



**T.C. SAğLIK BAKANLIğI SAğLIK BİLİMLERİ
ÜNİVERSİTESİ BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK SAğLIK
UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ

**2015-2021 YILLARI ARASINDA KLİNİğİMİZDE BİLATERAL
ENDOMETRİOMA NEDENLİ CERRAHİ YAPILAN
HASTALARDA PROGESTERON RESEPTÖR AKTİVİTESİNİN
NÜKS VE KLİNİK SEYİR AÇISINDAN DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Özgür Aslan

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2022



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI SAĞLIK BİLİMLERİ
ÜNİVERSİTESİ BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**2015-2021 YILLARI ARASINDA KLİNİĞİMİZDE BİLATERAL
ENDOMETRİOMA NEDENLİ CERRAHİ YAPILAN
HASTALARDA PROGESTERON RESEPTÖR AKTİVİTESİNİN
NÜKS VE KLİNİK SEYİR AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Özgür Aslan

Tez Danışmanı: Doç. Dr. şükrü Yıldıız

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2022

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimi tamamladığım Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Kliniğinde bizlere sağladıkları son derece kaliteli eğitim ve çalışma ortamı, kattıkları evrensel vizyon için; akademik eğitim sürecim boyuncaengin bilgi ve tecrübelerinden her daim faydalandığım ve meslek etiği açısından örnek aldığım, çok değerli Prof. Dr. Levent Yaşar ve Prof. Dr. Murat Ekin hocalarıma,

Tez yazım sürecinde ve asistanlık hayatım boyunca hiçbir konuda desteklerini esirgemeyen, her zaman yanımda duran çok değerli tez danışmanım Doç. Dr. Şükrü Yıldız ağabeyime,

Asistanlığımın ilk zamanlarından beri akademinin önemini vurgulayan ve vizyon katan, asistanlık hayatımda sonsuz desteğini hissettiğim Doç. Dr. Cihan Kaya ağabeyime,

Mesleki bakış açısı ve hasta yaklaşımlarıyla bizlere her zaman ışık tutan hocalarım Prof. Dr. İsa Aykut Özdemir, Prof. Dr. Hüseyin Cengiz, Doç. Dr. Keziban Doğan, Doç. Dr. İsmail Alay ve Doç. Dr. Gökhan Demirayak’a,

Karşılaşacağım her türlü zorlukta, yaşayacağım her türlü mutlulukta yanımda olacaklarına emin olduğum başta Op. Dr. Celal Yola, Op. Dr. Cengiz Dura, Op. Dr. Erkan Şimşek ve Op. Dr. Aysun Fendal Tunca olmak üzere tüm ağabey ve ablalarıma,

Bir aile haline geldiğimiz ve yıllarca görüşmeye devam edeceğimize emin olduğum değerli asistan arkadaşlarıma,

Hayatımın başından bugüne kadar tüm kararlarımda her zaman yanımda olan aileme,

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Özgür Aslan

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. TANIM	2
2.2. EPİDEMİYOLOJİ	3
2.3. ETYOLOJİ VE PATOGENEZ	4
2.3.1 Hücresel Orijin	4
2.3.2 Moleküler Mekanizma	5
2.3.3 Epigenetik Değişiklikler	5
2.4. RİSK FAKTÖRLERİ	6
2.4.1. Ailesel Yatkınlık.....	6
2.4.2. Gen Mutasyonu	6
2.4.3. Anatomik Bozukluk	7
2.4.4. Çevresel Toksinler	7
2.5. SINIFLANDIRMA	7
2.6. SEMPTOMLAR.....	8
2.7. TANI.....	9
2.7.1. Anamnez.....	9
2.7.2. Pelvik Muayene.....	9
2.7.3. Biyobelirteçler.....	10
2.7.4. Genetik	10
2.7.5. Görüntüleme	11
2.7.5.1. Ultrasonografi:.....	11
2.7.5.2. Bilgisayarlı aksiyal tomografi:.....	11
2.7.5.3. Manyetik rezonans görüntüleme:.....	12
2.7.5.4. Laparoskopi:	12
2.8. TEDAVİ.....	12
2.8.1. Genel	12
2.8.2. Ağrı.....	13
2.8.2.1. Hormonlar:.....	13
2.8.2.2. Anti-hormonlar:	14
2.8.2.3. Aromataz inhibitörleri:.....	14

2.8.2.4. Analjezikler:.....	14
2.8.2.5. Yaşam tarzı diyet ve egzersiz:.....	14
2.8.3. Fertilite.....	15
2.8.4. Cerrahi Nitelik	15
2.8.5. Periton lezyonları.....	15
2.8.6. Endometriomalar.....	16
2.8.7. Derin İnfiltrate Endometriozis.....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	17
3.1. HASTA GRUBU	17
3.2. TEDAVİ.....	17
3.3. İMMUNOHİSTOKİMYA	18
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	21
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	37
KAYNAKÇA	42
EKLER	Error! Bookmark not defined.

KISALTMALAR

AMH	: Anti-Mullerian Hormone
BMI	: Body Mass Index
CNV	: Copy Number Variation
DIE	: Deep Infiltrating Endometriosis
E2	: Östradiol
EFI	: Endometriosis Fertility Index
EMX2	: Empty Spiracles Homeobox 2
ENDO	: Endometriosis, Natural History, Disease, Outcome
ESHRE	: European Society of Human Reproduction
GNRH	: Gonadotropin Releasing Hormone
IRS	: İmmünoreaktivite Skoru
IS	: Boyama Yoğunluğu
IVF	: In Vitro Fertilization
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NCSS	: Number Cruncher Statistical System
NSAID	: Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs
P4	: Progesteron
PGR	: Progesterone Receptor
PP	: Pozitif Boyanan Çekirdek Yüzdesi
PRA	: Progesteron Reseptör A
PRB	: Progesteron Reseptör B
RASRM	: Revised American Society for Reproductive Medicine
SF1	: Steroidojenik Faktör 1
SSI	: Stromal Boyama Yoğunluğu
TCDD	: 2,3,7,8-Tetraklorodibenzo-p-dioksin
TNF	: Tumor Necrosis Factor
VAS	: Visual Analogue Scale
PRC	: Progesteron Reseptör C
WERF	: World Endometriosis Research Foundation

TABLÖLÄR LİSTESİ

TABLO 1: DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİN DAĞILIMLARI	22
TABLO 2: TEDAVİYE DİRENÇ DURUMUNA GÖRE SKORLARIN KARŞILAŞTIRILMASI	24
TABLO 3: TEDAVİYE DİRENÇ DURUMUNA GÖRE ÖLÇÜM DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	28
TABLO 4: YAŞLAR İLE SKORLARIN İLİŞKİSİ	29
TABLO 5: POLİKLİNİK BAŞVURU DURUMUNA GÖRE SKORLARIN KARŞILAŞTIRILMASI	30
TABLO 6: POLİKLİNİK BAŞVURU SÜRESİ İLE SKORLARIN İLİŞKİSİ	32
TABLO 7: TEDAVİYE DİRENÇ DURUMLARINA GÖRE PREOPERATİF VE POSTOPERATİF MEDİKAL TEDAVİLERİN KARŞILAŞTIRILMASI	34
TABLO 8: PREOP MEDİKAL TEDAVİ SEÇİMLERİNE GÖRE SKORLARIN KARŞILAŞTIRILMASI	35
TABLO 9: POSTOPERATİF MEDİKAL TEDAVİ SEÇİMLERİNE GÖRE SKORLARIN KARŞILAŞTIRILMASI	36

ŞEKİLLER LİSTESİ

ŞEKİL 1: PPG (POZİTİF BOYANAN ÇEKİRDEK YÜZDESİ): A (DÜŞÜK)<%25, B (ORTA) %25-50 BOYANMIŞ, C (YÜKSEK) %50–75 BOYANMIŞ, D (ÇOK YÜKSEK)>%75 BOYANMIŞ	19
ŞEKİL 2: IS (BOYAMA YOĞUNLUĞU): (IS) A=DÜŞÜK (+), B=ORTA (++), C=YÜKSEK (+++)	20
ŞEKİL 3: SSI (STROMAL BOYAMA YOĞUNLUĞU): (IS) A=DÜŞÜK (+), B=ORTA (++), C=YÜKSEK (+++)	20
ŞEKİL 4: TEDAVİYE DİRENÇ DAĞILIMLARI (TEDAVİYE DİRENÇ VARLIĞI(24):%30,8)	23
ŞEKİL 5: TEDAVİYE DİRENÇ DURUMLARINA GÖRE PRB H SKORUNUN DAĞILIMLARI PRB H SKOR: PROGESTERON RESEPTÖR B H SKORU	25
ŞEKİL 6: TEDAVİYE DİRENÇ DURUMLARINA GÖRE PRB H ORANI SKORUNUN DAĞILIMLARI PRB H ORANI: PROGESTERON RESEPTÖR B H SKORU/PROGESTERON RESEPTÖR A H SKORU)	25
ŞEKİL 7: TEDAVİYE DİRENÇ DURUMLARINA GÖRE PRB IRS SKORUNUN DAĞILIMLARI PRB IRS SKORU: PROGESTERON RESEPTÖR B IMMUNOREAKTİVİTE SKORU	26
ŞEKİL 8: TEDAVİYE DİRENÇ DURUMLARINA GÖRE PR IRS ORANI SKORUNUN DAĞILIMLARI PR IRS ORANI: PROGESTERON RESEPTÖR B IMMUNOREAKTİVİTE SKORU/ PROGESTERON RESEPTÖR A IMMUNOREAKTİVİTE SKORU	27
ŞEKİL 9: TEDAVİYE DİRENÇ DURUMLARINA GÖRE PRB H SKORU DAĞILIMLARI PRB H SKORU: PROGESTERON RESEPTÖR B H SKORU	31
ŞEKİL 10: POLİKLİNİĞE BAŞVURU SÜRESİ İLE PRB H ORANI SKORU ARASINDAKİ KORELASYON GRAFİĞİ	33
ŞEKİL 11: POLİKLİNİĞE BAŞVURU SÜRESİ İLE PRB IRS ORANI SKORU ARASINDAKİ KORELASYON GRAFİĞİ PR IRS SKORU ORANI: PRB IRS SKORU/PRA IRS SKORU	33

ÖZET

Amaç: Endometriozis, endometrial stroma ve glandların diğer dokulara implantasyonu ile karakterizedir. Küresel olarak, üreme çağındaki kadınların yaklaşık yüzde 10'unun endometriozis hastası olduğu tahmin edilmektedir. Ayrıca tedaviye direnç ve tedavi sonrası nüks durumları hastalığın klinik yönetiminde zorluklara yol açmaktadır. Çalışmamızda endometriozisin reseptör düzeyindeki bileşenlerinin tedaviye direnç ve nüks ile bağlantısını araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif kohort çalışmamız 2015-2021 yılları arasında, kliniğimizde bilateral endometrioma nedeni opere olan hastalar ile planlanmıştır. Araştırmaya 113 hasta (ortalama yaş 39, yaş aralığı 20-50) dahil edilmiştir. Demografik bilgilerin yanı sıra; preoperatif/postoperatif medikal tedavileri, direnç durumu (yeniden cerrahi öyküsü, poliklinik kontrolünde >2 cm yeni endometrioma saptanması), postoperatif poliklinik başvuru bilgileri edinilmiştir. Arşivlenmiş doku spesimenlerinde, progesteron reseptör düzeyine ilişkin ölçütler hesaplanmıştır. NCSS (Number Cruncher Statistical System) istatistik programı kullanılarak gerekli karşılaştırmalar yapılmış ve istatistiksel anlamlılıkları değerlendirilmiştir.

Bulgular: Olguların %23,1'inde yeniden cerrahi öyküsü, %26,6'sında nüks endometrioma saptanmıştır. Tedaviye direnç gösteren olguların PRB H, PR H Oranı, PRB IRS ve PR IRS oranı skorları tedaviye direnç göstermeyenlerden anlamlı seviyede düşük; postoperatif poliklinik başvurusu olmayan hastaların PRB H skorları, başvuranlardan anlamlı seviyede yüksek görülmüştür. Olguların poliklinik başvuru süreleri ile PRH oranı, PRIRS oranı skorları arasında pozitif yönlü ilişki saptanmıştır.

Sonuç: Bilateral endometrioması olan hastalarda PRB'nin görece hakimiyetinin tedaviye dirençte ve hastaların poliklinik başvurularında etkili olabileceği sonucuna vardık. Çalışmamızda reseptör direnci postoperatif klinik seyirle birlikte incelemeye alındığından eşsiz olarak kabul edilebilir. Ayrıca bilateral endometrioması olan hastalarda reseptör düzeyinde incelemenin yapılıp, tedavi direnci ile karşılaştırıldığı ilk çalışmadır.

Anahtar Kelimeler: Endometriozis, Laparoskopi, Progesteron

ABSTRACT

Aim: Endometriosis is characterized by the implantation of endometrial stroma and glands into other tissues. Globally, it is estimated that around 10 percent of women of reproductive age suffer from endometriosis. However, resistance and recurrence cause difficulties. In our study, we investigated the association of endometriosis receptor-level components with treatment resistance and recurrence.

Materials and methods: Our retrospective cohort study was planned with patients who were operated for bilateral endometrioma in our clinic between 2015-2021. 113 patients (mean age 39, age range 20-50 years) were included in the study. In addition to demographic information; preoperative/postoperative medical treatments, resistance status (re-surgery history, detection of >2 cm new endometrioma in the outpatient clinic control), postoperative outpatient referral information were obtained. In archived tissue specimens, measures of progesterone receptor level were calculated. Necessary comparisons were made using the NCSS (Number Cruncher Statistical System) statistical program and their statistical significance was evaluated.

Results: Re-surgical history was found in 23.1% of the cases, and recurrent endometrioma was found in 26.6%. The PRB H, PR H Ratio, PRB IRS and PR IRS Ratio scores of the patients who were resistant to treatment were significantly lower than those who were not resistant to treatment; The PRB H scores of the patients who did not apply to the postoperative outpatient clinic were found to be significantly higher than those who applied. A positive correlation was found between the time of admission to the outpatient clinic and PRH Ratio and PRIRS Ratio scores.

Discussion: We concluded that the relative dominance of PRB in patients with bilateral endometriomas may be effective in treatment resistance and patients' admission to outpatient clinics. In our study, receptor resistance can be considered unique since it was evaluated together with the postoperative clinical course. In addition, it is the first study in which receptor level examination is performed in patients with bilateral endometrioma and compared with treatment resistance.

Keywords: Endometriosis, Laparoscopy, Progesterone

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endometriozis, endometrial glandüler ve stromal yapıların periton ve diğer organlar üzerine implantasyonu ile karakterizedir. Semptomları kronik pelvik ağrı, düzensiz ovulasyon ve infertilite olarak ele alınabilir. Ektopik implantların varlığının ötesinde overler, fallop tüpleri, uterus çevresi peritoneal dokular ve endometrium dahil olmak üzere kadın üreme sistemindeki hormon sensitif tüm dokuları etkileyebilmektedir (1). Bununla birlikte endometriozisin klinik tanımının dar spektrumlu ve yanıltıcı olabileceğini vurgulamak önemlidir.

İlk bakışta, "östrojen bağımlılığı" ve "progesteron direnci" terimleri aynı madalyonun farklı yüzlerini tanımlar gibi görünmesine rağmen moleküler düzeyde birbiri üzerinde etkileri barındıran mekanizmalardır. Bir dizi endometriyal gen ekspresyonu çalışması, endometriozis hastalarında progesteronla ilişkili genlerin görece azlığını kanıtlamıştır (2). Ek olarak, progesteron direnci kavramını destekleyen yayınlanmış ilk çalışma, endometriozis lezyonlarında Progesteron Reseptör B (PR-B) mRNA ve protein düzeylerinin önemli ölçüde azaldığı, buna karşın Progesteron Reseptör A (PR-A) izoformlarının genellikle korunduğu bulgusudur (3). Reseptör düzeyindeki varyansların tedavi direncinde etkili olduğunu ve tedavi yönetiminin zorluğundan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle tedavi planlamasının yanı sıra medikal tedaviye yanıtın öngörülmesi amacıyla ideal bir yaklaşım geliştirmek temel hedeftir.

Endometriomalar, endometriozis hastası kadınlarda oldukça sık görülmektedir (%17-44) ve bu kadınların %28'inde endometriomaların bilateral olduğu düşünülmektedir (4). Günümüze kadar olan progesteron reseptörü-endometriozis ilişkili çalışmalar unilateralite/bilateralite ayrımı gözetilmeksizin yapılmış olup; çalışmamızın amacı bilateral endometrioması olan hastalardaki tedaviye direnç durumunu reseptör düzeyindeki analizlerle açıklamaktır. Bu bağlamda, postoperatif klinik seyir ile ilişkilendirilebilecek kriterleri, arşivde saklanmış olan doku spesimenleri üzerinde immunohistokimyasal yöntemlerle elde edilen reseptör ölçütleri ile karşılaştırıp anlamlı bir ilişki göstermeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Endometriozis, özellikle uterus dışı dokularda kronik, inflamatuvar bir reaksiyona neden olan ektopik endometriyal dokunun implantasyonu olarak tanımlanmaktadır (5). Endometriozis hastaların bir kısmında ağrı semptomları ve/veya infertilite izlenirken, bazılarında hastalık asmeptomatik seyredebilir. Endometriozisin prevalansı kesin olarak teyitlenmemiştir ancak tahminler genel kadın popülasyonunda %2 ila %10 arasında değişirken; infertil kadınlarda oranın %50'ye kadar çıktığı düşünülmektedir (6).

Endometriozis tanısı, hastanın öyküsüne, semptomlarına ve bulgularına dayanır; tanı, fizik muayene ve görüntüleme teknikleriyle desteklenir ve nihayetinde ya bir lezyondan direkt biyopsi materyali elde edilerek ya da laparoskopi sırasında toplanan dokuda histopatolojik olarak kanıtlanır. Operasyon sırasında hastalığın görsel olarak tanımlanması, yüksek yanlış pozitif oranına sahip olduğundan sınırlı bir anlam ifade etmektedir. Ayrıca, cerrahi sırasında konulacak tanı, cerrahın peritoneal hastalığı tüm farklı görünümleriyle tanıma yeteneğine bağlıdır. Operatör bu görüntülere yeterince aşina değilse, endometriozis gözden kaçabilir ve tedavi edilmeden bırakılabilir. Bu durum bazen endometriozisin peritoneal yüzeyin altına gizlendiği derin infiltrate endometiroziste önemlidir. Ek olarak, hastalığın yönetimindeki farklı segmentte klinik uygulamalar nedeniyle, kesin tanının konulması oldukça güçleşmektedir. Dolayısıyla hasta gruplarının gecikmiş ya da yetersiz bakım almasıyla sonuçlanabilir (7).

Son zamanlarda, Dünya Endometriozis Araştırma Vakfı (WERF) EndoCost çalışması, ileri basamak merkezlerde tedavi edilen endometriozis hastaları kaynaklı maliyetlerin önemli olduğunu ve bunun en azından diyabet gibi diğer kronik hastalıklarla karşılaştırılabilir bir ekonomik yük ile sonuçlandığını göstermiştir. Avrupa için endometriozis ile ilişkili semptomların yıllık toplumsal yükünün 0,8 milyon ile 12,5 milyar avro arasında olduğu tahmin edilmektedir ve bu değer teorik olarak Avrupa genelinde ileri basamak tedavi merkezlerinde tedavi edilen kadın başına yıllık ortalama maliyetlerden hesaplanmıştır (8).

Ekonomik yükün yanı sıra endometriozis, kadınların sosyal ve cinsel ilişkileri, iş yaşamı dahil olmak üzere hayatlarının çeşitli yönleri üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (9). Bu nedenle, tanıyı ve endometriozis hastalarının bakımını iyileştirmek ve bu hastalığın hem kişisel hem de toplumsal maliyetlerini azaltmak için endometriozis hastalığına sahip kadınların takip ve tedavi yönetiminin optimize edilmesi önem arz etmektedir.

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Endometriozisin, üreme çağındaki tüm kadınların %10-15'ini ve kronik pelvik ağrı semptomu bulunan kadınların %70'ini etkilediği düşünülmektedir. Geçtiğimiz yüzyılda, endometriozisin sadece en az 5 yıl ovulatuvar menstrüel siklus geçiren kadınlarda görülen bir hastalık olduğu düşünülse de günümüzde premenarşal yaş grubunda, telarş evresinde olan kız çocuklarında da varlığı gösterilmiştir. Bu nedenle, adolesan bakımıyla ilgilenen her klinisyen, genç yaşta olsa dahi pelvik ağrı ile başvuran kızlarda patolojik bir etiyoloji olarak endometriozis ayırıcı tanısının farkında olmalıdır. Adolesanlarda endometriozisin gerçek insidansını ölçmek zordur ve olası insidans çalışmaları farklılık göstermektedir (10).

2007 ve 2009 yılları arasında laparoskopi/laparotomi uygulanan 495 kadın arasından 131 kadın endometriozis insidansını saptamak için ENDO çalışmasına dahil edildi. Popülasyondaki kadınların en az %11'inin endometriozisi olduğu bulgusu edinilmiştir ancak klinik örneklerde endometriozisi saptamak için MRG'nin duyarlılığının ve özgüllüğünün klasik implantların varlığına, atipik lezyonlara ve şiddetlerine göre değişmesi nedeniyle muhtemelen indirgenmiş bir tahmin olduğu düşünülmüştür (11).

Houston ve ark. yaşa göre insidans oranlarının, birbirini takip eden yaş gruplarında 44 yaşına kadar arttığını; daha sonra 45-49 yaş arası kadınlarda azaldığını göstermiştir (12). Aynı coğrafi bölgede Leibson ve ark., 1987'den 1999'a kadar >15 yaşındaki kadınlar arasında klinik olarak teşhis edilen endometriozis insidansının 187/100.000 kişi-yıl olarak insidans oranı gözlemlemişlerdir ve en yüksek insidans 25 ile 34 yaş arasında (380.6/100.000 kişi-yılı) saptanmıştır (13). Ayrıca, 1989 yılında 25-42 yaşları arasındaki 116.429 ABD'li kadın hemşirenin dahil edildiği prospektif bir

kohort çalışmasında ve 1989 ve 1999 yılları arasında, laparoskopik olarak doğrulanmış endometriozis insidansının 298/100.000 kişi-yıl olduğunu gösterilmiştir (14).

2.3. ETYOLOJİ VE PATOGENEZ

Endometriozisin önem arzeden başlıca klinik özellikleri kronik pelvik ağrı, disparoni ve infertilitedir (15). Hastalık ile ilgili hücresel ve moleküler mekanizmaların saptanmasıyla, hastalığın sınıflandırması lokal bir bozukluktan karmaşık, kronik bir sistemik hastalığa doğru evrilmektedir.

Genel olarak üç tipte incelenebilmektedir. Her üç tip de aynı patolojik sürecin varyantları olabilir veya farklı mekanizmalardan kaynaklanabilir (16). Ortak histolojik özellikleri endometrial stromal veya epitel hücrelerinin varlığı, kronik kanama ve inflamasyon bulgularıdır. Bu lezyonlar tek başlarına veya kombine halde ortaya çıkabilir ve artan infertilite veya kronik pelvik ağrı riski ile ilişkilidir (17). Hastalığın seyrinde yer alan inflamasyon yanıtı pelvisteki sinir uçlarını uyararak ağrıya neden olabilir, fallop tüplerinin işlevini bozabilir, endometriyal cevabı azaltabilir ve oosit ve embriyo gelişimini engelleyebilir (18).

2.3.1 Hücresel Orijin

Endometriozisin histolojik kökeni hakkında bir fikir birliği yoktur. Sampson, menstrüel endometriyum parçalarının fallop tüplerinden geriye doğru akımını ve peritoneal yüzeylere implante edildiğini öne sürmüştür (19). Bu mekanizma primat modellerinde ve insanlarda gözlemlenmiştir ve bu; endometriozisin sadece menstruasyonun mevcut olduğu türlerde (yani insanlar ve diğer primatlar) meydana geldiği gözlemiyle desteklenmektedir (20). Sampson'ın implantasyon hipotezi, çoğu endometriotik lezyon için makul bir mekanizmadır, ancak endometriozisin neden bazı kadınlarda geliştiğini açıklamaz. Çoğu kadının periton boşluğuna mens reflüsü olur, ancak endometriozis sadece %5 ila %10 oranında görülür.

Buna karşılık, şölomik metaplazi hipotezi, periton boşluğu içindeki endometriotik lezyonların oluşumunun, mezotelyal hücrelerin endometriyum benzeri dokuya farklılaşması olduğunu öne sürmektedir (21).

Üçüncü bir hipotez, endometriyal boşluktan menstrüel dokunun damarlar veya lenfatik damarlar yoluyla diğer bölgelere gittiğini iddia eder. Ek olarak kemik iliği

kaynaklı kan hücrelerinin çeşitli bölgelerde endometriotik dokuya farklılaşabilmesi de teori aşamasındadır (22). Bu hipotezleri kanıtlamak veya çürütmek, klinik olarak ilgili modeller oluşturma'nın güçlüğünden dolayı zordur.

2.3.2 Moleküler Mekanizma

Endometriotik dokuda endometriumdan farklı olarak östrojen, prostaglandinler ve sitokinlerin aşırı üretimi gibi moleküler anormallikler bulunmaktadır (23). Ayrıca, endometriozisi olan kadınlardaki endometrium gen ekspresyon profili, hastalığı olmayan kadınlardan elde edilen endometrium ile karşılaştırıldığında, implantasyon başarısızlığı, infertilite ve progesteron direnci ile bağlantılı bulunmuş genler içermektedir (24).

Endometriotik dokunun bir unsuru olan inflamasyon, prostaglandinlerin, metalloproteinazların, sitokinlerin ve kemokinlerin aşırı üretimi ile ilişkilidir (25). İnterlökin-1 β , interlökin-6 ve TNF gibi akut inflamatuvar sitokinlerin seviyelerindeki artışın dökülen endometrial doku parçalarının peritoneal yüzeylerde proteolitik membran metalloproteinazları aktive ettiği düşünülmektedir (26).

Endometriozis hastalarında, inflamatuvar ve immün yanıtlar, anjiyogenez ve apoptoz ile endometriotik dokunun sağkalımı ve yenilenmesinde rol oynar. Bu temel fizyopatolojik süreçler kısmen östrojen veya progesterona bağlıdır. Östrojen ve prostaglandinin aşırı üretimi ve progesteron direncinin gelişimi, klinik olarak yararlı olabilecek çalışma hedeflerini ortaya çıkarmıştır (27). Bu kritik hedefler, nükleer reseptör steroidojenik faktör 1 (SF1) ve östrojen reseptörü β 'nin aşırı ekspresyonuna neden olan spesifik epigenetik belirteçler ile bağlantılı bulunmuştur (28).

2.3.3 Epigenetik Değişiklikler

Nükleer reseptörler SF1, östrojen reseptörleri α ve β ve progesteron reseptörlerinin seviyeleri endometriotik dokuda endometriumdakinden çok farklı izlenmektedir. Endometriyal hücrelerde, transkripsiyon faktörü olan metil-CpGbinding domain protein 2, metillenmiş SF1 promotörüne alınır ve transkripsiyonel aktivatörler ile etkileşimini engeller. Ayrıca, transkripsiyon faktörü, metillenmemiş SF1 promotörüne bağlanır ve onu aktive eder (29). Upstream stimülatör faktör 2

seviyeleri endometriotik dokuda endometriumdakinden çok daha yüksek olarak saptanmıştır. Bu nedenle endometriotik dokuda endometrium ile karşılaştırıldığında diferansiyel SF1 ekspresyonu, inhibitör komplekslerinden ziyade aktivatör komplekslerinin promotörüne bağlanmasına izin veren bir epigenetik mekanizma tarafından kontrol edilmektedir (28).

Endometriotik dokudaki östrojen reseptör β seviyeleri endometriumdaki seviyelerin 142 katı iken östrojen reseptör α seviyeleri 9 katıdır. Endometriotik stromal hücrelerdeki östrojen reseptörü β , östrojen reseptörü α promotörünü inhibe eder, böylece östrojen reseptörü α seviyelerinin baskılanmasını destekler. Endometriotik stromal hücrelerdeki artmış östrojen reseptörü β seviyeleri ve östrojen reseptörü α seviyeleri, progesteron reseptör promotörüne östrojen reseptörü β 'nin bağlanmasındaki artışa ve progesteron reseptörlerinin ekspresyonunun inhibisyonuna aracılık eder (28).

2.4. RİSK FAKTÖRLERİ

2.4.1. Ailesel Yatkınlık

Birinci derece akrabalarda insidansının yüksek oluşu, hastalığın geçiş panelinin multigenik ve multifaktöriyel olduğunu düşündürmektedir. Sampson ve ark. çalışmasında, endometriozisli kız kardeşlerin %5.8'inde ve annelerinin %8,1'inde endometriozis görüldüğü bildirilmiş olup partnerlerinin kadın akrabalarında bu oran %1 olarak bulunmuştur (30). Diğer çalışmalarda tek yumurta ikizlerinde endometriozis insidansının artmış olduğu kanıtı, endometriozisin kalıtsal olabileceğine dair mevcut kanıtları desteklemektedir.

2.4.2. Gen Mutasyonu

Genetik mutasyonlara dair en kapsamlı çalışma, endometriozis hastalığı olan yaklaşık 1000 kız kardeşten alınan numunelerde 10q26 kromozomu için güçlü bir ilişki göstermiştir. Bu kromozomal bölgede iki gen tanımlanmıştır. Bu genler EMX2 ve PTEN'dir. EMX2 geninin endometriozisli kadınlarda endometriyal dokuda aşırı eksprese edildiği gösterilmiştir. Bir tümör baskılayıcı gen olan PTEN'in ovaryan

endometrioziste malign değişikliklerde etken olduğu gösterilmiştir (31). Ayrıca HLA-B7 alleli ile endometriozis arasında bir bağlantı olabileceği iddia edilmiştir. Ek olarak HLA-B7 ekspresyonunun, hücre aracılı bağışıklığın aracılık ettiği sitotoksik aktiviteyi baskıladığı ve endometriyal plakların genetik kontrol altında büyümesine yol ağtığı saptanmıştır (30).

2.4.3. Anatomik Bozukluk

Servikal obstrüksiyon, hymen obstrüksiyonu, vajinal septum ve Mullerian sistem anormallikleri nedeniyle alt genital sistemde oluşabilecek obstrüksiyon durumunda retrograd menstrüasyona bağlı endometriozis insidansını arttırdığı gözlenmiştir. Bu durumların cerrahi tedavisi ile endometriozis vakalarının insidansına azalma öngörülmektedir (30).

2.4.4. Çevresel Toksinler

Birçok çalışma, çevresel toksinlere maruz kalmanın endometriozis gelişiminde rol oynadığını göstermiştir. 2,3,7,8-Tetraklorodibenzo-p-dioksin (TCDD) ve diğer dioksin benzeri bileşikler, yüksek interlökin seviyeleri, aromataz gibi sitokrom P-450 enzimlerinin aktivasyonu endometriozisle ilişkili olabilir. Örneğin, TCDD östrojen ile birlikte endometriozis oluşumunu uyararak progesteron etkisinin azalmasına yol ağarak hastalığın gerilemesini engellemektedir (32). Bir infertilite çalışması, endometriozise bağlı infertilitesi olan kadınların diğerlerinden daha yüksek serum dioksin seviyelerine sahip olduğunu bildirmiştir (33).

2.5. SINIFLANDIRMA

Revize Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (rASRM) sınıflandırması, Enzian sınıflandırması ve endometriozis fertilite indeksi (EFI) hastalığın derecelendirilmesine ilişkin önde gelen sınıflandırma sistemlerindendir. En çok kullanılan evreleme sistemi, derin infiltran endometriozisin (DIE) göz ardı edildiği rASRM sınıflandırmasıdır (34).

2003'te Kecktein ve 2013'te Haas, rASRM'nin bir tamamlayıcısı olarak DIE için Enzian sınıflandırmasını önerdi. 2010 yılında, endometriozis ile ilişkili doğurganlık durumunun daha iyi teşhisine izin veren bir tamamlayıcı olarak Şekil 3'te gösterilen EFI'yi tanıtmıştır (35).

Mevcut tüm sınıflandırmaların önemli bir dezavantajı, hiçbirinin ağrının şiddeti ile bulgular arasında bağlantı kurmamasıdır. Özetle mevcut kullanımdaki sınıflandırma sistemleri, hastalık semptomlarıyla zayıf korelasyonun yanı sıra prediktif prognostik değer eksikliğinden dolayı eleştiri almaya devam etmektedir. Adamson, sınıflandırmalarla ilgili yakın tarihli bir güncellemede, Amerikan Jinekolojik Laparoskopistler Derneği'nin ağrıya daha fazla odaklanacak bir kategorizasyon sistemi geliştirdiğini bildirmektedir (35). 2011 yılında Charles Miller ve Mauricio Abrao, “YENİ Endometriozis Sınıflandırması için Altı İyi Neden” başlıklı bir makale sunmuşlardır (36). İdeale yakın bir sınıflandırmanın aşağıdakileri maddeleri içermesi gerektiğini öne sürmüşlerdir:

1. Hastalıkların lokalizasyon ve kapsamının açıkça tanımlanması: bağırsak, üreter ve mesane dahil olmak üzere peritoneal, over ve derin infiltran endometriozis.
2. Endometriozis semptomları ile yakın korelasyon sağlanması: dismenore, disparoni, dizüri, diskezya ve infertilite
3. Hastalığın bulunduğu yere göre karşılaşılan cerrahi zorluğun yansıtılması.
4. Prosedür tamamlandıktan hemen sonra dokümantasyonun tamamlanması
5. Hem ağrı hem de infertilite için doğrulama yapılması
6. Hem klinik pratisyenler hem de araştırmacılar için anlamlı olan kapsamlı bir evrensel dil yaratılması, böylece hastalığa ilişkin anlayışı geliştirecek olan meslektaş iş birliğinin temelinin sağlanması

2.6. SEMPTOMLAR

Endometriozisin klinik prezentasyonu farklılık göstermektedir. Hastalar genellikle intermenstrüel kanama, ağrılı adet görme (dismenore), ağrılı cinsel ilişki (disparoni), ağrılı dışkılama (diskezi) ve ağrılı idrara çıkma (disüri) gibi semptomlarla başvururlar (37).

Endometriozis ile ilişkili ağrı semptomlarının sınıflandırması, kırmızı, beyaz ve siyah lezyonlar gibi peritoneal ve pelvik implantların morfolojisine dayalı olarak Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (ASRM) tarafından oluşturulmuştur. Endometrial implantların, plakların, endometriomaların ve yapışıklıkların sayısı, boyutu ve yeri not edilmelidir. Kolon, üriner sistem, fallop tüpleri, vajina, serviks, cilt veya diğer lokalizasyondaki endometriotik implantlar, ASRM kılavuzlarına göre belgelenmelidir.

2.7. TANI

2.7.1. Anamnez

Çoğu durumda, hastalık sadece şikayetlerin doğru sorular ile dinlenmesiyle bile ayırıcı tanılar arasında girmektedir. Özellikle ağrı semptomu genellikle siklik pelvik ağrı, dismenore, perioovulatuvar ağrı, kronik siklik olmayan pelvik ağrı, disparoni (pozisyonel veya kalıcı), diskezya ve dizüri şeklinde olabilir. Yakın zamanda Singh ve ark. infertiliteyi endometriozisin sık görülen semptomlarından biri olarak göstermişlerdir. Daha seyrek olarak, endometriozisi olan hastalarda siklik nazal kanama, göbük kanaması, siklik hemoptizi, siklik kabızlık ve üriner sistem acilleri bildirilmiştir (38).

2.7.2. Pelvik Muayene

Günümüzde görüntüleme tekniklerinin ilerlemesine rağmen, pelvik muayene endometriozis teşhisi için etkili bir klinik araç olarak övülmeye devam etmektedir. Muayene, abdominal palpasyonla başlayarak dikkatli bir şekilde, yavaşça yapılmalıdır. Uterus/mesane, Douglas poşu ve adnekslerin bimanuel palpasyonu, endometriozis için tipik olan bölgelerde ağrının saptanmasını sağlayabilir. Sabit uterin retroversiyon, sıklıkla uterosakral ligamentin veya Douglas poşunun yapışıklıklardan kaynaklanır. Ayrıca, uterus mobilizasyonun ağrılı olması, endometriozisin başka bir tipik belirtisidir. Adenomyozis varlığında uterin fundus kompresyonu sıklıkla ağrılıdır. Disparoni sıklıkla uterus-sakral ligamanların aşırı ağrılı palpasyonuna karşılık gelir.

Muayene sırasında daima hastanın yüz ifadesine bakılması gerekmektedir. Ağrının tam olarak nerede daha yoğun olduğunu gösterecek ve hastalığın boyutunu klinik olarak belirlemeye yardımcı olacaktır. Uzmanlarca yapılan dikkatli bir pelvik muayene, çok düşük bir maliyetle çok fazla bilgi sağlamaktadır.

2.7.3. Biyobelirteçler

Bugün itibariyle, periferik kanda ve endometriumda önerilen endometriozis için düşünülen biyobelirteçlerden hiçbiri kesin olarak doğrulanmamıştır (39). Bunun nedeni hasta seçimi, numune toplama veya analitik prosedürler olabilir. Semptomatik endometriozisli hastalar için invaziv olmayan bir test geliştirmeye yönelik güncel bir ihtiyaç vardır.

58 endometriozis vakasında Hirsch ve ark. Ca 125'in değerlerinin yükseldiğini göstermişlerdir. Bu grup, semptomatik hastalarda mililitrede en az 30 ünitenin Ca 125'inin “endometriozis için yüksek oranda öngörücü” olduğu sonucuna varmıştır. Endometriozis için bir belirteç olarak kabul edilen Ca 125, sadece postoperatif takipte yardımcıdır. Genellikle ameliyattan sonra azalır ve hastalık tekrarladığında veya ilerlediğinde yükselir. Taylor ve ark.'nın belirttiği gibi belirtiler, semptomlar ve belirteçler hastalığın yaygınlığı ile iyi bir korelasyon göstermez (40).

Birçok yayın endometriozisli hastalardaki gen anormalliklerini tanımlamaktadır ancak hiçbiri endometriozis teşhisi için henüz doğrulanmamış olup; bu değişiklikler son 15 ila 20 yıldır rapor edilmiştir. 2016 yılında, sistematik bir literatür araştırmasının ardından, Neil Johnson, Cyndy Farquhar ve Cochrane Library grubu, cerrahi tanının yerini alacak kadar doğruluk gösteren iki biyobelirteç (PGP 9.5 (nöral lif belirteci) ve CYP19 (hormonal belirteç) göstermişlerdir. Çok sayıda farklı yaklaşım, izlenecek yolun hala belirsiz olduğunu göstermektedir (40).

2.7.4. Genetik

Uzun yıllardır, endometriozis hastalığı geliştirmeye eğilimli bir popülasyonu tanımlayabilecek genetik testler için araştırmalar yürütülmektedir. Son zamanlarda, Avustralyalı bir grup, bir meta-analizde yer alan 17.045 vakanın bir özetini sunmuştur. İçerisinde 14 genomik bölge tanımlanmıştır. Grup, “ortak ve düşük frekanslı protein kodlayan varyantların doğrudan genotiplenmesinden bağımsız bir ilişki

tanımlanmadığını” öne sürmüştür. Araştırmacılar, endometriozisli 100 hasta ve 50 kontrolden alınan havuzlanmış DNA örneklerinin SNP dizisi genotiplemesini gerçekleştirmiş olup; endometriozisli hastalarda mevcut olan ancak kontrol grubunda bulunmayan 49 kopya sayısı varyasyonu (CNV) lokusu saptamışlardır (41).

Günümüzde diğer biyobelirteçlerde olduğu gibi, endometriozis hala güvenilir bir genetik belirteçten yoksundur ve düşünülen genetik preparatların veya gen değişikliklerinin hiçbirisi kesin tanı koymak için kullanılamaz.

2.7.5. Görüntüleme

2.7.5.1. Ultrasonografi:

TVUSG'de endometriozisi tanımlamak için kullanılan çok çeşitli terimler ve açıklamalarla karşı karşıya kalan Uluslararası DIE Analizi grubu, inceleme sırasında izlenmesi gereken bazı temel adımlar önermektedir (42):

1. Uterus ve adneksin rutin değerlendirilmesi (adenomiyozis ve endometriomaların varlığı veya yokluğunun araştırılması)
2. Spesifik hassasiyet ve adneks hareketliliği gibi transvajinal sonografik yumuşak belirteçlerin değerlendirilmesi
3. Douglas poşunun durumunun değerlendirilmesi (kayan işaret)
4. Ön ve arka kompartmanlarda DIE nodüllerinin değerlendirilmesi.

Tüm adımlar, mesanede küçük bir sıvı içeriği ile gerçekleştirilmelidir. Bu durumlarda pelvik organların gerçek zamanlı hareketliliğini değerlendiren dinamik bir inceleme zorunludur.

TVUSG, endometriomaların görüntüleme tanısında ilk seçenektir. Moore, Kennedy ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen ve dahil etme kriterlerini karşılayan yedi makaleyi inceleyen 2002 tarihli bir meta-analiz, TVUSG'nin yumurtalık endometrioma durumunda oldukça faydalı olduğunu göstermiştir (43).

2.7.5.2. Bilgisayarlı aksiyal tomografi:

“Tomografinin endometriozisin rutin değerlendirmesinde birkaç senaryo dışında hiçbir rolü yoktur” (44). Endometriozis ve bilgisayarlı aksiyal tomografi (CAT) taramalarını birbirine bağlayan Medline de dahil olmak üzere farklı veritabanlarının hızlı bir şekilde araştırılmasından sonra bulunan tek referans, bir inguinal

endometriotik nodül ve herni benzeri görünen bir round ligament endometriozisi vakasıdır. Lateral pelvik yan duvar DIE durumunda üreter stenozu veya deviasyonların tanısında kontrast çalışmaları faydalı olabilir.

2.7.5.3. Manyetik rezonans görüntüleme:

1999'da yayınlanmış öncü bir makale, endometriozisin preoperatif teşhisi için MRG'nin kullanımını tanımlamıştır (45). Araştırmacılar, 20 hastada, ameliyatta histolojik olarak kanıtlanmış uterosakral ligamentler, Douglas poşu, rektum ve mesanede DIE MRG bulgularını tanımlamışlardır. Kontrastın kullanılmadığı durumlar dışında tanılar doğru olarak saptanmıştır. Yüksek çözünürlüklü bir teknik (1 mm'lik dilimler), intravenöz kontrast (mesane görselleştirmesi için) ve vajinal ve rektal jel kontrastı (rektovajinal septumun daha iyi görüntülenmesi için) kullanarak hastalığı laparoskopiden önce evrelendirebilmenin mümkün olduğu düşünülmüştür. Bu yöntemin yüzeysel implantları, adezyonları, uterosakral bağ infiltrasyonunu, rektovajinal septum infiltrasyonunu (rektal invazyon derinliği dahil), mesane duvarı infiltrasyonunu ve ovaryan lezyonları görselleştirmek için yeteneğini göstermişlerdir.

2.7.5.4. Laparoskopi:

Laparoskopi, endometriozis teşhisi için “altın standart”tır. Hastalığın varlığını ve yayılımını belirlemede oldukça etkindir. Doku biyopsileri ve patolojik analiz sayesinde lezyonların agresifliği belirlenebilir. Aynı zamanda endometriozisin ilk basamak tedavisini gerçekleştirme fırsatı olarak değerlendirilebilir (46).

2.8. TEDAVİ

2.8.1. Genel

Endometriozisli kadınlar iki ana problemden biriyle veya her ikisi ile karşı karşıya kalırlar: endometriozise bağlı ağrı ve infertilite. Endometriozis ile ilişkili ağrı, dismenore, dispareni, dizüri, diskezi ve nonsiklik pelvik ağrıyı içerir, ancak literatür araştırmaları bu terimlerle sınırlı değildir. Araştırmalara yaşam kalitesi dahil edildiğinde, konuyla ilgili sınırlı sayıda çalışmada sonuca ilişkin bağlantı yer almaktadır (47).

2.8.2. Ağrı

Ağrı, poliklinik başvurularının en yaygın nedenidir; ayrıca infertil hastalarda sıklıkla kronik pelvik ağrı da izlenmektedir. Ağrıyı azaltmaya yönelik tedaviler her zaman bir öncelik teşkil etmektedir.

Ağrının geleneksel yönetimi, farklı yaklaşımları içermektedir. Catherine Allaire öncülüğündeki bir çalışma grubu, NSAID'ler dışında “antianjiyogenik ve immün modülatör ilaçlar gibi hormonal olmayan tedaviler için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu” belirtmektedir. Geleneksel hormonal tedaviler östrojen-progestin kontraseptifleri, progestinler ve GnRH agonistleri olarak sınıflandırılabilir. Diğer hormonal tedavi seçenekleri androjenler ve aromataz inhibitörleri yer almaktadır. Bahsi edilen araştırma ayrıca GnRH antagonistleri ve selektif progesteron reseptör modülatörlerinin olası bir rolü olduğunu öne sürmektedir (46).

Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği (ESHRE) açık ve basit bir kılavuz önermektedir. Semptomları endometriozise bağlı olduğu varsayılan kadınlardan kapsamlı bir anamnez alınmasını takiben onları yeterli analjezi, kombine hormonal kontraseptifler veya progestajenlerle ampirik olarak tedavi edilmesini tavsiye etmektedir. Ayrıca “semptomatik (genç) kadınlarda ampirik tedavi önererek hastalığın teşhisinde gecikmeye neden olabileceğimiz açıkça bir paradokstur” şeklinde belirtmektedir (48).

2.8.2.1. Hormonlar:

Kılavuz, “endometriozis ile ilişkili ağrıyı azalttığı için seçeneklerden biri olarak” kombine OKS'ler, progestajenler, anti-progestajenler veya GnRH agonistlerinin reçete edilmesini önermektedir. Ayrıca klinisyenlerin endometriozis ile ilişkili ağrı için hormonal tedaviyi seçerken hasta tercihlerini, yan etkileri, etkinliğini, maliyetleri ve bulunabilirliği dikkate almalarını tavsiye etmektedir (48).

Önerilen progestojenler medroksiprogesteron asetat (oral veya depo), dienogest, siproteron asetat ve noretisteron asetatıdır. Gestrinon gibi anti-progestojenler dikkate alınmalıdır. Bu ilaçların her birinin farklı yan etki profilleri, özellikle tromboz ve androjenizm açısından dikkate alınmalıdır. Levonorgestrel salgılayıcı rahim içi araç

kullanımı da bir seçenektir. Bazı kullanıcılarda zor siklus kontrolünün yanı sıra, günde 2 mg'lık dozlarda dienogest, ağrı azalmasında ve hastalığın ilerlemesinin kontrolünde etkili sonuçlar elde etmektedir. Bununla birlikte, ilacı bırakmanın en sık nedenli tekrarlayan ara kanamalardır (48).

2.8.2.2. Anti-hormonlar:

Kılavuza göre, GnRH agonistlerinin uygulama dozajı veya süresi ile ilgili kanıtlar sınırlıdır. Klinisyenlerin, tedavi sırasında kemik kaybını ve hipoöstrojenik semptomları önlemek için GnRH agonist tedavisinin başlangıcına denk gelecek şekilde hormonal ek tedavi reçete etmeleri önerilmektedir çünkü bu ağrı tedavisinin etkisinde değiştirici rol oynamamaktadır. Literatür, genç kadınlarda ve ergenlerde GnRH agonistlerinin kullanımına dikkat edilmesini önermektedir, çünkü bu kadınlar henüz maksimum kemik yoğunluğuna ulaşmamış olabilir (48).

2.8.2.3. Aromataz inhibitörleri:

Bu seçenekler, diğer tıbbi veya cerrahi tedaviye dirençli rektovajinal endometriozis nedeniyle ağrı tarifleyen hastalar için düşünülebilir. OKS'ler, progestagenler veya GnRH analogları ile birlikte reçete edilmelidirler.

2.8.2.4. Analjezikler:

Kılavuz basit bir soru sormaktadır: “Analjezikler, endometriozis ile ilişkili ağrının semptomatik olarak giderilmesinde etkili midir?”. Endometriozis için NSAID'lerin kullanımına ilişkin kanıtların az olduğunu belirtmesine rağmen NSAID'lerin "primer dismenore üzerinde olumlu bir etkisi vardır ve endometriozis ile ilişkili ağrının birinci basamak tedavisi olarak yaygın olarak kullanıldığı görülmüştür (48). Klinisyenler hastayla ilaçlara ilişkin yan etkileri tartışmalıdır.

2.8.2.5. Yaşam tarzı diyet ve egzersiz:

Yaşam tarzı, egzersiz veya diyetle ilgili hiçbir müdahale, yaşam kalitesini iyileştirmeye yardımcı olabileceklerini kabul edilebilir bir kanıt derecesi ile göstermemiştir. Öte yandan, çoğu hasta bu yönetimleri faydalı bulmaktadır. Bilişsel

terapiler ve yoga en çok tercih edilen hayat tarzı değişikliklerinden olarak kabul edilmektedir.

Kilo verme veya spesifik diyet müdahalelerinin, ameliyattan sonra vitaminler, mineraller, tuzlar ve laktik fermentler içeren diyetin, ağrının azaltılmasında etkili olduğu gerçeği dışında, hastalığın seyrinde açıkça kanıtlanmış bir etkisi bulunmamaktadır. Hastalığa ek olarak gastrointestinal şikayetleri olan bazı kadınlarda glutensiz diyetlerin semptomları iyileştirdiği konusunda bir fikir birliği vardır (49).

2.8.3. Fertilite

Günümüzde, hastalığın ileri evreleri için laparoskopik ameliyatlardan sonraki IVF prosedürlerinde, alınan folikül sayısı, oosit kalitesi, fertilizasyon oranları ve implantasyon başarısının hastalık nedeniyle ciddi şekilde tehlikeye girdiği çok sayıda araştırma ile kanıtlanmıştır. Ayrıca bu hastalarda IVF ile tedavi zorluğu ve endometriozise bağlı infertilitede tekrarlanan tedavi döngülerinin fazlalığı bilinmektedir. Brugnon ve ark. endometriozis vakalarında toplanan oosit sayısı, transfer oranı ve donmuş bir embriyo ile siklus oranının daha düşük olduğunu göstermiştir (50).

2.8.4. Cerrahi Nitelik

Endometriozis tedavisi, hassas ve deneyimli bir cerrah ve varsa, seçilmiş hastalarda gastrointestinal cerrahlar veya ürologlar (veya her ikisi) dahil olmak üzere multidisipliner bir ekip gerektirmektedir. Az sayıda jinekologun çok sayıda hastayı ameliyat ettiği bazı kurumlarda multidisipliner pelvik cerrahlar eşlik edebilmektedir. Çoğu ortamda, cerrahinin tüm alanlarında uzmanlığı sürdürmek için gereken yıllık ameliyat sayısına ulaşmak oldukça zor olabilir. Bu nedenle, multidisipliner cerrahinin çoğu yerde zorunlu olması gerektiği düşünülmüştür (48).

2.8.5. Periton lezyonları

ESHRE Kılavuzları, laparoskopide, derin infiltre endometriozisin minimal hastalık görünümüne sahip olabileceğini ve bu durumun da hastalığın ciddiyetinin olduğundan az tahmin edilmesine neden olabileceğini öne sürmektedir (48). Bu nedenle peritoneal lezyonlar mümkün olan her yerde ve her zaman eksize edilmelidir.

Çoğu, aslında, tipik bir mavi, kırmızı veya beyaz yüzeysel görünümün arkasına gizlenmiş derin lezyonlardır.

2.8.6. Endometriomalar

Mevcut görüşler endometriomanın boyutuna, hastanın yaşına, cerrahi evreleme ihtiyacına ve hastalığın diğer bölgelerinin tedavisine, gebelik isteğine vb. bağlı olarak farklılık göstermektedir. IVF uygun bir prosedür ise daha küçük endometriomalar (yani 2 cm çapında) takip edilebilmekte, ancak 4 cm'den büyük olanlar eksize edilmelidir (49). Cerrahi, endometriomalar için altın standart tedavidir, ancak özel olarak eğitilmiş cerrahlar tarafından uygun tekniklerle yapılmalıdır (51).

2.8.7. Derin İnfiltrate Endometriozis

DIE cerrahisi, endometriozis alanındaki en karmaşık cerrahi prosedür olmaya devam etmektedir. DIE'de dört farklı senaryo izlenmektedir: mesane infiltrasyonu, lateral hastalık (üreter bozukluğu olan veya olmayan), sigmoid etkilenme ve rektovajinal nodüller. Bazı küçük mesane lezyonları dışında tüm bu ameliyatlarda uzmanlık ve çoğu durumda gastrointestinal cerrahlar ve ürologlar dahil olmak üzere multidisipliner cerrahi ekipler gerektirir.

Mesanenin açılıp daha sonra sütüre edilmesi gerekse bile mesane infiltrasyonunun total olarak rezeke edilmesi gerekir. Rezeksiyon veya sütüre üreter ağzlarının dahil edilmemesine özellikle dikkat edilmelidir. Üreterler tehlikeye girdiğinde, ekstraluminal nodüller genellikle hassas cerrahi ile çıkarılabilir. Ek olarak üreter duvarı etkilenirse, segmental bir rezeksiyon ve anastomoz gerekmektedir ve bu komplike operasyon sadece uzman laparoskopik cerrahlar tarafından yapılmalıdır (52).

Kolorektal endometriozis, DIE'nin saptanan en sık yerleşim yeridir. Nodüller, anal sfinkterden (nadiren) alt sigmoid kolona kadar tüm rektosigmoid kolon boyunca bulunabilir. Yıllar içinde birçok uzman cerrah tarafından farklı teknikler önerilmiştir. Uygun tekniğin seçimi, laparoskopi öncesi veya sırasında verilecek en önemli karardır (53).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. HASTA GRUBU

Tez çalışmamız retrospektif kohort çalışmasıdır. Bilateral endometrioma nedeni operasyon öyküsü olan hastaların patoloji spesimenlerinin arşivden çıkarılarak progesteron reseptör analizi yapılmasıyla, hastalığın klinik seyri, tanı ve tedavisinde yol gösterici olabilecek bulgular elde edilmek istenmiştir. Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayını almıştır (Bkz EK 1). Çalışmamız bünyesine 2015-2021 yılları arasında hastanemiz jinekoloji ve obstetri kliniğinde bilateral endometrioma nedeni opere olan 18-50 yaş arası hastaların tamamı (113 hasta) dahil edilmiştir.

Operasyon planlanan hastaların klinik seyirle ilişkilendirilebilecek demografik özellikleri, preoperatif serum Ca-125, AMH düzeyleri hastane bilgi sisteminden elde edilmiştir.

Tez çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Örneklerin toplanmasını takiben total analiz süresi 6 ay olarak belirlenmiştir.

3.2. TEDAVİ

Çalışmaya dahil edilen hastaların klinikle ilişkilendirilebilecek demografik özellikleri ve laboratuvar tetkiklerinin yanı sıra; operasyondan önceki son muayenede var olan en büyük endometrioma boyutu, operasyon sonrası nüks var ise nüks endometrioma boyutu, perioperatif histerektomi gerekliliği, douglas obliterasyon mevcudiyeti, preoperatif/postoperatif 3 aydan uzun süren medikal tedavi (KOK, Progesteron türevleri, GnRH agonistleri) durumu, operasyon sonrası nüks öyküsü (yeniden cerrahi, poliklinik kontrolünde >2 cm yeni endometrioma saptanması) (54), operasyon sonrası ilk rutin kontrol dışında endometriozis semptomlarıyla kadın hastalıkları ve doğum kliniği endometriozis polikliniğine başvurusu olup olmadığı; var ise operasyon sonrası kaçınıcı ayda başvurduğu bilgileri hastane bilgi işletim sisteminden edinilmiştir.

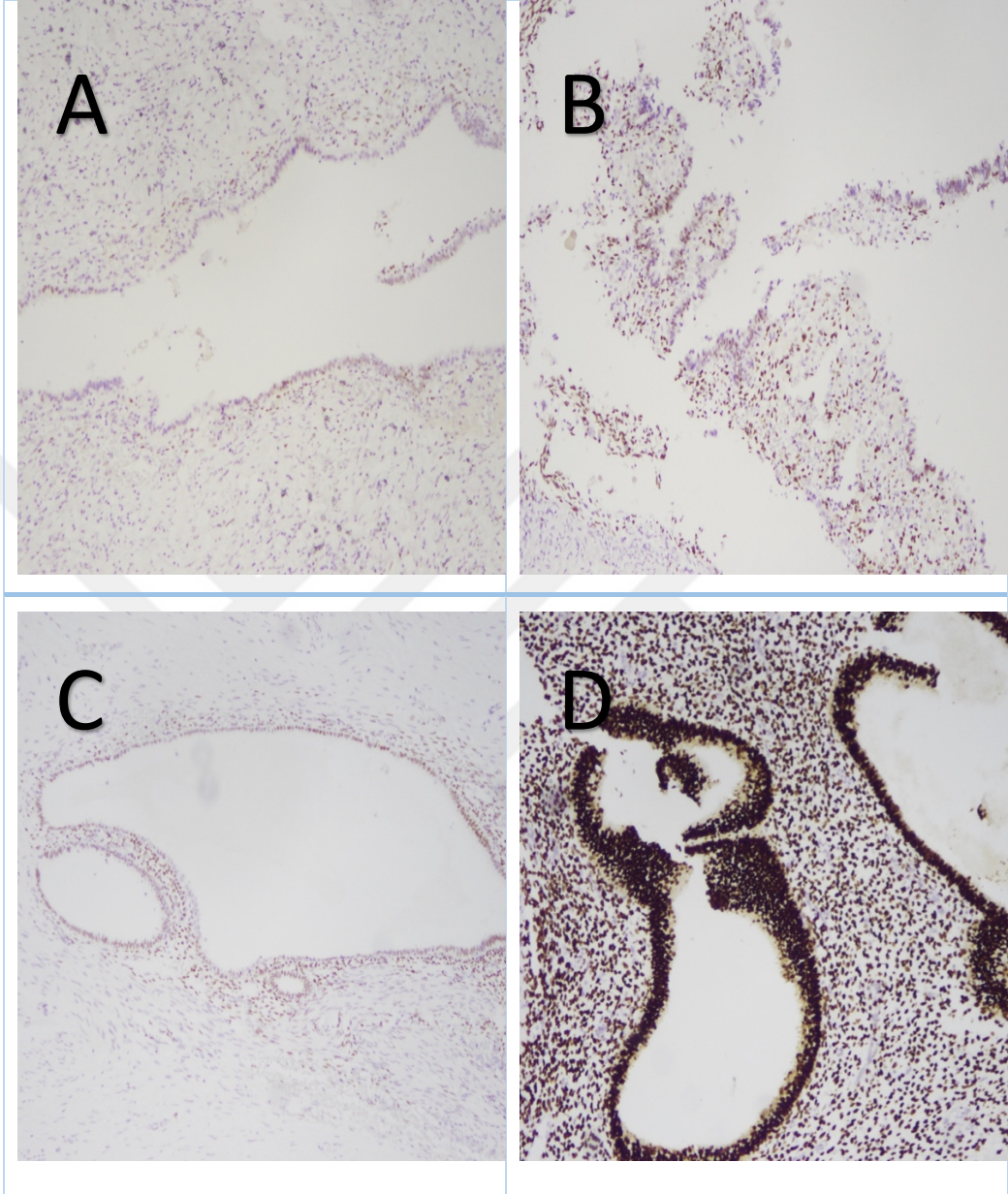
Patoloji sonucu endometriozis ile uyumlu olmayan hastalar, eşlik eden malignite varlığı, demografik ve cerrahi verilerine ulaşılamayan hastalar, postoperatif

dönemde ilk rutin kontrollerine gelmeyen hastalar, immunohistokimya için uygunsuz spesimen çıkarılmış hastalar (35) çalışma dışı bırakılmıştır.

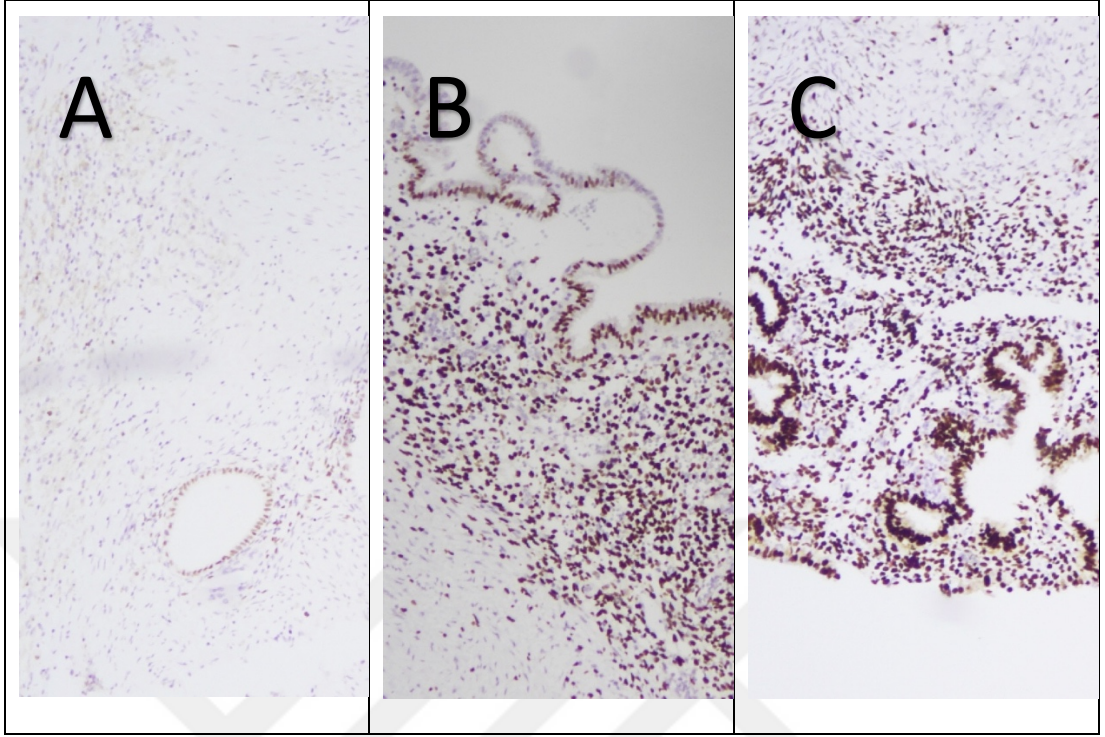
3.3. İMMUNOHİSTOKİMYA

2015-2021 yılları arasında çalışmaya uygunluk kriterlerini içeren 84 hastanın patoloji spesimenleri patoloji arşivinden usulüne uygun şekilde çıkarıldı. Üç mikrometre kalınlığında doku kesitleri hazırlandı, cam slaytlar üzerine yerleştirildi ve bir gece boyunca 37°C'de kurutuldu. Doku slaytları, seçici yanlılığı önlemek için tamamen kesitli lezyonlardan rastgele seçildi. Kesitlerin mumu ksilolde eradike edildi, etanol banyosundan deiyonize suya rehidre edildi ve etilendiamintetraasetik asit tamponunda 11 dakika boyunca 126°C'de 1,4 Bar'da (DAKO S2367, Santa Clara, CA, ABD) inkübe edildi. Soğutulmuş bölümler daha sonra endojen peroksidaz aktivitesini söndürmek için oda sıcaklığında (RT) %3 H₂O₂ içinde 20 dakika inkübe edildi. Spesifik olmayan bağlanmayı bloke etmek için, kesitler Dako Protein Bloğunda (EnVision FLEX Mini Kit, High pH (Omnis)) 10 dakika boyunca oda sıcaklığında ve daha sonra gece boyunca 4°C'de Progesterone Receptor A [16] C.Liq. 1mL (1:100) ve Progesterone Receptor B [C1A2] Conc. 0.1mL (1:800) inkübe edildi. Ardından oda sıcaklığında 30 dakika muhafaza edildi. Slaytlar hematoksilen ile zıt boyandı, kurutuldu ve lamelleri kapatıldı.

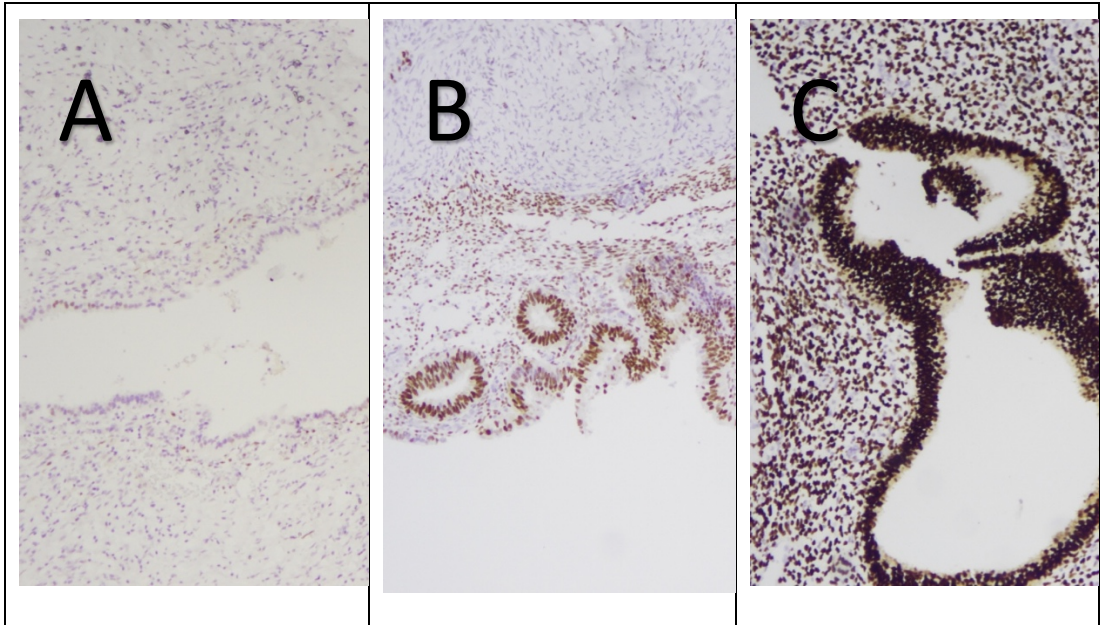
Slaytlar pozitif boyanan çekirdek (PP) yüzdesine göre dört gruba ayrıldı: grup 1 (düşük) <%25, grup 2 (orta) %25-50 boyanmış, grup 3 (yüksek) %50–75 boyanmış, grup 4 (çok yüksek) >75 boyanmış olarak sınıflandırıldı (şekil 1). Boyama yoğunluğu (IS) 1=hafif 2=orta 3=yüksek şeklinde puanlandı (şekil 2). İmmünoreaktivite skoru (IRS), iki bağımsız yorumcu tarafından ölçüldü ve PP (1–4)xIS (1–4) formülüyle elde edildi. Son olarak, stromal boyama yoğunluğu (SSI) değerlendirildi ve slaytlar üç gruba ayrıldı: 1=düşük (+), 2=orta (++), 3=yüksek (+++) (Şekil 3). PRA ve PRB için H-skorları K (kuvvetli boyanma yüzdesi), O (orta seviyede boyanma yüzdesi), Z (zayıf boyanma yüzdesi) üzerinden H SCORE=(3xK) + (2xO) + (1xZ) olarak hesaplandı.



Şekil 1: PPG (Pozitif boyanan çekirdek yüzdesi): A (düşük) <%25, B (orta) %25-50 boyanmış, C (yüksek) %50–75 boyanmış, D (çok yüksek) >%75 boyanmış



Şekil 2: IS (boyama yoğunluğu): (IS) A=düşük (+), B=orta (++), C=yüksek (+++)



Şekil 3: SSI (stromal boyama yoğunluğu): (IS) A=düşük (+), B=orta (++), C=yüksek (+++)

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Altı yıllık bilateral endometrioma nedenli cerrahi yapıp uygunluk kriterlerini karşılayan toplam 84 olgudan $\alpha=0,05$ düzeyinde %80 güç elde etmek için çalışmaya alınacak olgu sayısı 69 olarak saptanmış ancak kayıplar göz önüne alındığında bu sayının en düşük 77 olarak alınmasının daha uygun olacağı görülmüştür. Araştırmaya dair tez onay formu ekte sunulmuştur (Bkz. EK 2).

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) (2007-Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınanmıştır. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Bağımsız gruplar t testi, Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin ikiden fazla grup arası karşılaştırmalarında Tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin ikiden fazla grup arası karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test, Fisher-Freeman-Halton exact test kullanıldı. Nicel değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon analizi ve Spearman korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Tablo 1: Demografik Özelliklerin Dağılımları

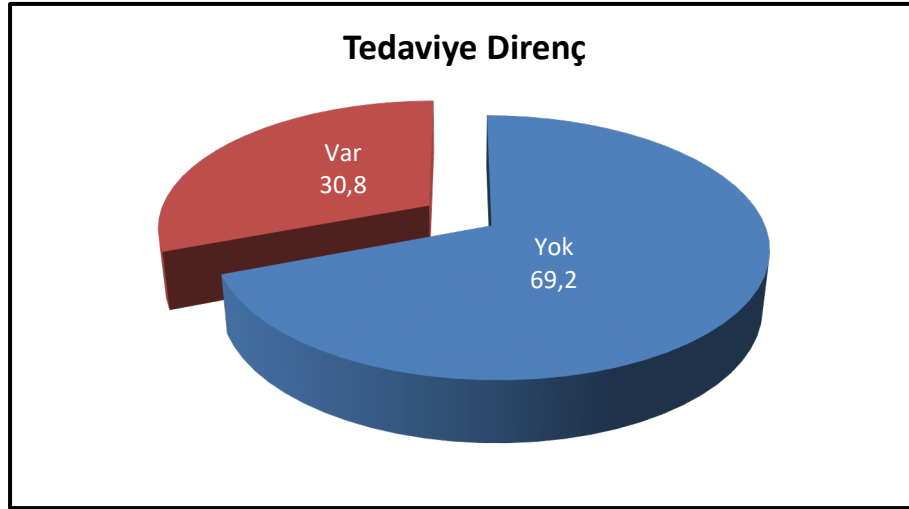
		n (%)
Yaş	<i>Ort±Ss</i>	37,65±7,70
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	39 (20-50)
BMI	<i>Ort±Ss</i>	24,81±3,60
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	24,5 (16,3-36,1)
Histerektomi Endikasyonu	Yok	60 (78,9)
	Var	16 (21,1)
Douglas Obliterasyonu	Yok	28 (35,9)
	Var	50 (64,1)
Preoperatif Medikal Tedavi (>3 ay)	Tedavi yok	60 (76,9)
	Kombine oral kontraseptif	6 (7,7)
	Progesteron ajanları	5 (6,4)
	GnRH agonist	7 (9,0)
Postoperatif medikal tedavi (>3 ay)	Tedavi yok	37 (47,4)
	Kombine oral kontraseptif	7 (9,0)
	Progesteron ajanları	15 (19,2)
	GnRH agonist	19 (24,4)
Yeniden cerrahi öyküsü	Yok	60 (76,9)
	Var	18 (23,1)
Poliklinik başvurusu (ilk rutin kontrol dışında)	Yok	10 (12,8)
	Var	68 (87,2)
Başvuru süresi (ay) (ilk rutin kontrol dışında)	<i>Ort±Ss</i>	8,30±5,78
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	6,5 (1-24)
Tedaviye direnç (yeniden cerrahi öyküsü veya nüks endometrioma varlığı)	Yok	54 (69,2)
	Var	24 (30,8)

Araştırmaya katılan olguların yaşları 20 ile 50 arasında değişmekte olup, ortalama 37,65±7,70 yaştır. BMI değerleri 16,3 ile 36,1 arasında değişmekte olup; ortalama değer 24,81±3,60'dır (tablo 1).

Olguların %21,1'inde (n=16) birincil operasyonları sırasında histerektomi yapılmış olup; %64,1'inde (n=50) douglas obliterasyonu izlenmiştir (tablo 1).

Olguların 3 aydan uzun süren preoperatif uygulanan medikal tedavi durumları incelendiğinde; %76,9'ının (n=60) medikal bir ajan kullanmadığı görülmüştür. Hasta popülasyonunun %7,7'sine (n=6) kombine oral kontraseptif, %6,4'üne (n=5) progesteron ajanları, %9'una (n=7) GnRH agonist tedavilerinin preoperatif uygulandığı saptanmıştır. Olguların 3 aydan uzun süren postoperatif medikal tedavileri incelendiğinde; %47,4'ünü (n=37) tedavi almadığı, %9'unun (n=7) kombine oral kontraseptif, %19,2'si (n=15) progesteron ajanları, %24,4'ünün (n=19) ise GnRH agonistleri kullanığı görülmüştür. Total grubun %87,2'sinin (n=68) ilk rutin kontrol muayenesi dışında poliklinik başvurusu olduğu görülmüştür. Olguların polikliniğe başvuru süreleri 1 ile 24 ay arasında değişmekte olup; ortalama süre $8,30 \pm 5,78$ aydır (tablo 1).

Araştırmaya katılan olguların %23,1'inde (n=18) endometriozis nedenli yeniden cerrahi öyküsü, %26,6'sında poliklinik kontrollerinde nüks endometrioma varlığı (>2cm) saptanmıştır (tablo 1). Nüks endometrioma varlığı ve yeniden cerrahi gereksinimi kriterlerinden herhangi birinin pozitifliği tedavi direnci lehine planlanmış olup; olguların %30,8'inde (n=24) tedaviye direnç olduğu görülmüştür (şekil 4).



Şekil 4: Tedaviye direnç dağılımları (tedaviye direnci varlığı (24): %30,8)

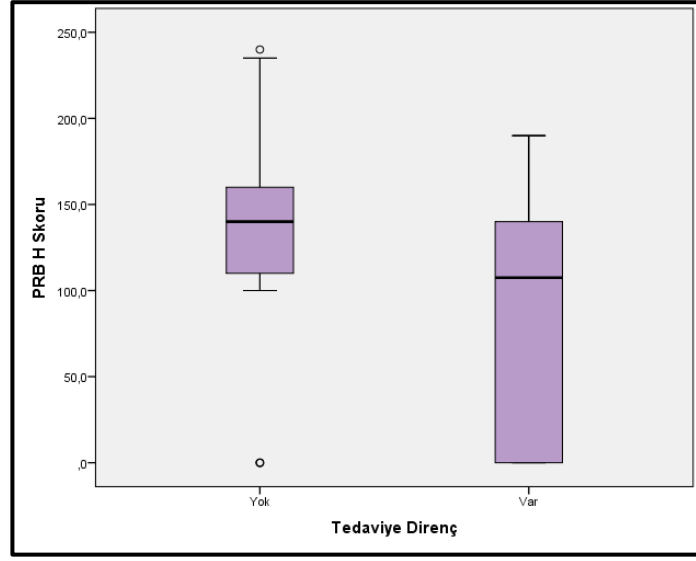
Tablo 2: Tedaviye Direnç Durumlarına Göre Skorların Karşılaştırılması

(PRA H Skoru: Progesteron Reseptör A H skor, PRB H Skoru: Progesteron Reseptör B H skoru, PR H Skoru Oranı: PRB H Skoru/PRA H Skoru, PRA IRS Skoru: Progesteron Reseptör A İmmünoaktivite Skoru, PRB IRS Skoru: Progesteron Reseptör B İmmünoaktivite Skoru, PR IRS Skoru Oranı: PRB IRS Skoru/PRA IRS Skoru)

		Tedaviye Direnç		P
		Yok (n=54)	Var (n=24)	
PRA H Skoru	Ort±Ss	194,26±52,06	198,75±54,86	^a0,730
	Medyan (Min-Maks)	205 (100-295)	190 (100-295)	
PRB H Skoru	Ort±Ss	133,61±48,65	94,17±60,27	^a0,003**
	Medyan (Min-Maks)	137,5 (0-240)	102,5 (0-190)	
PR H Skoru Oranı (PRB H Skoru/ PRA H Skoru)	Ort±Ss	0,70±0,24	0,44±0,28	^a0,001**
	Medyan (Min-Maks)	0,7 (0-1,2)	0,5 (0-0,8)	
PRA IRS Skoru	Ort±Ss	6,09±4,03	5,83±4,11	^b0,780
	Medyan (Min-Maks)	6 (0-12)	5 (0-12)	
PRB IRS Skoru	Ort±Ss	3,46±2,96	2,29±2,90	^b0,023*
	Medyan (Min-Maks)	2 (0-12)	1 (0-8)	
PR IRS Skoru Oranı (PRB IRS / PRA IRS)	Ort±Ss	0,60±0,33	0,31±0,28	^b0,001**
	Medyan (Min-Maks)	0,7 (0-1,3)	0,3 (0-1)	

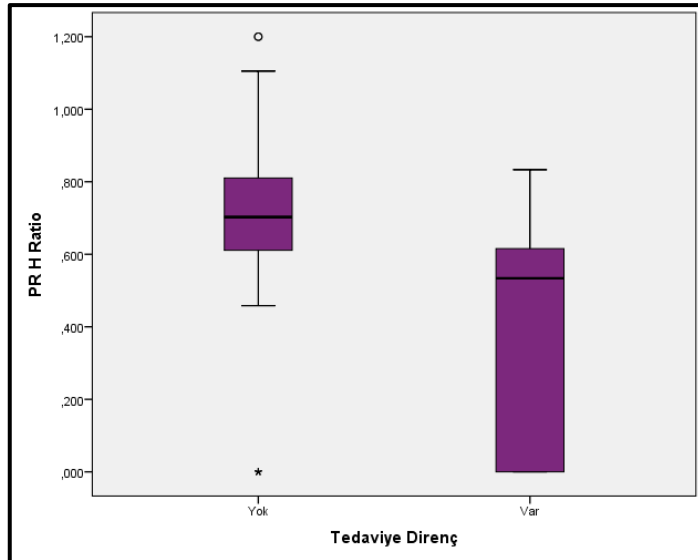
^aStudent-t Test ^bMann Whitney-U Test (*p<0,05 **p<0,01)

Tedaviye direnç gösteren olguların PRB H Skoru, tedaviye direnç göstermeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşük saptanmıştır (p=0,003; p<0,01) (tablo 2).



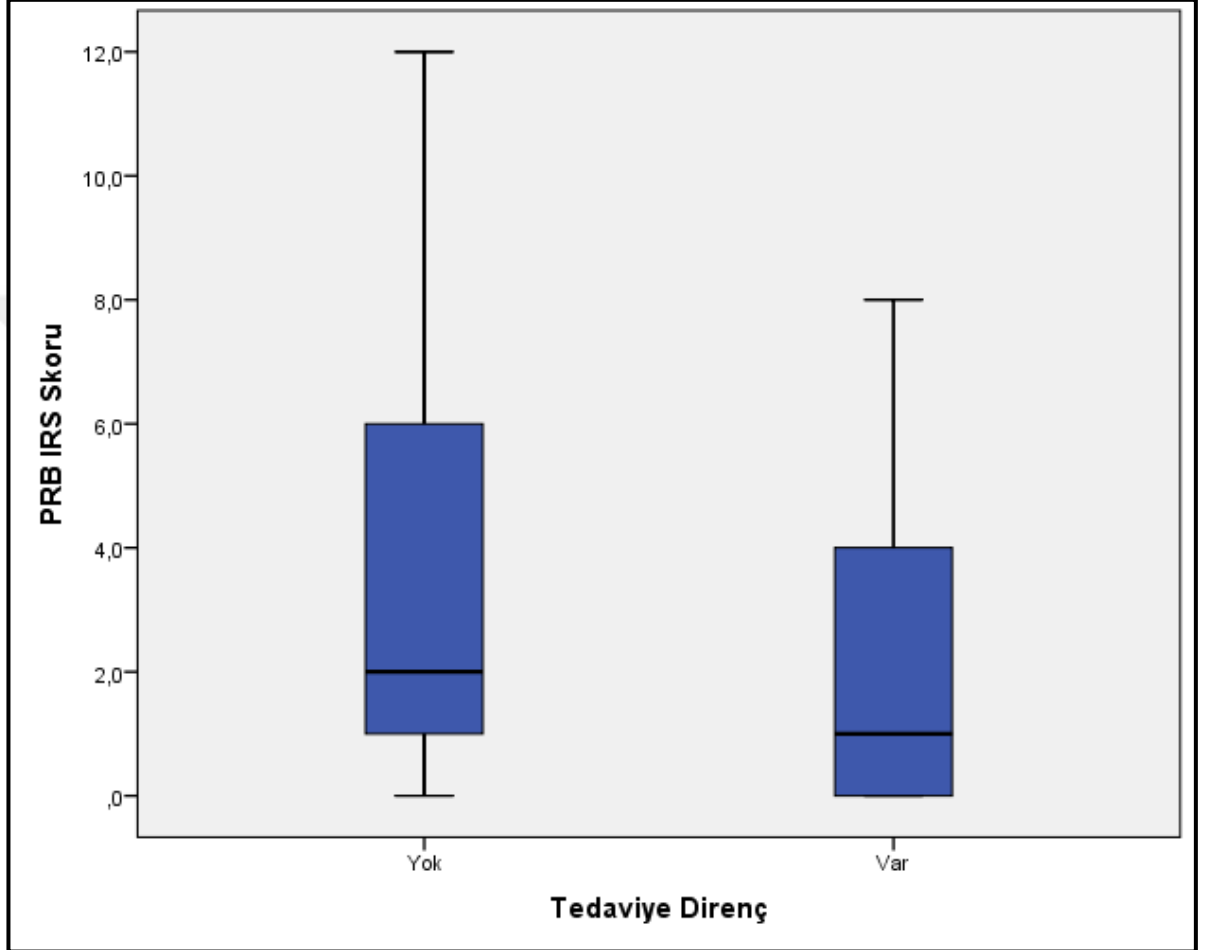
Şekil 5: Tedaviye direnç durumlarına göre PRB H skorunun dağılımları
(PRB H Skor: Progesteron Reseptör B H skoru)

Tedaviye direnç gösteren olguların PR H Oranı Skoru (PRB H Skoru/PRA H Skoru), tedaviye direnç gösterenlerden istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşük saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$) (Şekil 6).



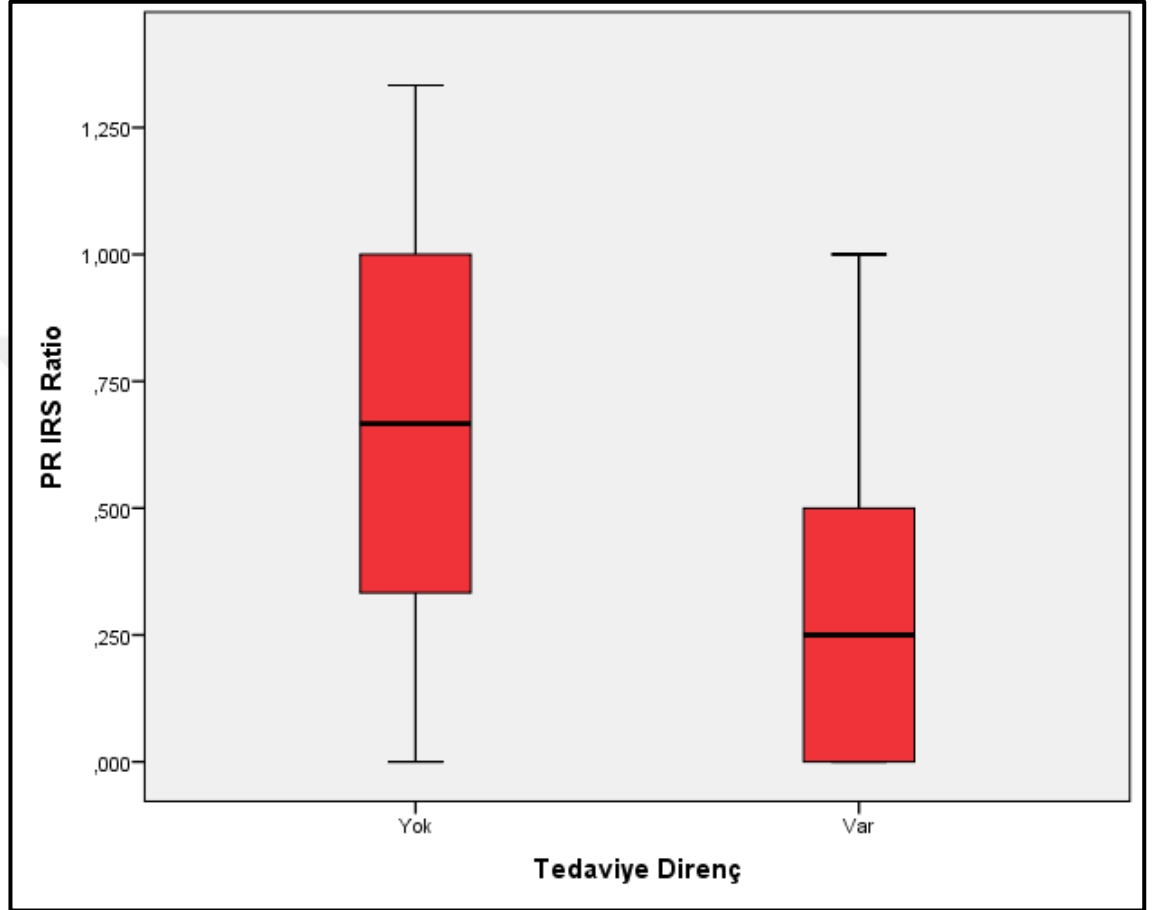
Şekil 6: Tedaviye direnç durumlarına göre PRB H oranı skorunun dağılımları
(PRB H Oranı: Progesteron Reseptör B H skoru/Progesteron Reseptör A H skoru)

Tedaviye direnç gösteren olguların PRB IRS Skoru, tedaviye direnç gösterenlerden istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşük saptanmıştır ($p=0,023$; $p<0,05$) (Şekil 7).



*Şekil 7: Tedaviye direnç durumlarına göre PRB IRS skorunun dağılımları
(PRB IRS Skoru: Progesteron Reseptör B Immunoreaktivite Skoru)*

Tedaviye direnç gösteren olguların PR IRS Oranı Skorları (PRB IRS/PRA IRS), tedaviye direnç gösterenlerden istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşük saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$) (Şekil 8).



Şekil 8: Tedaviye direnç durumlarına göre PR IRS oranı skorunun dağılımları
(PR IRS Oranı: Progesteron Reseptör B Immunoreaktivite Skoru/ Progesteron Reseptör A Immunoreaktivite Skoru)

Tedaviye direnç durumlarına göre olguların PRA H Skoru ve PRA IRS Skoru, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 3: Tedaviye Direnç Durumuna Göre Ölçüm Değerlerinin Karşılaştırılması
(BMI: Body Mass Index, AMH: Anti-Mullerian Hormone)

		Tedaviye Direnç		<i>p</i>
		Yok (n=54)	Var (n=24)	
Yaş	<i>Ort±Ss</i>	36,17±7,77	41,00±6,52	^a0,010*
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	37 (20-48)	42 (22-50)	
BMI	<i>Ort±Ss</i>	25,14±3,24	24,10±4,31	^a0,244
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	24,9 (19,1-35,5)	23,8 (16,3-36,1)	
Ca-125	<i>Ort±Ss</i>	108,29±122,46	74,09±60,85	^b0,342
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	71 (7,5-733)	56 (15-219)	
AMH	<i>Ort±Ss</i>	2,41±3,24	2,23±4,77	^b0,119
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	1,2 (0-17)	0,7 (0-14)	

^aStudent-t Test ^bMann Whitney-U Test **p*<0,05 ***p*<0,01

Tedaviye direnç gösteren olguların yaşları, tedaviye direnç göstermeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır (*p*=0,010; *p*<0,05) (Tablo 3).

Tedaviye direnç gösterme durumlarına göre olguların BMI değerleri, Ca125 ve AMH değerleri, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (*p*>0,05) (Tablo 3).

Olguların yaşları ile PRA H, PRB H, PR H Oranı, PRA IRS, PRB IRS, PR IRS Oranı skorları, istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermemektedir ($p>0,05$) (Tablo 4).

Tablo 4: Yaşlar ile Skorların İlişkisi (PRA H Skoru: Progesteron Reseptör A H skor, PRB H Skoru: Progesteron Reseptör B H skor, PR H Skor Oranı: PRB H Skoru/PRA H Skoru, PRA IRS Skoru: Progesteron Reseptör A İmmunoreaktivite Skoru, PRB IRS Skoru: Progesteron Reseptör B İmmunoreaktivite Skoru, PR IRS Skoru Oranı: PRB IRS Skoru/PRA IRS Skoru)

Yaş		
PRA H Skoru	r	0,093
	<i>p</i>	0,416
PRB H Skoru	r	-0,012
	<i>p</i>	0,919
PR H Skor Oranı (PRB H Skor/ PRA H Skor)	r	-0,153
	<i>p</i>	0,181
PRA IRS Skoru	$r^{\ddagger}$	0,185
	<i>p</i>	0,104
PRB IRS Skoru	$r^{\ddagger}$	0,111
	<i>p</i>	0,334
PR IRS Oranı Skoru (PRB IRS / PRA IRS)	$r^{\ddagger}$	-0,169
	<i>p</i>	0,146

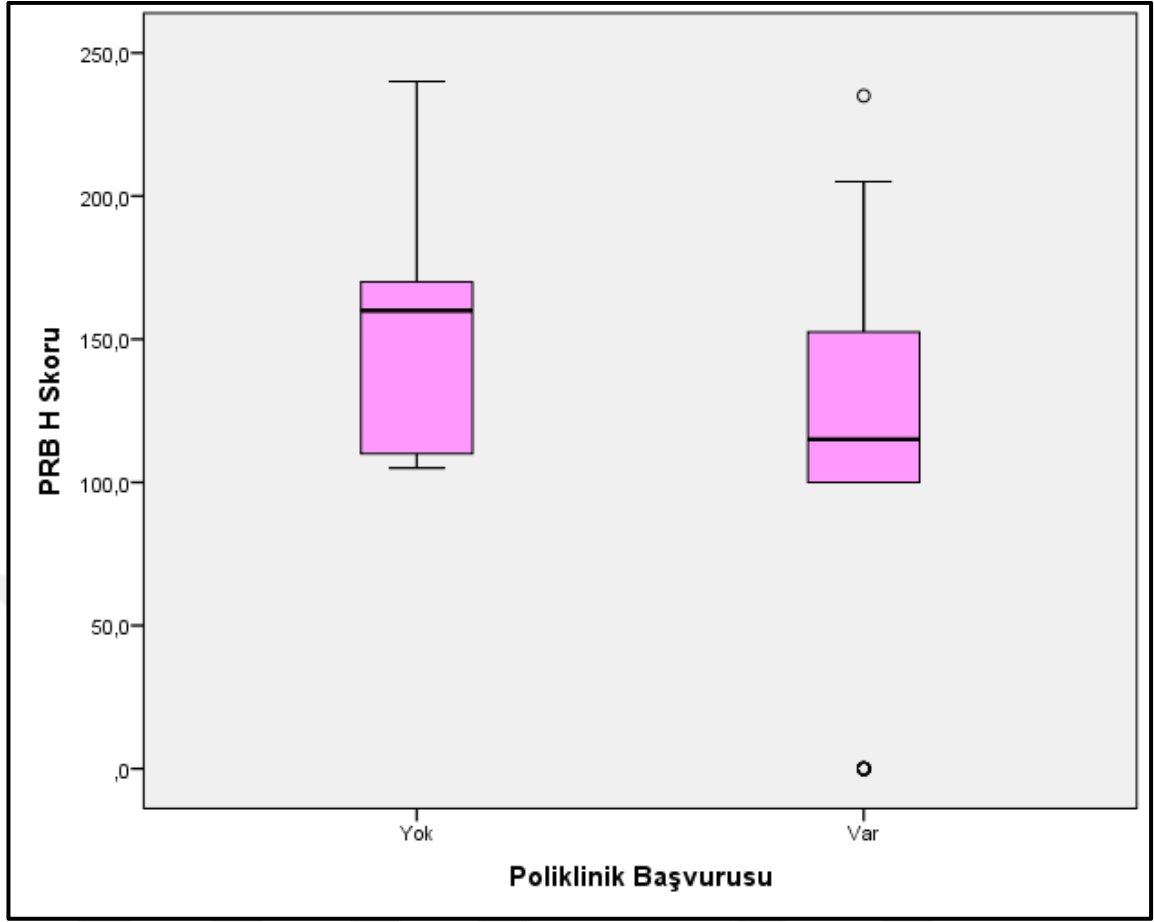
r: Pearson Correlation Test $r^{\ddagger}$:Spearman Correlation Test

Polikliniğe başvurmayanların PRB H skorları, polikliniğe başvuranlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır ($p=0,036$; $p<0,05$) (Tablo 5).

Tablo 5: Poliklinik Başvuru Durumuna Göre Skorların Karşılaştırılması (PRA H Skoru: Progesteron Reseptör A H skor, PRB H Skoru: Progesteron Reseptör B H skoru, PR H Skor Oranı: PRB H Skoru/PRA H Skoru, PRA IRS Skoru: Progesteron Reseptör A İmmunoreaktivite Skoru, PRB IRS Skoru: Progesteron Reseptör B İmmunoreaktivite Skoru, PR IRS Skoru Oranı: PRB IRS Skoru/PRA IRS Skoru)

			Poliklinik Başvurusu		p
			Yok (n=10)	Var (n=69)	
PRA H Skoru	Ort±Ss		206,50±34,16	194,04±54,82	^a0,488
	Medyan (Min-Maks)		215 (160-250)	190 (100-295)	
PRB H Skoru	Ort±Ss		155,50±44,38	116,47±55,15	^a0,036*
	Medyan (Min-Maks)		160 (105-240)	115 (0-235)	
PR H Skor Oranı (PRB H Skor/ PRA H Skor)	Ort±Ss		0,75±0,18	0,60±0,28	^a0,093
	Medyan (Min-Maks)		0,7 (0,5-1,1)	0,6 (0-1,2)	
PRA IRS Skoru	Ort±Ss		7,10±3,35	5,85±4,12	^b0,289
	Medyan (Min-Maks)		7 (2-12)	6 (0-12)	
PRB IRS Skoru	Ort±Ss		4,10±3,51	2,96±2,88	^b0,273
	Medyan (Min-Maks)		3 (1-12)	2 (0-8)	
PR IRS Oranı Skoru (PRB IRS / PRA IRS)	Ort±Ss		0,55±0,31	0,51±0,35	^b0,758
	Medyan (Min-Maks)		0,6 (0,2-1)	0,5 (0-1,3)	

^aStudent-t Test ^bMann Whitney-U Test * $p<0,05$



*Şekil 9: Tedaviye direnç durumlarına göre PRB H skoru dağılımları
(PRB H Skoru: Progesteron Reseptör B H skoru)*

İlk rutin kontrol dışında polikliniğe başvuru durumlarına göre (var/yok) olguların PRA H, PR H oranı, PRA IRS, PRB IRS, PR IRS Oranı skorları, istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilememiştir ($p>0,05$).

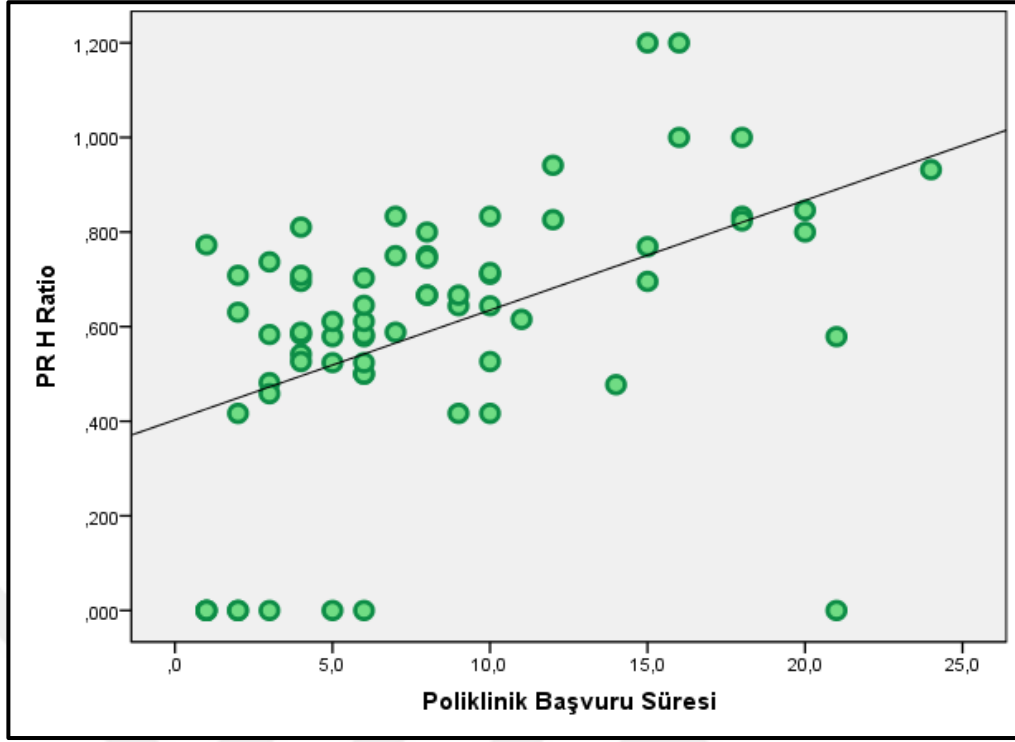
Tablo 6: Poliklinik Başvuru Süresi ile Skorların İlişkisi (PRA H Skoru: Progesteron Reseptör A H skor, PRB H Skoru: Progesteron Reseptör B H skor, PR H Skor Oranı: PRB H Skoru/PRA H Skoru, PRA IRS Skoru: Progesteron Reseptör A İmmunoreaktivite Skoru, PRB IRS Skoru: Progesteron Reseptör B İmmunoreaktivite Skoru, PR IRS Skoru Oranı: PRB IRS Skoru/PRA IRS Skoru)

Poliklinik Başvuru Süresi		
PRA H Skoru	$r_{\dagger}$	-0,206
	p	0,092
PRB H Skoru	$r_{\dagger}$	0,131
	p	0,288
PR H Skor Oranı	$r_{\dagger}$	0,532
	p	0,001**
PRA IRS Skoru	$r_{\dagger}$	-0,124
	p	0,313
PRB IRS Skoru	$r_{\dagger}$	0,070
	p	0,570
PR IRS Oranı Skoru	$r_{\dagger}$	0,432
	p	0,001**

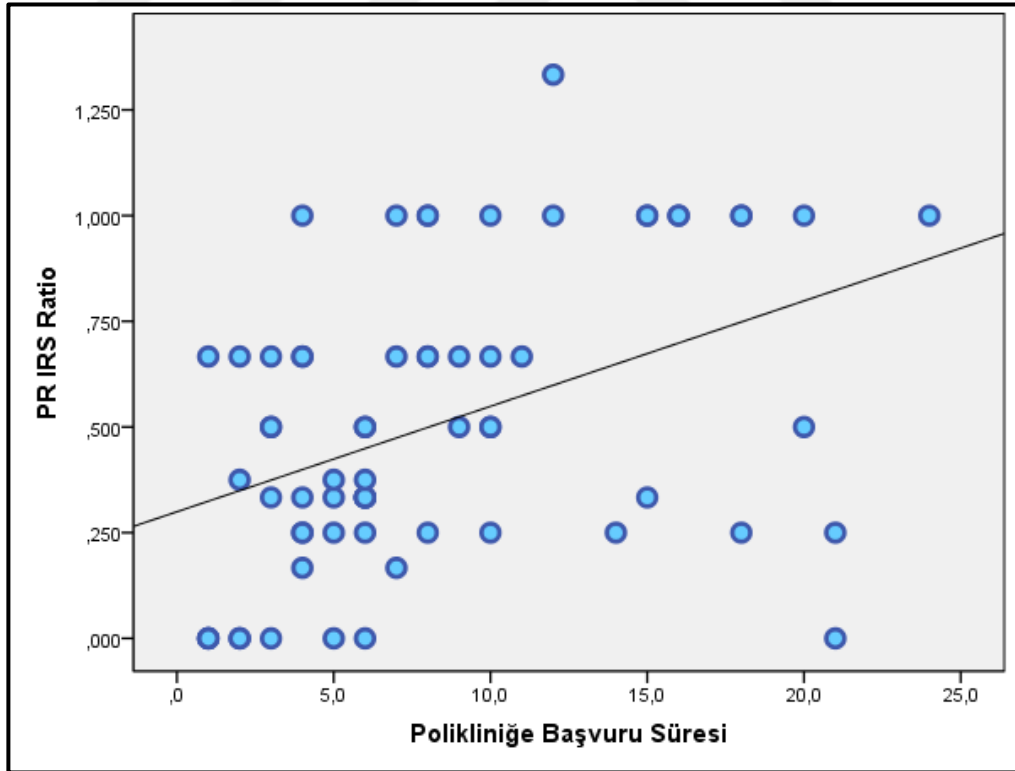
$r_{\dagger}$:Spearman Correlation Test ** $p<0,01$

Olguların poliklinik başvuru süreleri ile PR H Oranı skorları arasında pozitif yönlü (poliklinik başvuru süreleri attıkça, PR H Oranı skoru artan) istatistiksel olarak orta düzeyde ilişki saptanmıştır ($r=0,532$; $p=0,001$; $p<0,01$) (Tablo 6).

Olguların poliklinik başvuru süreleri ile PR IRS Oranı skorları arasında pozitif yönlü (poliklinik başvuru süreleri attıkça, PR IRS Oranı skoru artan) istatistiksel olarak orta düzeyde ilişki saptanmıştır ($r=0,432$; $p=0,001$; $p<0,01$) (Tablo 6).



Şekil 10: Polikliniğe başvuru süresi ile PRB H oranı skoru arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 11: Polikliniğe başvuru süresi ile PRB IRS oranı skoru arasındaki korelasyon grafiği
(PR IRS Skoru Oranı: PRB IRS Skoru/PRA IRS Skoru)

Poliklinik başvuruları süreleri ile olguların PRA H, PRB H, PRA IRS, PRB IRS skorları, istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermemektedir ($p>0,05$) (Tablo 6).

Tedaviye direnç durumlarına göre olguların 3 aydan uzun süren preoperatif ve postoperatif medikal tedavi durumları istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermemektedir ($p>0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7: Tedaviye Direnç Durumlarına Göre Preoperatif ve Postoperatif Medikal Tedavilerin Karşılaştırılması

		Tedaviye Direnç (Nüks Endometrioma ve/veya yeniden cerrahi öyküsü)		<i>p</i>
		Yok (n=54)	Var (n=24)	
Preop medikal tedavi >3 ay	Tedavi yok	41 (75,9)	19 (79,2)	<i>0,312</i>
	Kombine oral			
	kontraseptif	6 (11,1)	0 (0)	
	Progesteron	3 (5,6)	2 (8,3)	
	GnRH agonist	4 (7,4)	3 (12,5)	
Postop medikal tedavi >3 ay	Tedavi yok	27 (50,0)	10 (41,7)	<i>0,455</i>
	Kombine oral			
	kontraseptif	6 (11,1)	1 (4,2)	
	Progesteron	8 (14,8)	7 (29,2)	
	GnRH agonist	13 (24,1)	6 (25,0)	

Fisher Freeman Halton Test

Preoperatif medikal tedavi seçimlerine göre olguların PRA H, PRB H, PR H Oranı, PRA IRS, PRB IRS, PR IRS Oranı skorları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$) (Tablo 8). Postoperatif medikal tedavi seçimlerine göre olguların PRA H, PRB H, PR H Oranı, PRA IRS, PRB IRS, PR IRS Oranı skorları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$) (Tablo 9).

Tablo 8: Preop Medikal Tedavi Seçimlerine Göre Skorların Karşılaştırılması (PRA H Skoru: Progesteron Reseptör A H skor, PRB H Skoru: Progesteron Reseptör B H skoru, PR H Skor Oranı: PRB H Skoru/PRA H Skoru, PRA IRS Skoru: Progesteron Reseptör A İmmunoreaktivite Skoru, PRB IRS Skoru: Progesteron Reseptör B İmmunoreaktivite Skoru, PR IRS Skoru Oranı: PRB IRS Skoru/PRA IRS Skoru)

		Preop Medikal Tedavi				p
		Tedavi yok	Kombine Oral Kontraseptif	Progesteron	GnRH agonist	
PRA H Skoru	<i>Ort±Ss</i>	200,42±50,78	197,50±55,66	158,00±56,19	180,00±61,64	^d 0,302
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	210 (100-295)	215 (100-240)	155 (100-235)	170 (100-280)	
PRB H Skoru	<i>Ort±Ss</i>	121,42±51,77	140,00±26,08	110,00±113,14	114,29±56,23	^d 0,805
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	115 (0-235)	135 (110-180)	100 (0-240)	140 (0-160)	
PR H Oranı	<i>Ort±Ss</i>	0,60±0,25	0,76±0,24	0,63±0,57	0,62±0,32	^d 0,640
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	0,6 (0-1,2)	0,7 (0,5-1,2)	1 (0-1,1)	0,7 (0-0,9)	
PRA IRS Skoru	<i>Ort±Ss</i>	6,17±4,02	6,50±4,72	4,80±4,55	5,14±3,85	^e 0,798
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	7 (0-12)	6 (1-12)	4 (1-12)	4 (1-12)	
PRB IRS Skoru	<i>Ort±Ss</i>	3,10±2,81	3,50±3,51	3,40±5,08	2,57±2,70	^e 0,918
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	2 (0-8)	1,5 (1-8)	1 (0-12)	2 (0-8)	
PR IRS Oranı	<i>Ort±Ss</i>	0,51±0,33	0,56±0,29	0,53±0,51	0,48±0,43	^e 0,936
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	0,5 (0-1)	0,6 (0,2-1)	0,7 (0-1)	0,3 (0-1,3)	

^dOne-Way ANOVA Test

^eKruskal Wallis Test

Tablo 9: Postoperatif Medikal Tedavi Seçimlerine Göre Skorların Karşılaştırılması (PRA H Skoru: Progesteron Reseptör A H skor, PRB H Skoru: Progesteron Reseptör B H skoru, PR H Skor Oranı: PRB H Skoru/PRA H Skoru, PRA IRS Skoru: Progesteron Reseptör A İmmunoreaktivite Skoru, PRB IRS Skoru: Progesteron Reseptör B İmmunoreaktivite Skoru, PR IRS Skoru Oranı: PRB IRS Skoru/PRA IRS Skoru)

		Postop Medikal Tedavi				p
		Tedavi yok	Kombine Oral Kontraseptif	Progesteron	GnRH agonist	
PRA H Skoru	<i>Ort±Ss</i> <i>Medyan (Min-Maks)</i>	198,38±50,62 210 (100-295)	177,14±59,64 190 (100-240)	209,33±56,97 220 (100-295)	186,32±51,12 190 (100-280)	^d 0,469
PRB H Skoru	<i>Ort±Ss</i> <i>Medyan (Min-Maks)</i>	121,49±58,03 130 (0-240)	127,86±25,47 120 (100-165)	131,67±67,21 140 (0-235)	111,05±48,61 105 (0-205)	^d 0,741
PR H Skor Oranı	<i>Ort±Ss</i> <i>Medyan (Min-Maks)</i>	0,59±0,27 0,6 (0-1,2)	0,77±0,22 0,8 (0,5-1,2)	0,61±0,31 0,7 (0-1,1)	0,61±0,27 0,6 (0-1)	^d 0,466
PRA IRS Skoru	<i>Ort±Ss</i> <i>Medyan (Min-Maks)</i>	6,62±3,89 6 (1-12)	5,14±4,10 6 (1-12)	6,47±4,56 8 (0-12)	4,79±3,84 4 (0-12)	^e 0,346
PRB IRS Skoru	<i>Ort±Ss</i> <i>Medyan (Min-Maks)</i>	3,27±3,11 2 (0-12)	3,29±3,25 2 (1-8)	3,67±3,24 4 (0-8)	2,26±2,35 1 (0-8)	^e 0,684
PR IRS Skor Oranı	<i>Ort±Ss</i> <i>Medyan (Min-Maks)</i>	0,46±0,32 0,4 (0-1)	0,74±0,36 1 (0,2-1)	0,54±0,33 0,7 (0-1)	0,53±0,39 0,4 (0-1,3)	^e 0,324

^dOne-Way ANOVA Test

^eKruskal Wallis Test

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Retrospektif kohort çalışmamızda histolojik olarak arşivlenmiş materyaller üzerinden PRA ve PRB seviyeleri H skoru ve IRS skorlarını elde etmek amacıyla spesifik olarak ölçülmüş olup; skorlar ve elde edilen oranlar hastalığın klinik yönetimi ve tedavisine ilişkin prosedürlerle karşılaştırılmıştır. Brichant ve ark. derin infiltran endometriozis hastalarında benzer şekilde tasarlanmış çalışmasında kıyas kriterleri olarak PR ve ER için H skor ve IRS skor düzeylerini incelemiş olup; medikal tedavi tipleriyle olan ilişkilerini karşılaştırmıştır (55).

Endometriozis, özellikle periton ve overler üzerinde etkili iyi huylu, heterojen, östrojen bağımlı ve progesteron dirençli özellikleriyle tanımlanan bir hastalıktır (56). Genel olarak artmış östrojen aktivitesi ve progesteron direnci, bu hastalığın ana hormonal substratıdır; inflamatuvar yanıtla bağlı ağrı, ovulasyon düzensizliği ve infertilite gibi semptomlarla ilişkilidir. Östrojen, siklusun proliferatif fazı sırasında endometriyal kalınlık oluşturmak için epitel proliferasyonunu indükler, ardından progesteron, östrojen kaynaklı proliferasyonu inhibe eder ve stromal hücrelerin sekresyon fazı sırasında desidualizasyona başlamasına izin verir (57). Buna bağlı olarak epitelyal-stromal P4 ve E2 sinyali dengesi kaybolduğunda, P4 direnci ve E2 baskınlığı ortaya çıkma eğilimi gösterir ve potansiyel olarak endometriozis benzeri hastalıklara yol açar (40). Subgruplara değinecek olursak PR-A, uterus PGR fonksiyonunun birincil itici gücüdür ve fertilite için yeterlidir, PR-B ise gestasyon sırasında meme bezi gelişimi ve morfogenez için kritik öneme sahiptir. PR-B ayrıca PR-A tarafından baskılanmadığında uterus epitelyal proliferasyonunu da destekler (58).

Endometrioziste PRA'nın PRB'ye üstünlüğü, gen transkripsiyonunu başlatan ve PRB'yi oluşturan promotör bölgesinde PGR'nin hipermetilasyonu ile açıklanırken, PRA transkripsiyonu ile ilişkili promotör bölgesi metillenmemiş halde kalır. Endometrioziste PRB promotör metilasyonundan sorumlu mekanizma muhtemelen proinflamatuvar sitokinlerin artan salınımı ile oluşan kronik inflamatuvar ortamdır (59). Öte yandan, PR-B ekspresyonu ovulasyondan hemen önce pik yapar ve sonrasında

azalır. Preovulatuvar dönemde PR-B'deki bu yükselme, PR-B'nin sekretuar faz sırasında endometrial değişikliklerde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (60).

Progesteron direnci kavramını destekleyen ilk yayınlanmış kanıt, Attia'nın endometriozis lezyonlarında reseptör PR-B mRNA ve protein seviyelerinin önemli ölçüde azaldığını, oysa PR-A izoformlarının genellikle korunduğunu göstermesidir (61). Çalışmamızda endometriotik dokulardan PRB/PRA oranları kıyaslandığında sonuçlar literatürle örtüşmektedir.

Çalışmalarda ektopik implantlarda progesteron direnci saptanış ve bu özelliği ile endometriozis ovaryan ve tubal disfonksiyonlarla bağlantılı bulunmuştur (62). Burney ve ark. endometriozis hastalarının endometriotik stromal hücrelerinde ve ötopik endometriumlarında yüksek PR-A ve neredeyse saptanamayacak düzeylerde PR-B protein seviyeleri gözlemiştir; ayrıca, progesterona yanıt veren genlerin düşük ekspresyon gösterdiğini yayınlamıştır (2). Zhou ve ark. daha yüksek PR-A/PR-B oranını PGR'nin anormal ekspresyonuna bağlamıştır. Ek olarak, PRG ötopik endometriumdaki progesteron sinyali kaybını ve progesteron yanıtının bozulmasının nedeni olarak göstermiştir (63). Ancak Cheng ve ark. PRG polimorfizminin progesteron direncinden sorumlu tek unsur olmadığını düşünmüştür (64). Çalışmamızda hastaların yaşı ve tedavi direnci kıyaslandığında, yaşı görece yüksek olan hastalarda nüks ve reoperasyon oranları anlamlı seviyede fazla saptanmıştır. Ancak yaş ile reseptör seviyeleri ve oranları açısından bir bağlantı kurulamamıştır. Bu bilgilerden yola çıkarak görece yaşı yüksek popülasyonda hastalık nüks oranının yüksek olması, reseptör seviyelerinden farklı olarak yaş faktörünün getirdiği diğer sonuçlar nedenli olabilir.

Çalışmamızda tedavi direnç göstergesi olarak poliklinik başvurularında saptanan nüks endometrioma (>2 cm) (54) ve endometriozis nedenli ikincil cerrahi öyküsü seçilmiştir. Bulgular neticesinde tedaviye direnç koşullarını karşılayan kriterlere sahip popülasyonda PRB H skoru, PRB IRS skoru, PR H Skor Oranı (PRB H Skoru/PRA H skoru), PR IRS Skor Oranı (PRB IRS Skoru/PRA IRS Skoru) diğer popülasyona göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (Tablo 2). Özetle, progesteron reseptör düzeylerinin hastalığın postoperatif nüksü konusunda önemli ölçüde rol aldığı

sonucuna varılabilir. Literatürdeki endometriozis seyri/klinik yönetimine ilişkin diğer çalışmalar araştırıldığında bu yönüyle çalışmamız benzersiz olarak görülmektedir.

Ayrıca geçmişte yapılan araştırmalar incelendiğinde endometriozis hastalarının poliklinik başvurusu durumlarının (var/yok, var ise ilk başvuru süresi) progesteron reseptör seviyeleriyle kıyaslandığı bir araştırma görülmemiştir. Çalışmamızda bilateral endometriozis nedeni ile opere olan hastaların ilk cerrahi rutin kontrolü dışında endometriozis semptomlarıyla hastanemizin endometriozis polikliniğine postoperatif başvurularının olup olmadığı; başvurusu var ise operasyon sonrası kaçınıcı ayda olduğu bilgisi edinilmiştir. Yapılan analizde poliklinik başvurusu olmayan hastalarda PRB H skor düzeyi anlamlı seviyede yüksek bulunmuştur. Ayrıca PR H skor oranı (PRB H Skor/PRA H skor) ve PR IRS skor oranı (PRB IRS Skor/PRA IRS Skor) poliklinik başvurusu olan hastalarda ilk başvuru süresiyle ters orantılı bulunmuştur. Ancak PRB ve PRA seviyeleri başvuru süresi ile kıyaslandığında anlamlı değişkenler olarak görülmemiştir. Bu sonuçlardan yola çıkılarak, spesifik olarak reseptör seviyelerinden çok PRB/PRA oranları (H Skoru ve IRS skoru baz alındığında) yüksek olan hastalarda endometriozise bağlı semptomların daha az görüldüğü yorumu yapılabilir.

Attia ve ekibinin 2000 yılında yayınlanmış olan konuya ışık tutan öncü çalışmasında endometriozis ile ilişkili semptomlar nedeniyle opere olan ve operasyon öncesi medikal tedavi almamış 18 hastada Western Blot yöntemiyle reseptör düzeyleri incelenmiştir (61). Endometriotik numunelerde PRA izoformu çok düşük düzeyde izlenmiş olup; PRB izoformuna rastlanmamıştır. Çalışmamızda reseptör spesifik kitlerin kullanılması, iki patolog tarafından incelenip doğrulanmış H ve IRS skoru hesaplamaları endometriotik lezyonlarda da PRB seviyelerinin derecelendirilmesi hususunda fayda sağlamıştır. Ayrıca oranlar karşılaştırıldığında endometriotik dokulardaki PRA hakimiyeti literatür bilgisiyle uyumlu görülmüştür.

Brichant ve ark. 41 hastada medikal tedavi ve östrojen/progesteron reseptör seviyelerinin kıyaslandığı bir çalışma yayınlamıştır (55). Bu çalışmada medikal tedavi rejimleri 4 ana grupta incelenmiş olup, 18 hasta operasyon öncesi medikal tedavi almamış, 23 hasta ise endometriozis yönetiminde uygulanan ilaçlar (KOK, progestinler ve GnRH agonistleri) kullanmıştır. Her iki reseptör için IRS skora sistemi kullanılarak medikal tedavi alan/almayan hastalarda immunohistokimyasal

olarak değerlendirilmiştir. Spesifik olarak PR ile boyanmış lezyonlar için IRS skorları tedavi edilen hastalarda tedavi edilmeyenlere kıyasla sistematik olarak daha düşük saptanmıştır. Yaptığımız araştırmada ise preoperatif ve portoperatif uygulanmış tedavi rejimleri (yok/var) progesteron reseptörü skorlarıyla kıyaslandığında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Bunun nedeni, çalışmamızda medikal tedavi tiplerinin spesifik olarak reseptör skorlarıyla kıyaslanmaması olabilir.

Progestinler, 60 yılı aşkın bir süredir endometriozis tedavisinde büyük başarı oranlarıyla kullanılmaktadır, ancak yine de bazı hastalar bu tedaviye beklendiği gibi yanıt vermemektedir. Patel ve ark. dienogest gibi sentetik progestinlerin reseptörler üzerindeki etkisini incelemiş olup; sentetik progestinlerin progesteron reseptör salınımını arttırdığını ve reseptör direncinin gelişmesinde etkili olan proinflatuar sitokinlerin seviyesini azalttığını göstermiştir (58). Benzer olarak, Hayashi ve ark. 2012 yılında 60 hasta dahil edilerek yaptığı çalışmasında, VAS skorları da gözetilerek; dienogest tedavisinin PRB/PRA oranının arttığı gösterilmiştir (65). Flores ve ark. progestin türevi kullananlarda tedaviye direncin direkt olarak reseptör seviyeleriyle bağlantılı olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda, semptom nedeni poliklinik başvuru durumlarını ele alamıza rağmen sentetik progestinlerin selektif olarak kıyaslanmaması bu konuda sonuçlarımızın yetersiz kalmasının nedenlerinden olabilir.

Çalışmamızın limitasyonlarından biri de farklı subgrup incelemelerinin immünohistokimyasal analize dahil edilmemiş olmasıdır. Literatür incelendiğinde PRA ve PRB'den farklı olarak PRC adlı subgrubu incelemeye alan çalışmalara rastlanmıştır. Bükülmez ve ark. PRC'nin ERB üzerinden hastalık seyrinin kötü gidişatına neden olabileceğini göstermiştir (66). Gelecekte farklı tip progesteron reseptörleri ile hastalığın klinik seyri arasında yapılacak incelemeler reseptör düzeyinde tedavi rejimleri ile ilgili yeni bilgiler edinmemizi sağlayabilir.

Terapötik başarı ve başarısızlığın mekanizmalarını anlamak, klinik kararları yönlendirmek ve bu alanda gelecekteki araştırmaları bilgilendirmek için esastır. Endometriozisin medikal tedavisi için yeni moleküllerin geliştirilmesi, direnç mekanizmalarının üstesinden gelmek için stratejiler ve yeni hedefler hedeflemelidir. Ullpristal, Vilapristan gibi yeni nesil ilaçlar progesteron reseptörü selektivitesiyle gündeme gelmiştir. Ancak progesteron reseptörü subgruplarına yönelik etkiler gösterebilen yeni preparatlar geliştirilip medikal tedavi rejimine yeni bir bakış açısı

kazandırabilir. Gelecekteki alışmalar, PR heterojenliğinin varlığının progestin tedavisinden sonra daha fazla PR dirençli hastalığa neden olup olmayacağını belirlememize izin verecektir. Eğer yleyse, PR heterojenliği olan hastalar, uzun vadeli progestin bazlı rejimler dışındaki tedavi seçeneklerinden yararlanabilir.

Özetle, alışmamızda reseptör direnci postoperatif klinik seyirle birlikte incelemeye alındığından eşsiz olarak kabul edilebilir. Ayrıca bilateral endometriomasi olan hastalarda reseptör düzeyinde incelemenin yapılıp, tedavi direnci ile karşılaştırıldığı ilk çalışmadır. Çalışmamızın bir diğer ayrıcalığı kullanılan immünohistokimyasal skrlama yöntemleri geniş spektrumda tutulmuş olup; bu yöntemlerdeki bulgu farklılıklarının da ortaya konulabilmiş olmasıdır. Halen tedavide kullanılan medikal tedavi rejimlerinin spesifik olarak klinik seyir ile bağlantısının araştırılması, reseptör subtiplerine yönelik yeni ilaçların geliştirilmesi, hastalık nüksü ve tedavi direncinin farklı klinik kriterlerle ele alındığı yeni çalışmalar yürütülmesi, hastalığın patofizyolojisine ilişkin reseptör düzeyinde yeni bilgilerin eklenmesi endometriozis tedavisi ve klinik yönetiminde yeni ufuklar açabilir.

KAYNAKÇA

1. Yilmaz BD, Bulun SE. Endometriosis and nuclear receptors. *Hum Reprod Update*. 2019;25(4):473–85.
2. Burney RO, Talbi S, Hamilton AE, Vo KC, Nyegaard M, Nezhat CR, et al. Gene expression analysis of endometrium reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women with endometriosis. *Endocrinology*. 2007;148:3814–26.
3. Kunz, G., Beil, D., Huppert, P., Noe, M., Kissler, S., Leyendecker, G., 2005. Adenomyosis in endometriosis – prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging. *Human Reproduction* 20, 2309–2316.
4. Vercellini P, Aimi G, De Giorgi O, Maddalena S, Carinelli S, Crosignani PG. Is cystic ovarian endometriosis an asymmetric disease? *Br J Obstet Gynaecol*. 1998 Sep;105(9):1018-21.
5. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, Hummelshoj L, Prentice A, Saridogan et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20:2698–2704.
6. Eskenazi B and Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24:235–258.
7. Waller KG, Shaw RW. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the treatment of endometriosis: long-term follow-up. *Fertil Steril* 1993; 59: 511–5.
8. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d'Hooghe T, de Cicco Nardone F, de Cicco Nardone C, Jenkinson C, Kennedy SH, Zondervan KT and World Endometriosis Research Foundation Global Study of Women's Health consortium. Impact of endometriosis on quality of life.
9. Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, Hummelshoj L, Bokor A, Brandes I, Brodsky V, Canis M, Colombo GL, DeLeire T et al. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. *Hum Reprod* 2012; 27.
10. American College of Obstetricians and Gynecologists. Endometriosis in adolescents. ACOG Committee Opinion No. 310. *Obstet Gynecol*. 2005;105:921–927.
11. Buck Louis GM, Hediger ML, Peterson CM, Croughan M, Sundaram R, Stanford J, et al. Incidence of endometriosis by study population and diagnostic method: the ENDO study. *Fertil Steril* 2011;96:360e5.
12. Houston DE, Noller KL, Melton 3rd LJ, Selwyn BJ, Hardy RJ. Incidence of pelvic endometriosis in Rochester, Minnesota, 1970-1979. *Am J Epidemiol* 1987;125:959e69.
13. Leibson CL, Good AE, Hass SL, Ransom J, Yawn BP, O'Fallon WM, et al. Incidence and characterization of diagnosed endometriosis in a geographically defined population. *Fertil Steril* 2004;82:314e21.
14. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Marshall LM, Hunter DJ. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *Am J Epidemiol* 2004;160:784e96.
15. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet* 2004;364:1789-99.

16. Garry R. The endometriosis syndromes: a clinical classification in the presence of aetiological confusion and therapeutic anarchy. *Hum Reprod* 2004;19:760-8.
17. Guzick DS, Silliman NP, Adamson GD, et al. Prediction of pregnancy in infertile women based on the American Society for Reproductive Medicine's revised classification of endometriosis. *Fertil Steril* 1997;67:822-9.
18. Lucidi RS, Witz CA, Chrisco M, Binkley PA, Shain SA, Schenken RS. 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*.
19. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927;14:422-69.
20. D'Hooghe TM, Debrock S. Endometriosis, retrograde menstruation and peritoneal inflammation in women and in baboons. *Hum Reprod Update* 2002;8:84-8.
21. Ferguson BR, Bennington JL, Haber SL. 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;33:617-25.
22. Sasson IE, Taylor HS. Stem cells and the pathogenesis of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1127:106-15.
23. Noble LS, Simpson ER, Johns A, Bulun SE. Aromatase expression in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:174-9.
24. Kao LC, Germeyer A, Tulac S, et al. Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility. *Endocrinology* 2003; 144:2870-81.
25. Hornung D, Ryan IP, Chao VA, Vigne JL, Schriock ED, Taylor RN. Immunolocalization and regulation of the chemokine RANTES in human endometrial and endometriosis tissues and cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1621-8. .
26. Sharpe-Timms KL, Cox KE. Paracrine regulation of matrix metalloproteinase expression in endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002;955:147-56.
27. Hayes EC, Rock JA. COX-2 inhibitors and their role in gynecology. *Obstet Gynecol Surv* 2002;57:768-80.
28. Xue Q, Lin Z, Yin P, et al. Transcriptional activation of steroidogenic factor-1 by hypomethylation of the 5' CpG island in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3261-7.
29. Utsunomiya H, Cheng YH, Lin Z, et al. Upstream stimulatory factor-2 regulates steroidogenic factor-1 expression in endometriosis. *Mol Endocrinol* 2008;22:904-14.
30. Schattman G.L., Grifo J.A., Birnbaum S., Laparoscopic resection of a noncommunicating rudimentary uterine horn. A case report. *The Journal of reproductive medicine* 40, 219-220, 1995.
31. Bischoff FZ, Simpson JL. Heritability and molecular genetic studies of endometriosis. *Hum Reprod Update* 6:37,2000.

32. Rier SE, Martin DC, Bowman RE, Dmowski WP, Becker JL. Endometriosis in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) following chronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fundam Appl Toxicol* 21:433,1993. .
33. Mayani A, Barel S, Soback S, Almagor M. Dioxin concentrations in women with endometriosis. *Hum Reprod* 12:373,1997. .
34. Fernando S, Soh PQ, Cooper M, et al. Reliability of visual diagnosis of endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2013;20:783-789.
35. Adamson GD: Endometriosis classification: an update. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2011; 23(4): 213–20. .
36. Abrao M, Miller C: Six Good Reasons for a NEW Endometriosis Classification, NewsScope. AAGL Advancing Minimally Invasive Gynecology Worldwide. 2012 ve 26(3).
37. Sinaii N, Plumb K, Cotton L, Lambert A, Kennedy S, Zondervan K, Stratton P. Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease. *Fertil Steril*. 2008;89(3):538–45. .
38. Cousins FL, O DF, Gargett CE: Endometrial stem/progenitor cells and their role in the pathogenesis of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018; 50: 27–38.
39. Singh SS, Taylor H, Giudice L, et al.: O-GYN-MD-126 Primary Efficacy and Safety Results from Two Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Studies Of Elagolix, an Oral Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist, in Women With Endometriosis-Associated Pa.
40. Patel BG, Lenk EE, Lebovic DI, et al.: Pathogenesis of endometriosis: Interaction between Endocrine and inflammatory pathways. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018; 50: 50–60. .
41. Mafra F, Mazzotti D, Pellegrino R, et al.: Copy number variation analysis reveals additional variants contributing to endometriosis development. *J Assist Reprod Genet*. 2017; 34(1): 117–24. .
42. Guerriero S, Condous G, van den Bosch T, 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.
43. Moore J, Copley S, Morris J, et al.: A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002; 20(6): 630–4. .
44. Exacoustos C, de Felice G, Pizzo A, et al.: Isolated Ovarian Endometrioma: A History Between Myth and Reality. *J Minim Invasive Gynecol*. 2018; 25(5): 884–91. .
45. Kinkel K, Chapron C, Balleyguier C, et al.: Magnetic resonance imaging characteristics of deep endometriosis. *Hum Reprod*. 1999; 14(4): 1080–6.
46. Bedaiwy M, Allaire C, Yong P, et al.: Medical Management of Endometriosis in Patients with Chronic Pelvic Pain. *Semin Reprod Med*. 2017; 35(1): 38–53. .
47. Jenkins TR, Liu CY, White J. Does response to hormonal therapy predict presence or absence of endometriosis? *J Minim Invasive Gynecol* 2008;15:82–6. .
48. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, et al.: ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2014; 29(3): 400–12. .

49. Johnson NP, Hummelshoj L; World Endometriosis Society Montpellier Consortium: Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod.* 2013; 28(6): 1552–68. .
50. Chauffour C, Pouly JL, Brugnon F, et al.: Effect of endometriosis on IVF outcomes in cases of single embryo transfer for first IVF attempt in patients under 35. *JE.* 2016; 8: 13–8. .
51. Chauffour C, Pouly JL, Brugnon F, et al.: Effect of endometriosis on IVF outcomes in cases of single embryo transfer for first IVF attempt in patients under 35. *JE.* 2016; 8: 13–8. .
52. Jayot A, Nyangoh Timoh K, Bendifallah S, et al.: Comparison of Laparoscopic Discoid Resection and Segmental Resection for Colorectal Endometriosis Using a Propensity Score Matching Analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018; 25(3): 440–6. .
53. Ianieri MM, Mautone D, Ceccaroni M: Recurrence in Deep Infiltrating Endometriosis: A Systematic Review of the Literature. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018; 25(5): 786–93. .
54. Jenkins S, Olive DL, Haney AF. Endometriosis: pathogenetic implications of the anatomic distribution. *Obstet Gynecol.* 1986 Mar;67(3):335-8. .
55. Brichant G, Nervo P, Albert A, Munaut C, Foidart JM, Nisolle M. Heterogeneity of estrogen receptor α and progesterone receptor distribution in lesions of deep infiltrating endometriosis of untreated women or during exposure to various hormonal treatme.
56. Bulun, S.E.; Yilmaz, B.D.; Sison, C.; Miyazaki, K.; Bernardi, L.; Liu, S.; Kohlmeier, A.; Yin, P.; Milad, M.; Wei, J. Endometriosis. *Endocr. Rev.* 2019.
57. Al-Sabbagh, M.; Lam, E.W.; Brosens, J.J. Mechanisms of endometrial progesterone resistance. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2012, 358, 208–215.
58. Patel, B.; Elguero, S.; Thakore, S.; Dahoud, W.; Bedaiwy, M.; Mesiano, S. Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology. *Hum. Reprod. Update* 2015, 21, 155–173.
59. Patel, B.; Elguero, S.; Thakore, S.; Dahoud, W.; Bedaiwy, M.; Mesiano, S. Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology. *Hum. Reprod. Update* 2015, 21, 155–173.
60. Mangal RK, Wiehle RD, Poindexter III AN, Weigel NL. 1997 Differential expression of uterine progesterone receptor forms A and B during the menstrual cycle. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 63:195–202.
61. Attia GR, Zeitoun K, Edwards D, Johns A, Carr BR, Bulun SE. Progesterone receptor isoform A but not B is expressed in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2897–902.
62. Bulun SE, Cheng YH, Yin P, et al. Progesterone resistance in endometriosis: link to failure to metabolize estradiol. *Mol Cell Endocrinol* 2006;248:94-103.
63. Zhou M, Fu J, Xiao L, Yang S, Song Y, Zhang X, et al. miR-196a overexpression activates the MEK/ERK signal and represses the progesterone receptor and decidualization in eutopic endometrium from women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2016;31(11):2598.
64. Cheng YH, Imir A, Fenkci V, Yilmaz MB, Bulun SE. Stromal cells of endometriosis fail to produce paracrine factors that induce epithelial 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase.
65. Hayashi et al. *Journal of Ovarian Research* 2012, 5:31.

66. Bukulmez, O., Hardy, D. B., Carr, B. R., Word, R. A. & Mendelson, C. R. Inflammatory status influences aromatase and steroid receptor expression in endometriosis. *Endocrinology* 149, 1190–1204 (2008).



