenase-2 in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis*. Hum Reprod, 2001. **16**(3): p. 561-6.
136. Sachedina, A. and N. Todd, *Dysmenorrhea, Endometriosis and Chronic Pelvic Pain in Adolescents*. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2020. **12**(Suppl 1): p. 7-17.
137. in *Endotext*, K.R. Feingold, et al., Editors. 2000, MDText.com, Inc. Copyright © 2000-2022, MDText.com, Inc.: South Dartmouth (MA).
138. Morotti, M., K. Vincent, and C.M. Becker, *Mechanisms of pain in endometriosis*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2017. **209**: p. 8-13.
139. Howard, F.M., *Endometriosis and mechanisms of pelvic pain*. J Minim Invasive Gynecol, 2009. **16**(5): p. 540-50.
140. Hewitt, G., *Dysmenorrhea and Endometriosis: Diagnosis and Management in Adolescents*. Clin Obstet Gynecol, 2020. **63**(3): p. 536-543.
141. Alimi, Y., et al., *The clinical anatomy of dyspareunia: A review*. Clin Anat, 2018. **31**(7): p. 1013-1017.

142. Ferrero, S., et al., *Quality of sex life in women with endometriosis and deep dyspareunia*. Fertil Steril, 2005. **83**(3): p. 573-9.
143. Pliszkiwicz, M., et al., *[Bladder endometriosis - long-term efficacy of radical laparoscopic surgery]*. Pol Merkur Lekarski, 2019. **47**(280): p. 139-143.
144. Davis, C.J. and L. McMillan, *Pain in endometriosis: effectiveness of medical and surgical management*. Curr Opin Obstet Gynecol, 2003. **15**(6): p. 507-12.
145. *Chronic Pelvic Pain: ACOG Practice Bulletin, Number 218*. Obstet Gynecol, 2020. **135**(3): p. e98-e109.
146. Tanbo, T. and P. Fedorcsak, *Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2017. **96**(6): p. 659-667.
147. Raffi, F., M. Metwally, and S. Amer, *The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis*. J Clin Endocrinol Metab, 2012. **97**(9): p. 3146-54.
148. Filip, L., et al., *Endometriosis Associated Infertility: A Critical Review and Analysis on Etiopathogenesis and Therapeutic Approaches*. Medicina (Kaunas), 2020. **56**(9).
149. Kwak, J.Y., et al., *Modulation of neutrophil apoptosis by plasma and peritoneal fluid from patients with advanced endometriosis*. Hum Reprod, 2002. **17**(3): p. 595-600.
150. Blank, C., et al., *Impaired implantation in endometriosis compared with couples with male subfertility after transfer of equal quality embryos: a matched cohort study*. Reprod Biomed Online, 2020.
151. Sanchez, A.M., et al., *The distinguishing cellular and molecular features of the endometriotic ovarian cyst: from pathophysiology to the potential endometrioma-mediated damage to the ovary*. Hum Reprod Update, 2014. **20**(2): p. 217-30.
152. Gellersen, B. and J.J. Brosens, *Cyclic decidualization of the human endometrium in reproductive health and failure*. Endocr Rev, 2014. **35**(6): p. 851-905.
153. Alberico, D., et al., *Potential benefits of pregnancy on endometriosis symptoms*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2018. **230**: p. 182-187.
154. Coccia, M.E., et al., *The effect of the hormonal milieu of pregnancy on deep infiltrating endometriosis: serial ultrasound assessment of changes in size and pattern of deep endometriotic lesions*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2012. **160**(1): p. 35-9.
155. Sinaii, N., et al., *Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease*. Fertil Steril, 2008. **89**(3): p. 538-45.
156. Chapron, C., et al., *Factors and Regional Differences Associated with Endometriosis: A Multi-Country, Case-Control Study*. Adv Ther, 2016. **33**(8): p. 1385-407.

157. Hurd, W.W., *Criteria that indicate endometriosis is the cause of chronic pelvic pain*. Obstet Gynecol, 1998. **92**(6): p. 1029-32.
158. Fauconnier, A., et al., *Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis*. Fertil Steril, 2002. **78**(4): p. 719-26.
159. Collinet, P., et al., *Management of endometriosis: CNGOF/HAS clinical practice guidelines - Short version*. J Gynecol Obstet Hum Reprod, 2018. **47**(7): p. 265-274.
160. Speer, L.M., S. Mushkbar, and T. Erbele, *Chronic Pelvic Pain in Women*. Am Fam Physician, 2016. **93**(5): p. 380-7.
161. Vercellini, P., et al., *Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization*. Fertil Steril, 1996. **65**(2): p. 299-304.
162. Mol, B.W., et al., *The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis*. Fertil Steril, 1998. **70**(6): p. 1101-8.
163. *Practice bulletin no. 114: management of endometriosis*. Obstet Gynecol, 2010. **116**(1): p. 223-236.
164. Dunselman, G.A., et al., *ESHRE guideline: management of women with endometriosis*. Hum Reprod, 2014. **29**(3): p. 400-12.
165. Magalhães, J.S., et al., *Role of biomarkers CA-125, CA-15.3 and CA-19.9 in the distinction between endometriomas and ovarian neoplasms*. Biomarkers, 2021. **26**(3): p. 268-274.
166. Dochez, V., et al., *Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review*. J Ovarian Res, 2019. **12**(1): p. 28.
167. Fassbender, A., et al., *Update on Biomarkers for the Detection of Endometriosis*. Biomed Res Int, 2015. **2015**: p. 130854.
168. Nisenblat, V., et al., *Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis*. Cochrane Database Syst Rev, 2016. **2016**(5): p. Cd012179.
169. Templeton, A.J., et al., *Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis*. J Natl Cancer Inst, 2014. **106**(6): p. dju124.
170. Li, B., et al., *Platelet-to-lymphocyte ratio in advanced Cancer: Review and meta-analysis*. Clin Chim Acta, 2018. **483**: p. 48-56.
171. Osuga, Y., et al., *Lymphocytes in endometriosis*. Am J Reprod Immunol, 2011. **65**(1): p. 1-10.
172. Berbic, M. and I.S. Fraser, *Regulatory T cells and other leukocytes in the pathogenesis of endometriosis*. J Reprod Immunol, 2011. **88**(2): p. 149-55.
173. Tokmak, A., et al., *Use of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Combined With CA-125 to Distinguish Endometriomas From Other Benign Ovarian Cysts*. Reprod Sci, 2016. **23**(6): p. 795-802.

174. Jing, X., et al., *Systemic Inflammatory Response Markers Associated with Infertility and Endometrioma or Uterine Leiomyoma in Endometriosis*. Ther Clin Risk Manag, 2020. **16**: p. 403-412.
175. Kiesel, L. and M. Sourouni, *Diagnosis of endometriosis in the 21st century*. Climacteric, 2019. **22**(3): p. 296-302.
176. La Marca, A., et al., *Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART)*. Hum Reprod Update, 2010. **16**(2): p. 113-30.
177. Shebl, O., et al., *Anti muellerian hormone serum levels in women with endometriosis: a case-control study*. Gynecol Endocrinol, 2009. **25**(11): p. 713-6.
178. Thubert, T., et al., *Measurement of hs-CRP is irrelevant to diagnose and stage endometriosis: prospective study of 834 patients*. Am J Obstet Gynecol, 2014. **210**(6): p. 533.e1-533.e10.
179. *Gonadotropins*, in *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. 2012, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: Bethesda (MD).
180. Wang, H., N. Gorpudolo, and B. Behr, *The role of prolactin-and endometriosis-associated infertility*. Obstetrical & gynecological survey, 2009. **64**(8): p. 542-547.
181. Gregoriou, G., et al., *Evaluation of serum prolactin levels in patients with endometriosis and infertility*. Gynecol Obstet Invest, 1999. **48**(1): p. 48-51.
182. Muse, K., E.A. Wilson, and M.J. Jawad, *Prolactin hyperstimulation in response to thyrotropin-releasing hormone in patients with endometriosis*. Fertil Steril, 1982. **38**(4): p. 419-22.
183. Cunha-Filho, J.S., et al., *Hyperprolactinemia and luteal insufficiency in infertile patients with mild and minimal endometriosis*. Horm Metab Res, 2001. **33**(4): p. 216-20.
184. Nakamura, H. and K. Nakao, *[Mechanism of regulation of TSH--biosynthesis and secretion]*. Nihon Rinsho, 1993. **51**(10): p. 2611-7.
185. Shiges, N., et al., *The association between endometriosis and autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis*. Hum Reprod Update, 2019. **25**(4): p. 486-503.
186. Aghajanova, L., et al., *Receptors for thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones in human ovarian tissue*. Reprod Biomed Online, 2009. **18**(3): p. 337-47.
187. Uehara, M., et al., *Relationship between bone mineral density and ovarian function and thyroid function in perimenopausal women with endometriosis: a prospective study*. BMC Womens Health, 2022. **22**(1): p. 134.
188. Poirier, D., et al., *An irreversible inhibitor of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibits estradiol synthesis in human endometriosis lesions and induces regression of the non-human primate endometriosis*. J Steroid Biochem Mol Biol, 2022. **222**: p. 106136.

189. Mitrunen, K. and A. Hirvonen, *Molecular epidemiology of sporadic breast cancer. The role of polymorphic genes involved in oestrogen biosynthesis and metabolism*. Mutat Res, 2003. **544**(1): p. 9-41.
190. Lee, K., et al., *Molecular mechanisms involved in progesterone receptor regulation of uterine function*. J Steroid Biochem Mol Biol, 2006. **102**(1-5): p. 41-50.
191. Robinson-Rechavi, M., H. Escriva Garcia, and V. Laudet, *The nuclear receptor superfamily*. J Cell Sci, 2003. **116**(Pt 4): p. 585-6.
192. Vercellini, P., et al., *Medical treatment of endometriosis-related pain*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2018. **51**: p. 68-91.
193. Tosti, C., et al., *Hormonal therapy for endometriosis: from molecular research to bedside*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2017. **209**: p. 61-66.
194. Ferrero, S., G. Evangelisti, and F. Barra, *Current and emerging treatment options for endometriosis*. Expert Opin Pharmacother, 2018. **19**(10): p. 1109-1125.
195. Muneyyirci-Delale, O. and M. Karacan, *Effect of norethindrone acetate in the treatment of symptomatic endometriosis*. Int J Fertil Womens Med, 1998. **43**(1): p. 24-7.
196. Crosignani, P.G., et al., *Subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate versus leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain*. Hum Reprod, 2006. **21**(1): p. 248-56.
197. Lockhat, F.B., J.O. Emembolu, and J.C. Konje, *The efficacy, side-effects and continuation rates in women with symptomatic endometriosis undergoing treatment with an intra-uterine administered progestogen (levonorgestrel): a 3 year follow-up*. Hum Reprod, 2005. **20**(3): p. 789-93.
198. Strowitzki, T., et al., *Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2010. **151**(2): p. 193-8.
199. Harada, T., et al., *Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis--a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial*. Fertil Steril, 2009. **91**(3): p. 675-81.
200. Chen, T., et al., *The diagnostic value of the combination of hemoglobin, CA199, CA125, and HE4 in endometriosis*. J Clin Lab Anal, 2021. **35**(9): p. e23947.
201. Moini, A., et al., *Evaluating hematological parameters in women with endometriosis*. J Obstet Gynaecol, 2021. **41**(7): p. 1151-1156.
202. Crook, D., et al., *Elevated serum lipoprotein(a) levels in young women with endometriosis*. Metabolism, 1997. **46**(7): p. 735-9.

203. Melo, A.S., et al., *Unfavorable lipid profile in women with endometriosis*. Fertil Steril, 2010. **93**(7): p. 2433-6.
204. Verit, F.F., O. Erel, and N. Celik, *Serum paraoxonase-1 activity in women with endometriosis and its relationship with the stage of the disease*. Hum Reprod, 2008. **23**(1): p. 100-4.
205. Sahmani, M., et al., *I405V polymorphism of CETP gene and lipid profile in women with endometriosis*. Gynecol Endocrinol, 2013. **29**(7): p. 712-5.
206. Linton, M.F. and S. Fazio, *Class A scavenger receptors, macrophages, and atherosclerosis*. Curr Opin Lipidol, 2001. **12**(5): p. 489-95.
207. Asch, E. and D. Levine, *Variations in appearance of endometriomas*. J Ultrasound Med, 2007. **26**(8): p. 993-1002.
208. Chen, F., et al., *"The "kissing ovaries" sign on ultrasound"*. Abdom Radiol (NY), 2020. **45**(1): p. 243-244.
209. Bonde, A.A., et al., *Radiological appearances of corpus luteum cysts and their imaging mimics*. Abdom Radiol (NY), 2016. **41**(11): p. 2270-2282.
210. Okaro, E. and G. Condous, *Diagnostic and therapeutic capabilities of ultrasound in the management of pelvic pain*. Curr Opin Obstet Gynecol, 2005. **17**(6): p. 611-7.
211. Patel, M.D., et al., *Endometriomas: diagnostic performance of US*. Radiology, 1999. **210**(3): p. 739-45.
212. Guerriero, S., et al., *Tumor markers and transvaginal ultrasonography in the diagnosis of endometrioma*. Obstet Gynecol, 1996. **88**(3): p. 403-7.
213. Guerriero, S., et al., *Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2016. **48**(3): p. 318-32.
214. Nisenblat, V., et al., *Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis*. Cochrane Database Syst Rev, 2016. **2**(2): p. Cd009591.
215. Nezhat, C., et al., *Thoracic Endometriosis Syndrome: A Review of Diagnosis and Management*. Jsrs, 2019. **23**(3).
216. Bazot, M. and E. Daraï, *Diagnosis of deep endometriosis: clinical examination, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and other techniques*. Fertil Steril, 2017. **108**(6): p. 886-894.
217. Spaczynski, R.Z. and A.J. Duleba, *Diagnosis of endometriosis*. Semin Reprod Med, 2003. **21**(2): p. 193-208.
218. Adamson, G.D., *Endometriosis classification: an update*. Curr Opin Obstet Gynecol, 2011. **23**(4): p. 213-20.

219. Stegmann, B.J., et al., *Using location, color, size, and depth to characterize and identify endometriosis lesions in a cohort of 133 women*. Fertil Steril, 2008. **89**(6): p. 1632-6.
220. Gordts, S., et al., *Transvaginal hydrolaparoscopy as an outpatient procedure for infertility investigation*. Hum Reprod, 1998. **13**(1): p. 99-103.
221. Balleyguier, C., et al., *Ureteral endometriosis: the role of magnetic resonance imaging*. J Am Assoc Gynecol Laparosc, 2004. **11**(4): p. 530-6.
222. Bafort, C., et al., *Laparoscopic surgery for endometriosis*. Cochrane Database Syst Rev, 2020. **10**(10): p. Cd011031.
223. Eltabbakh, G.H. and N.A. Bower, *Laparoscopic surgery in endometriosis*. Minerva Ginecol, 2008. **60**(4): p. 323-30.
224. Santulli, P., et al., *MAP kinases and the inflammatory signaling cascade as targets for the treatment of endometriosis?* Expert Opin Ther Targets, 2015. **19**(11): p. 1465-83.
225. Rolla, E., *Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment*. F1000Res, 2019. **8**.
226. Andres, M.P., G.M. Borrelli, and M.S. Abrão, *Endometriosis classification according to pain symptoms: can the ASRM classification be improved?* Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2018. **51**: p. 111-118.
227. Adamson, G.D. and D.J. Pasta, *Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system*. Fertil Steril, 2010. **94**(5): p. 1609-15.
228. Haas, D., et al., *The rASRM score and the Enzian classification for endometriosis: their strengths and weaknesses*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2013. **92**(1): p. 3-7.
229. Keckstein, J., et al., *The #Enzian classification: A comprehensive non-invasive and surgical description system for endometriosis*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2021. **100**(7): p. 1165-1175.
230. *Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion*. Fertil Steril, 2014. **101**(4): p. 927-35.
231. Evers, J.L., et al., *Is there a solution for recurrent endometriosis?* Br J Clin Pract Suppl, 1991. **72**: p. 45-50; discussion 51-3.
232. Moghissi, K.S., *Medical treatment of endometriosis*. Clin Obstet Gynecol, 1999. **42**(3): p. 620-32.
233. Brown, J., et al., *Oral contraceptives for pain associated with endometriosis*. Cochrane Database Syst Rev, 2018. **5**(5): p. Cd001019.
234. Murji, A., et al., *Use of dienogest in endometriosis: a narrative literature review and expert commentary*. Curr Med Res Opin, 2020. **36**(5): p. 895-907.

235. Heinemann, K., et al., *Safety of Dienogest and Other Hormonal Treatments for Endometriosis in Real-World Clinical Practice (VIPOS): A Large Noninterventional Study*. Adv Ther, 2020. **37**(5): p. 2528-2537.
236. Zgliczynska, M., et al., *Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System as a Contraceptive Method in Nulliparous Women: A Systematic Review*. J Clin Med, 2020. **9**(7).
237. Grandi, G., et al., *Levonorgestrel-releasing intra-uterine systems as female contraceptives*. Expert Opin Pharmacother, 2018. **19**(7): p. 677-686.
238. Grandi, G., et al., *Hormonal contraception in women with endometriosis: a systematic review*. Eur J Contracept Reprod Health Care, 2019. **24**(1): p. 61-70.
239. Harrison, R.F. and C. Barry-Kinsella, *Efficacy of medroxyprogesterone treatment in infertile women with endometriosis: a prospective, randomized, placebo-controlled study*. Fertil Steril, 2000. **74**(1): p. 24-30.
240. Kettel, L.M., et al., *Treatment of endometriosis with the antiprogestosterone mifepristone (RU486)*. Fertil Steril, 1996. **65**(1): p. 23-8.
241. Taga, M. and H. Minaguchi, *Change in C-terminal cross-linking domain of type I collagen in urine, a new marker of bone resorption, during and after gonadotropin-releasing hormone agonist administration*. Eur J Endocrinol, 1997. **137**(2): p. 167-71.
242. Waller, K.G. and R.W. Shaw, *Gonadotropin-releasing hormone analogues for the treatment of endometriosis: long-term follow-up*. Fertil Steril, 1993. **59**(3): p. 511-5.
243. Mahutte, N.G. and A. Arici, *Medical management of endometriosis-associated pain*. Obstet Gynecol Clin North Am, 2003. **30**(1): p. 133-50.
244. Gordts, S. and R. Campo, *Modern approaches to surgical management of endometrioma*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2019. **59**: p. 48-55.
245. Chen, I., et al., *Pre- and postsurgical medical therapy for endometriosis surgery*. Cochrane Database Syst Rev, 2020. **11**(11): p. Cd003678.
246. Abbott, J., et al., *Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial*. Fertil Steril, 2004. **82**(4): p. 878-84.
247. Hart, R.J., et al., *Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata*. Cochrane Database Syst Rev, 2008(2): p. Cd004992.
248. Maddern, J., et al., *Pain in Endometriosis*. Front Cell Neurosci, 2020. **14**: p. 590823.
249. StatPearls, C.M., *StatPearls Publishing Copyright© 2020*. 2020, StatPearls Publishing LLC.
250. Latthe, P.M., et al., *Surgical interruption of pelvic nerve pathways in dysmenorrhea: a systematic review of effectiveness*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2007. **86**(1): p. 4-15.

251. Daniels, J., et al., *Laparoscopic uterosacral nerve ablation for alleviating chronic pelvic pain: a randomized controlled trial*. Jama, 2009. **302**(9): p. 955-61.
252. Palomba, S., et al., *Presacral neurectomy for surgical management of pelvic pain associated with endometriosis: a descriptive review*. J Minim Invasive Gynecol, 2006. **13**(5): p. 377-85.
253. Vercellini, P., et al., *Medical, surgical and alternative treatments for chronic pelvic pain in women: a descriptive review*. Gynecol Endocrinol, 2009. **25**(4): p. 208-21.
254. Butrick, C.W., *Chronic pelvic pain: how many surgeries are enough?* Clin Obstet Gynecol, 2007. **50**(2): p. 412-24.
255. Latif, S. and D. Mavrelos, *Endometriosis-associated pain in women undergoing hysterectomy*. Bjog, 2021. **128**(5): p. 856.
256. Matsushita, M. and T. Fujita, *Activation of the classical complement pathway by mannose-binding protein in association with a novel C1s-like serine protease*. J Exp Med, 1992. **176**(6): p. 1497-502.
257. Thiel, S., et al., *A second serine protease associated with mannan-binding lectin that activates complement*. Nature, 1997. **386**(6624): p. 506-10.
258. Terai, I., et al., *Human serum mannose-binding lectin (MBL)-associated serine protease-1 (MASP-1): determination of levels in body fluids and identification of two forms in serum*. Clin Exp Immunol, 1997. **110**(2): p. 317-23.
259. Seyfarth, J., P. Garred, and H.O. Madsen, *Extra-hepatic transcription of the human mannose-binding lectin gene (mbl2) and the MBL-associated serine protease 1-3 genes*. Mol Immunol, 2006. **43**(7): p. 962-71.
260. Skjoedt, M.O., et al., *MBL-associated serine protease-3 circulates in high serum concentrations predominantly in complex with Ficolin-3 and regulates Ficolin-3 mediated complement activation*. Immunobiology, 2010. **215**(11): p. 921-31.
261. Degn, S.E., et al., *Biological variations of MASP-3 and MASP44, two splice products of the MASP1 gene involved in regulation of the complement system*. J Immunol Methods, 2010. **361**(1-2): p. 37-50.
262. Skjoedt, M.O., et al., *Serum concentration and interaction properties of MBL/ficolin associated protein-1*. Immunobiology, 2011. **216**(5): p. 625-32.
263. Nolan, K.F., et al., *Molecular cloning of the cDNA coding for properdin, a positive regulator of the alternative pathway of human complement*. Eur J Immunol, 1991. **21**(3): p. 771-6.
264. Hartmann, S. and J. Hofsteenge, *Properdin, the positive regulator of complement, is highly C-mannosylated*. J Biol Chem, 2000. **275**(37): p. 28569-74.

265. Higgins, J., et al., *Characterization of mutant forms of recombinant human properdin lacking single thrombospondin type I repeats. Identification of modules important for function.* The Journal of Immunology, 1995. **155**(12): p. 5777-5785.
266. Yang, Y., et al., *Hybrid mass spectrometry approaches in glycoprotein analysis and their usage in scoring biosimilarity.* Nat Commun, 2016. **7**: p. 13397.
267. Higgins, J.M., et al., *Characterization of mutant forms of recombinant human properdin lacking single thrombospondin type I repeats. Identification of modules important for function.* J Immunol, 1995. **155**(12): p. 5777-85.
268. Schwaeble, W., et al., *Properdin, a positive regulator of complement activation, is expressed in human T cell lines and peripheral blood T cells.* J Immunol, 1993. **151**(5): p. 2521-8.
269. Fredrikson, G.N., et al., *Expression of properdin in complete and incomplete deficiency: normal in vitro synthesis by monocytes in two cases with properdin deficiency type II due to distinct mutations.* J Clin Immunol, 1998. **18**(4): p. 272-82.
270. Uchiyama, S., et al., *Interferon α -Enhanced Clearance of Group A Streptococcus Despite Neutropenia.* J Infect Dis, 2016. **214**(2): p. 321-8.
271. Reis, E.S., J.A. Barbuto, and L. Isaac, *Human monocyte-derived dendritic cells are a source of several complement proteins.* Inflamm Res, 2006. **55**(5): p. 179-84.
272. Dixon, K.O., et al., *Properdin and factor H production by human dendritic cells modulates their T-cell stimulatory capacity and is regulated by IFN- γ .* Eur J Immunol, 2017. **47**(3): p. 470-480.
273. Camous, L., et al., *Complement alternative pathway acts as a positive feedback amplification of neutrophil activation.* Blood, 2011. **117**(4): p. 1340-9.
274. Stover, C.M., et al., *Properdin plays a protective role in polymicrobial septic peritonitis.* J Immunol, 2008. **180**(5): p. 3313-8.
275. Tsyrikunou, A., et al., *Properdin Levels in Individuals with Chemotherapy-Induced Neutropenia.* Open Forum Infect Dis, 2017. **4**(1): p. ofw250.
276. Bongrazio, M., A.R. Pries, and A. Zakrzewicz, *The endothelium as physiological source of properdin: role of wall shear stress.* Mol Immunol, 2003. **39**(11): p. 669-75.
277. Jeon, H., et al., *Extracellular vesicles from KSHV-infected endothelial cells activate the complement system.* Oncotarget, 2017. **8**(59): p. 99841-99860.
278. Patrick, M., et al., *Dual role of complement in adipose tissue.* Mol Immunol, 2009. **46**(5): p. 755-60.
279. White, R.T., et al., *Human adipsin is identical to complement factor D and is expressed at high levels in adipose tissue.* J Biol Chem, 1992. **267**(13): p. 9210-3.

280. Choy, L.N., B.S. Rosen, and B.M. Spiegelman, *Adipsin and an endogenous pathway of complement from adipose cells*. J Biol Chem, 1992. **267**(18): p. 12736-41.
281. Volanakis, J.E. and S.V. Narayana, *Complement factor D, a novel serine protease*. Protein Sci, 1996. **5**(4): p. 553-64.
282. Lesavre, P.H. and H.J. Müller-Eberhard, *Mechanism of action of factor D of the alternative complement pathway*. J Exp Med, 1978. **148**(6): p. 1498-509.
283. Hiemstra, P.S., et al., *Complete and partial deficiencies of complement factor D in a Dutch family*. J Clin Invest, 1989. **84**(6): p. 1957-61.
284. Pascual, M., et al., *Metabolism of complement factor D in renal failure*. Kidney Int, 1988. **34**(4): p. 529-36.
285. Volanakis, J.E., et al., *Renal filtration and catabolism of complement protein D*. N Engl J Med, 1985. **312**(7): p. 395-9.
286. Narayana, S.V., et al., *Preliminary crystallographic studies on human complement pro-factor D*. J Mol Biol, 1994. **235**(3): p. 1144-6.
287. Stanton, C.M., et al., *Complement factor D in age-related macular degeneration*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011. **52**(12): p. 8828-34.
288. Dobó, J., et al., *MASP-3 is the exclusive pro-factor D activator in resting blood: the lectin and the alternative complement pathways are fundamentally linked*. Sci Rep, 2016. **6**: p. 31877.
289. Pihl, R., et al., *Analysis of Factor D Isoforms in Malpuech-Michels-Mingarelli-Carnevale Patients Highlights the Role of MASP-3 as a Maturase in the Alternative Pathway of Complement*. J Immunol, 2017.
290. Pangburn, M.K., R.D. Schreiber, and H.J. Müller-Eberhard, *Human complement C3b inactivator: isolation, characterization, and demonstration of an absolute requirement for the serum protein beta1H for cleavage of C3b and C4b in solution*. J Exp Med, 1977. **146**(1): p. 257-70.
291. Weiler, J.M., et al., *Control of the amplification convertase of complement by the plasma protein beta1H*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1976. **73**(9): p. 3268-72.
292. Whaley, K. and S. Ruddy, *Modulation of the alternative complement pathways by beta 1 H globulin*. J Exp Med, 1976. **144**(5): p. 1147-63.
293. Blaum, B.S., et al., *Structural basis for sialic acid-mediated self-recognition by complement factor H*. Nat Chem Biol, 2015. **11**(1): p. 77-82.
294. Ferreira, V.P., et al., *Critical role of the C-terminal domains of factor H in regulating complement activation at cell surfaces*. J Immunol, 2006. **177**(9): p. 6308-16.
295. Jokiranta, T.S., et al., *Binding of complement factor H to endothelial cells is mediated by the carboxy-terminal glycosaminoglycan binding site*. Am J Pathol, 2005. **167**(4): p. 1173-81.

296. Józsi, M., et al., *The C-terminus of complement factor H is essential for host cell protection*. Molecular immunology, 2007. **44**(10): p. 2697-2706.
297. Meri, S. and M.K. Pangburn, *Discrimination between activators and nonactivators of the alternative pathway of complement: regulation via a sialic acid/polyanion binding site on factor H*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1990. **87**(10): p. 3982-6.
298. Ansari, M., et al., *Genetic influences on plasma CFH and CFHR1 concentrations and their role in susceptibility to age-related macular degeneration*. Hum Mol Genet, 2013. **22**(23): p. 4857-69.
299. de Paula, P.F., et al., *Ontogeny of complement regulatory proteins - concentrations of factor h, factor I, c4b-binding protein, properdin and vitronectin in healthy children of different ages and in adults*. Scand J Immunol, 2003. **58**(5): p. 572-7.
300. Esparza-Gordillo, J., et al., *Genetic and environmental factors influencing the human factor H plasma levels*. Immunogenetics, 2004. **56**(2): p. 77-82.
301. Hakobyan, S., et al., *Measurement of factor H variants in plasma using variant-specific monoclonal antibodies: application to assessing risk of age-related macular degeneration*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008. **49**(5): p. 1983-90.
302. Sofat, R., et al., *Distribution and determinants of circulating complement factor H concentration determined by a high-throughput immunonephelometric assay*. J Immunol Methods, 2013. **390**(1-2): p. 63-73.
303. Frauenknecht, V., et al., *Plasma levels of mannan-binding lectin (MBL)-associated serine proteases (MASPs) and MBL-associated protein in cardio- and cerebrovascular diseases*. Clin Exp Immunol, 2013. **173**(1): p. 112-20.
304. Milek, M., et al., *Adipsin Serum Concentrations and Adipose Tissue Expression in People with Obesity and Type 2 Diabetes*. Int J Mol Sci, 2022. **23**(4).
305. Ozawa, Y., et al., *Changes in serum complements and their regulators in generalized myasthenia gravis*. Eur J Neurol, 2021. **28**(1): p. 314-322.
306. Gezen-Ak, D., et al., *BDNF, TNF α , HSP90, CFH, and IL-10 serum levels in patients with early or late onset Alzheimer's disease or mild cognitive impairment*. J Alzheimers Dis, 2013. **37**(1): p. 185-95.
307. Barratt, J. and I. Weitz, *Complement Factor D as a Strategic Target for Regulating the Alternative Complement Pathway*. Front Immunol, 2021. **12**: p. 712572.
308. Liu, M., et al., *Adipsin of the Alternative Complement Pathway Is a Potential Predictor for Preeclampsia in Early Pregnancy*. Front Immunol, 2021. **12**: p. 702385.

309. Gursoy Calan, O., et al., *Increased adipon is associated with carotid intima media thickness and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome*. Clin Endocrinol (Oxf), 2016. **85**(6): p. 910-917.
310. Deban, L., et al., *Binding of the long pentraxin PTX3 to factor H: interacting domains and function in the regulation of complement activation*. J Immunol, 2008. **181**(12): p. 8433-40.
311. Gershov, D., et al., *C-Reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an antiinflammatory innate immune response: implications for systemic autoimmunity*. J Exp Med, 2000. **192**(9): p. 1353-64.
312. Jarva, H., et al., *Regulation of complement activation by C-reactive protein: targeting the complement inhibitory activity of factor H by an interaction with short consensus repeat domains 7 and 8-11*. J Immunol, 1999. **163**(7): p. 3957-62.
313. Kopp, A., et al., *Atypical hemolytic uremic syndrome-associated variants and autoantibodies impair binding of factor h and factor h-related protein 1 to pentraxin 3*. J Immunol, 2012. **189**(4): p. 1858-67.
314. Mihlan, M., et al., *Monomeric CRP contributes to complement control in fluid phase and on cellular surfaces and increases phagocytosis by recruiting factor H*. Cell Death Differ, 2009. **16**(12): p. 1630-40.
315. Savaris, R.F., C. Becker, and P. Guedes Neto Ede, *Maternal plasma levels of complement Factor H in miscarriage and in normal pregnancy: A cohort study*. J Reprod Immunol, 2016. **114**: p. 1-5.
316. Li, J., et al., *The role of complement factor H in gestational diabetes mellitus and pregnancy*. BMC Pregnancy Childbirth, 2021. **21**(1): p. 562.
317. Garred, P., et al., *A journey through the lectin pathway of complement—MBL and beyond*. Immunological reviews, 2016. **274**(1): p. 74-97.
318. Maestri, C.A., et al., *MASP-1 and MASP-2 Serum Levels Are Associated With Worse Prognostic in Cervical Cancer Progression*. Front Immunol, 2018. **9**: p. 2742.
319. Jenny, L., et al., *Plasma levels of mannan-binding lectin-associated serine proteases MASP-1 and MASP-2 are elevated in type 1 diabetes and correlate with glycaemic control*. Clin Exp Immunol, 2015. **180**(2): p. 227-32.
320. Chen, J.Y., C. Cortes, and V.P. Ferreira, *Properdin: A multifaceted molecule involved in inflammation and diseases*. Molecular immunology, 2018. **102**: p. 58-72.
321. Faria, B., et al., *Administration of Intravenous Iron Formulations Induces Complement Activation in-vivo*. Front Immunol, 2019. **10**: p. 1885.

322. Wang, H., N. Gorpudolo, and B. Behr, *The role of prolactin- and endometriosis-associated infertility*. Obstet Gynecol Surv, 2009. **64**(8): p. 542-7.
323. Darwish, A.M., et al., *Lactoferrin plus health education versus total dose infusion (TDI) of low-molecular weight (LMW) iron dextran for treating iron deficiency anemia (IDA) in pregnancy: a randomized controlled trial*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2019. **32**(13): p. 2214-2220.
324. Fujimori, S., et al., *Mean corpuscular volume (MCV) and the risk of colorectal adenoma in menopausal women*. Hepatogastroenterology, 2003. **50**(50): p. 392-5.



6. ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı Soyadı : Merve Didem EŞKİN TANRIVERDİ

Doğum Yeri ve Tarihi :

Uyruğu :

İletişim Adresi ve Telefon :

Yabancı Dil : İngilizce

Eğitim

Ankara Maltepe İlköğretim Okulu (1996-2003)

Ankara İncesu Anadolu Lisesi (2003-2007)

Ankara Üniversitesi Ankara Tıp Fakültesi (2008-2014)

SBÜ - Ankara Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi (2016-2019)

SBÜ - Ankara Şehir Hastanesi (2019-2023)

Unvanları

Pratisyen Hekim, 2014

Asistan Hekim, 2016

Mesleki Deneyimi

Pratisyen Hekim, Kütahya Domaniç İlçe Devlet Hastanesi (2014-2015)

Asistan Hekim, SBÜ-Ankara Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi (2016-2019)

Asistan Hekim, Ankara Şehir Hastanesi (2019-2023)

7. EKLER

EK 1. “Ankara Şehir Hastanesi Etik Kurulu” ONAYI



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi
2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E2-22-1998 No’lu çalışma

Ankara Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği’nden Prof. Dr. Özlem Moraloğlu TEKİN’ in sorumlu araştırmacısı olduğu “Endometriozis Hastalarında Serum ve Peritoneal Sıvı MASP-3, Adipsin, Properdin ve Kompleman Faktör H Düzeylerinin Değerlendirilmesi” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

22/06/2022

Prof. Dr. Fuat Emre Canpolat
2 Nolu Etik Kurul Başkanı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Endometriozis Hastalarında Serum ve Peritoneal Sıvı MASP-3,Adipsin,Properdin ve Kompleman Faktör H Düzeylerinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul
	AÇIK ADRESİ:	Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 ÇANKAYA /ANKARA
	TELEFON	0312 552 66 00
	FAKS	0312 552 99 82
	E-POSTA	ankarash.etikkurul2@saglik.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU U ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Özlem Moraloğlu TEKİN			
KOORDİNATÖR/SORUMLU U ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum			
KOORDİNATÖR/SORUMLU U ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Şehir Hastanesi			
VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
DESTEKLEYİCİ	-			
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☐		
Diğer ise belirtiniz: Prospektif Çalışma (Dr. Merve Didem Eşkin TANRIVERDİ'nin tezi)				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☒	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Endometriozis Hastalarında Serum ve Peritoneal Sıvı MASP-3,Adipsin,Properdin ve Kompleman Faktör H Düzeylerinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama		
	SIGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
	DİĞER:	☐				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:E2-22-1998		Tarih: 22/06/2022			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Endometriozis Hastalarında Serum ve Peritoneal Sıvı MASP-3, Adipsin, Properdin ve Kompleman Faktör H Düzeylerinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. İlkan TATAR	Anatomi	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	KATILMADI
Prof. Dr. Dilek ŞAHİN	Kadın Hastalıkları ve Doğum /Perinatoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR	Tıbbi Onkoloji	Ankara Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Bilgen BAŞGÜT	Farmakoloji	Başkent Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Özlem Yılmaz TAŞDELEN	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Bedia DİNÇ	Tıbbi Mikrobiyoloji	Ankara Şehir Hastanesi (S.B.Ü)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	KATIL
Doç. Dr. Hayriye Gözde KANMAZ KUTMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Gülhan KURTOĞLU ÇELİK	Acil Tıp	Ankara Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Ayça Tuba DUMANLI ÖZCAN	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Dilek ÖZTAŞ	Halk Sağlığı	Ankara Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Muhammet Kadri ÇOLAKOĞLU	Gastroenteroloji Cerrahisi	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Sağ. Mens. Olm. Üye. Mehmet Hilmi ŞEÇİLMİŞ	İktisat Maliye	Emekli	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☒	
Av. Mesut KELEKÇİBAŞI	Hukuk	Serbest Avukat	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Mühendis Merve ÖZYÜKSEL	Biyomedikal Mühendis	Ankara Şehir Hastanesi/ CCN Teknik	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

EK 2. "Ankara Şehir Hastanesi Akademik Kurulu" ONAYI



T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi
Kadın Doğum Hastanesi Başhekimliği

17/05/2022

Karar No:09

Konu:Endometriozis hastalarında serum ve peritoneal sıvı MASP-3, Adipsin Properdin ve kompleman Faktör H düzeylerinin değerlendirilmesi

AKADEMİK KURUL KARARI

Prof.Dr.Özlem MORALOĞLU TEKİN'in sorumluluğunda yürütülecek olan Ass. Dr. Merve Didem EŞKİN TANRIVERDİ'nin "Endometriozis hastalarında serum ve peritoneal sıvı MASP-3, Adipsin Properdin ve kompleman Faktör H düzeylerinin değerlendirilmesi" başlıklı tez çalışmasının Etik Kurul onayı sonrası yapılması Akademik Kurul tarafından uygun görülmüştür.

Prof.Dr. Özlem MORALOĞLU TEKİN
Başkan

Prof.Dr. Melike DOĞANAY
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr. Hacer Cavidan GÜLERMAN
Üye

Prof.Dr. Hüseyin Zevce KESKİN
Üye

Prof.Dr. Ahmet Taner TURAN
Üye

Prof.Dr. Dilek ŞAHİN
Üye

Doç.Dr. Kadir ÇETİNKAYA
Üye

Doç.Dr. Şebnem ÖZYİĞER
Üye

EK 3. “Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu” ONAYI

Evrak Tarih ve Sayısı: 18.05.2022-129760



T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : E-86241737-100--129760
Konu : GTF Tez İnceleme ve Değerlendirme
Akademi Kurul Kararları

DAğITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu, 12.05.2022 tarihinde saat 14:00'da Dekan Yardımcısı Prof.Dr.Sedat YILMAZ başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online olarak katılımı ile toplanmıştır.

Toplantıda, Dekanlığımızla afiliye olan SUAM'larda görevli 95 (doksan beş) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili Ek'teki kararların alınmasına oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK
Dekan

Ek:Kurul Kararı

Dağıtım:
Ankara şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma
Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Atatürk Sanatoryum Sağlık Uygulama ve
Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık
Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji
Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne
Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum  ocuk
Sağlığı ve Hastalıkları Sağlık Uygulama ve
Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Gülhane Sağlık Uygulama ve Araştırma
Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : *BSPBS26BFB* Pin Kodu :59752
Adres:Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618
Etlik/Ke io ren/ANKARA
Telefon:0 312 304 61 73 Faks:0 312 304 61 90
Web:http://sbu.edu.tr
Kep Adresi:sbu@hs01.kep.tr

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys>

Bilgi için: Levent YILDIRIM
Unvanı: Uzman



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

1/2

				incelenmesi ve HPV 16 pozitif, HPV 18 pozitif, HPV 16 ve 18 pozitif hastalarla karşılaştırılması.	
63	Dr.Gizem SARI	Ankara SUAM	Şehir	İnflamatuvar bağırsak hastalığının aktivasyon ve remisyon dönemlerinde trigliserid/glukoz , trigliserid /hdl ve homa -ır değerlerinin incelenmesi	Kabul edildi.
64	Dr.Şans ODABAŞI AYDIN	Ankara SUAM	Şehir	Üreme Çağında Polikistik Over Sendromlu ve Sağlıklı Kadınların Serum Clusterin Düzeylerinin İncelenmesi	Kabul edildi.
65	Dr.Sera KAYHAN	Ankara SUAM	Şehir	Akne Vulgaris tanılı kadın hastalarda oral izotretinoin ile oral drospirenon-etinilestradiol kullanımının klinik etkinliğinin retrospektif değerlendirilmesi	Kabul edildi.
66	Dr.Burak ASLUM	Ankara SUAM	Şehir	Tip-2dm hastalarında kognitif fonksiyonların MMSE(mini mental test) ile değerlendirilmesi ve hastalığın evresine göre karşılaştırılması	Kabul edildi.
67	Dr.Aylin Babuççu	Ankara SUAM	Şehir	Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen diyabetik anne bebeklerinin yatış nedenlerinin ve izlemde eşlik eden sorunların değerlendirilmesi	Kabul edildi.
68	Dr. Esra ONHAN TEKOĞLU	Ankara Atatürk Sanatoryum SUAM		Supraklavikular ve infraklavikular brakiyal plexus bloğu uygulanan hastalarda perfüzyon indeks artışının blok başarısı postoperatif Vizüel analog ağrı skoru (VAS) ve motor blok geri dönüş süresine etkisinin incelenmesi	Kabul edildi.
69	Dr. Esra DOĞAN	Ankara Atatürk Sanatoryum SUAM		Preopertif dönemde ultrasonoğrafik (USG) dil kökü ölçümlerinin orofaren yapı ölçümlerine oranın zorhava yolu için prediktif değeri	Kabul edildi.
70	Dr. Kemal ŞİBAR	Ankara SUAM	Sağlık	Asetabulun posterior kolon kırıkları osteosentezinde talonlu kanüllü vida kullanımı iyi bir alternatif olabilir mi?	Kabul edildi.
71	Dr. Yahya Melih IŞIK	Ankara SUAM	Sağlık	Otolog kondüsyonel Serumun (ACS) Sıçan arka bacaklarında tendon kesisi ile oluşturulmuş deneysel modelde tendon adezyonuna etkisi	Kabul edildi.
72	Dr.Dilara ZORLU İNCÜCÜK	Ankara SUAM	Şehir	Sosyal Reçeteleme: Türkiye'de Geriatrik Popülasyon İçin Yapılan Sosyal Müdahalelerin 1.Basamak Sağlık Hizmetleriyle Entegrasyonu İçin Bir Öneri	Kabul edildi.
73	Dr.Merve Didem EŞKİN	Ankara SUAM	Şehir	Endometriozis hastalarında serum ve peritoneal sıvı MASP-3, Adipsin,properdin ve kompleman faktör H düzeylerinin değerlendirilmesi	Kabul edildi.
74	Dr.Metin BOZKAYA	Ankara SUAM	Şehir	İnsidental paratiroidektomi olgularında peroperatif paratiroid bezi otopransplantasyonunun postoperatif hipokalsemi gelişimine etkisinin araştırılması	Kabul edildi.
75	Dr.Mehlika KUŞVURAN KURTAY	Ankara SUAM	Şehir	Türkiye'de periopreatif dönemde görev alan doktorların hasta kan yönetime yaklaşımlarının değerlendirilmesi	Kabul edildi.
76	Dr.Bilge Büşra ÖZEK	Ankara SUAM	Şehir	Posmastektomi Lenföden Hastalarında Komplet Dekonjestif Tedavi (KDT) nin Ekstrakorporeal Şok Dalga Tedavisi (ESWT)'nin ve Düşük Yoğunluk Lazer Tedavisi (LLLT) nin Ekstremitte Hacmi, Ağrı Şiddeti, Fonksiyonel Durum ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkileri"	Kabul edildi.
77	Dr.Mustafa Melih CANLI	GTF Plastik ve Rekonsrüktif AD		Oleolinik asitin sıçan inferior enigastrik arter cild ada flehinde iskemi reperpüzyon hasrına etkisi	Kabul edildi.
78	Dr.Mammad JAFAROV	GTF Plastik ve Rekonsrüktif AD		Sıçan tendon yara iyileşmesi modelinde topikal ve sistemik uygulanan çoklu doymamış yağ asitlerinin tendon iyileşmesi ve peritendinoz adezyonlar üzerine etkileri	Kabul edildi.
79	Dr.Vusal RESULZADE	GTF Plastik ve Rekonsrüktif AD		Kontakt rad modelinde topikal calendula officinalis ve matricaria recutita'nın yara iyileşmesi üzerine etkileri	Kabul edildi.