



**T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SERUM CA 125, CA 19-9, TOTAL SİALİK ASİT VE
SERBEST SİALİK ASİT SEVİYELERİNİN
ENDOMETRİOZİS TANISINDAKİ YERİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Günay CAN
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Özcan BALAT**

KASIM – 2010

**T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SERUM CA 125, CA 19-9, TOTAL SİALİK ASİT VE
SERBEST SİALİK ASİT SEVİYELERİNİN
ENDOMETRİOZİS TANISINDAKİ YERİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Günay CAN
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Özcan BALAT**

I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, bu mesleğin inceliklerini öğrendiğim ve tez çalışmamın gerçekleşmesinde büyük katkıları olan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Özcan Balat'a,

Eğitimim süresince bana sabır ve özveriyle her türlü desteği veren, yetişmemde çok büyük emekleri olan değerli hocam Sayın Prof. Dr. İrfan Kutlar'a,

Ayrıca uzmanlık eğitimim süresince beraber çalışma şansı bulduğum ve benden destek, birikim ve hoşgörülerini esirgemeyen hocalarım Sayın Yrd. Doç. Dr. Mete Gürol Uğur, Sayın Yrd. Doç. Dr. Ebru Dikensoy, Sayın Yrd. Doç. Dr. Bahar Cebesoy, Sayın Yrd. Doç. Dr. Ebru Öztürk'e,

Bu 5 yıllık süreçte birlikte çalıştığım, hayatımda bugün ve gelecekte her zaman önemli yerleri olacak abilerim ve değerli asistan arkadaşlarıma,

Tez yazımı sırasında bana büyük yardımları dokunan Sayın Yrd. Doç. Dr. Mete Gürol Uğur'a,

Her zaman bana destek olan ve hep yanımda olacaklarını bildiğim, emeklerini asla ödeyemeyeceğim eşim Aslı Can ve aileme sonsuz teşekkürler...

Dr. Günay Can

Gaziantep, 2010

II. İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
KISALTMALAR	VI
TABLO LİSTESİ	VII
ŞEKİL LİSTESİ	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Endometriozis	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Epidemiyoloji	2
2.1.3. Patogenez	2
2.1.3.A. Retrograd Akım Teorisi	3
2.1.3.B. Çölemik Metaplazi	3
2.1.3.C. Lenfatik Ve Hematojen Yayılım	4
2.1.3.D. Müller Kanal Kalıntısı	4
2.1.3.E. İndüksiyon Teorisi	4
2.1.3.F. Kombinasyon Teorisi	5
2.1.3.G. İmmün Sistem Teorisi	5
2.1.3.H. Genetik Yatkınlık	6
2.1.4 Patoloji	6
2.1.4.1. Makroskopik Görünüş	7
2.1.4.2. Mikroskopik Görünüm	9
2.1.5. Semptomlar	9
2.1.6 Teşhis	11
2.1.6.I. Endometriozis Tanısında Kullanılan Laboratuvar Testleri	13
2.1.6.I.a. Tümör Belirteçleri ve Polipeptitler	13
2.1.6.I.b. İmmunolojik Belirteçler	16
2.1.6.I.c. Endometrial Doku Biyokimyasal Belirteçler	21

2.1.7. Endometriozis Evrelemesi	23
2.2. SİALİK ASİT (SA)	24
2.2.1.Sialik Asitin Yapısı	24
2.2.2. Sialik Asit Metabolizması	25
2.2.3. Sialik Asitin İnsan Vücudunda Tanımlandığı Yerler	26
2.2.3.A.Serum Ve Plazma	26
2.2.3.B. İdrar	27
2.2.3.C. Mukoza Epitel ve Sekresyonlar	27
2.2.3.D. Sinir Sistemi	28
2.2.4. Sialik Asitin Fonksiyonları	28
2.2.5.Çeşitli Klinik Tablolarda Sialik Asit Seviyeleri	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Hasta Seçimi	32
3.2. İstatistik Yöntemi	33
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	47
7. KAYNAKLAR	49

III. ÖZET

SERUM CA 125, CA 19-9, TOTAL SİALİK ASİT VE SERBEST SİALİK ASİT SEVİYELERİNİN ENDOMETRİOZİS TANISINDAKİ YERİ

Dr. Günay CAN

Uzmanlık Tezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Özcan BALAT

Kasım 2010, 72 sayfa

Endometriozis üreme çağındaki kadınların %5-15'ini etkileyen östrojen bağımlı, klinik olarak progresif seyreden, pelvik ağrı, dismenore, disparoni ve infertilite gibi şikayetlere neden olan, hastaya ve sağlık sistemine önemli maddi yük getiren selim jinekolojik bir hastalıktır. Tanı için non-invazif tanımlanmış yetkin hiçbir klinik test bulunmamaktadır ve günümüzde endometriozisin kesin tanısında altın standart hala laparoskopik veya açık cerrahidir.

Çalışmamızda 41 tane endometriozisli ve 30 tane endometriozissiz olmak üzere toplam 71 hastanın serumlarında total ve serbest sialik asit, CA 125 ve CA 19-9 tümör belirteçlerinin seviyeleri ve hastalığın tanısında kullanılabilirliği araştırıldı.

Çalışmamızın sonucunda CA 125 ile total sialik asit seviyelerinin özellikle ileri evre endometriozis hastalarında yükseldiği ve aralarında pozitif yönde güçlü bir korelasyon bulunduğu görüldü.

Sonuç olarak endometriozis tanısında yeni bir tanısal belirteç olarak serum total sialik asit seviyelerinin kullanımını öneriyoruz.

Anahtar Kelimeler: Endometriozis, Non-invazif Laboratuar Testi, Total Sialik Asit, Serbest Sialik Asit, CA 125.

IV. ABSTRACT

AVAILABILITY OF BLOOD LEVELS OF CA 125, CA 19-9, TOTAL SIALIC ACID AND FREE SIALIC ACID IN THE DIAGNOSIS OF ENDOMETRIOSIS

MD. Günay CAN

Residency Thesis, Department of Obstetrics and Gynecology

Supervisor: Prof.Dr.Özcan BALAT

November 2010, 72 Pages.

Endometriosis affects %5-15 of the women of reproductive age all over the world. It's an estrogen dependent progressive disease and clinically characterized by chronic pelvic pain, dismenorrhea, dyspareunia and also infertility. This benign gynecologic disease causes a significant financial burden for patient and the health system. There is no defined non-invasive clinical test for the definitive diagnosis of endometriosis and laparoscopic or open surgery is still the gold standard today.

In this study, we investigated the serum levels of CA 125, CA 19-9, total sialic acid and free sialic acid in 41 patients with endometriosis and 30 normal female and the availability of these tumor markers in the diagnosis of this disease was discussed.

In conclusion, it's obtained that CA 125 and total sialic acid levels were increased especially in the patients with advanced stage endometriosis and a strong positive correlation between them was determined in endometriosis patients.

We recommend the use of serum total sialic acid levels for the new diagnostic marker in the diagnosis of endometriosis.

Key words: Endometriosis, Non-invasive Laboratory Test, CA 125, Total Sialic Acid, Free Sialic Acid.

V. KISALTMALAR

NK: Naturel Killer

IL-1: İnterlökin-1

TNF- α : Tümör Nekroz Faktör- α

EGF: Epidermal Growth Faktör

MGDF: Makrofaj Derivated Faktör

LUF: Lüteinize Unrüptüre Folikül Sendromu

sICAM-1: Serum Solubl İntersellüler Adezyon Molekül-1

PP14: Serum Plasental Protein-A= Glikodelin

IL-6: İnterlökin-6

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

RANTES: Regulated On Activation, Normal T-Cell Expressed And Secreted

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

AFS: Amerikan Fertilitite Topluluğu

SA: Sialik Asit

NANA: N-Asetil Nöraminik Asit

SİT: Sialil Transferaz

TSA: Total Sialik Asit

SSA: Serbest Sialik Asit

HPLC/MS/MS: Yüksek-Performans Likit Kromatografi–Tandem Mass Spektrometri

VKİ: Vücut kitle indeksi

Hb: Hemoglobin

LSA: Lipide Bağlı Sialik Asit

VI. TABLOLİSTESİ

Tablo Adı	Sayfa No
Tablo 1: Endometriozis Tanısında Kullanılan Belirteçler	13
Tablo 2: Serum ve Periton Sıvısında Çalışılan Belirteçlerin Spesifite ve Sensitiviteleri	22
Tablo 3: Endometriozis Puan Tablosu	24
Tablo 4: Tüm Hastalara Ait Demografik ve Laboratuvar Değerleri	34
Tablo 5: Gruplara Ait Demografik Bulgular	35
Tablo 6: Evrelerin ve Kontrol Grubunun Yaş, VKİ, Beyaz Küre, Hemoglobin, CA 19-9 ve Serbest Sialik Asit Değerleri.	36
Tablo 7: Evrelerin Ve Kontrol Grubunun CA 125 ve Total Sialik Asit Değerleri.	37

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil Adı	Sayfa No
Şekil 1: Erken dönem kırmızı renkte lezyon	7
Şekil 2: Kahve renkli lezyon	7
Şekil 3: Barut yanığı lezyon	7
Şekil 4: Şeffaf bül	8
Şekil 5: Polipoid implant	8
Şekil 6: Endometrioma	8
Şekil 7: Endometriozisin histomorfolojik görünümü	9
Şekil 8: Endometriozis evreleme örneği	24
Şekil 9: N-Asetilnöraminik asit	25
Şekil 10: Hücre membran yapısında sialik asit	28
Şekil 11: Endometriozis grubunda Total sialik asit ve Ca 125 korelasyonunu	35

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endometriozis üreme çağındaki kadınların %5-15'ini etkileyen östrojen bağımlı selim jinekolojik bir hastalıktır (1-3). Klinik olarak progresif bir hastalık olan endometriozis, endometrial glandüler doku ve stromanın uterus dışında yerleşimi olarak tanımlanır. En sık over (olguların yaklaşık yarısı), posterior rektouterin poş, uterus, fallop tüpü, sigmoid kolon, appendiks ve round ligamente izlenir, fakat akciğer, beyin, diyafram gibi ekstrapelvik organlarda nadir de olsa görülebilmektedir. Pelvik ağrı, dismenore, disparoni ve infertilite gibi semptomlara sebep olabilir.

Endometriozis odakları histomorfolojik olarak esasen endometriuma benzer. Endometriotik implantların dört ana komponenti endometrial bez, endometrial stroma, fibrozis ve hemorajidir.

Endometriozis, insidansı yüksek bir hastalıktır. Görülme sıklığı, genel kadın popülasyonunda %3-10 iken, infertilite yönünden takip edilen kadınlarda %35'e kadar çıkar (4,5).

Sampson tarafından etyolojiye yönelik ilk tarifli yapıllı 77 yıl geçmesine rağmen, insidansı böylesi yüksek bu hastalığın etyoloji ve fizyopatolojisi hala tam olarak açıklanamamıştır (6).

Endometriozisin kesin tanısını koymak için günümüzde altın standart laparoskopik veya açık cerrahidir. Endometriozisin klinik bulgularındaki heterojenite, hastalığın asemptomatik kadınlarda da bulunabilmesi, kesin tanısı için cerrahiye gerektirmesi, tanı koydurucu, hastalığın evresini gösterici bir laboratuvar tanı testi bulunması için çabaları artırmıştır. Fakat klinik olarak veya laboratuvar yöntemleri ile yüksek duyarlılık ve özgüllükte, non invaziv bir tanı testi günümüze kadar tanımlanmamıştır.

Bu konuda yapılmış ilk çalışma olarak amacımız endometriozisli hastalarda serum total ve serbest sialik asit seviyelerini belirleyerek, hastalığın tanı ve evrelemede yeni bir belirteç olarak kullanılabilirliğini göstermektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Endometriozis

2.1.1. Tanım

Endometriozis, fonksiyon gören endometrium benzeri dokunun uterus kavitesi dışında bulunmasıdır. Endometriozis hormon spesifik bir hastalıktır. Postmenopozal kadınlarda (hormon replasman tedavisi alanlar hariç) ve menarştan önceki dönemlerde nadiren görülür. Cerrahi sırasında ovarian doku kalması halinde, rezidüel endometriozis, hormon stimülasyonunun devam etmesi nedeniyle reaktifte olabilmektedir. Erkeklerde çok nadiren de olsa görülebilen endometriozis, ya östrojen etkisi altında ya da non spesifik uyarıya bağlı çölemik epitelin endometrial glandlara transformasyonu sonucu gelişmiş olabilir (7,8).

2.1.2. Epidemiyoloji

Endometriozis, kadınların sık rastlanılan ve önemli sağlık sorunlarından biridir. Kesin tanısı için cerrahiye ihtiyaç duyulmasından dolayı prevalansı tam bilinmese de üreme çağındaki kadınların %5-15'inde ve infertil kadınların %25-35'inde olduğu tahmin edilmektedir. Sterilizasyon operasyonu veya sterilizasyondan geri dönüş operasyonu uygulanan kadınların %1-2'sinde, histerektomi operasyonu yapılanların %10'unda, laparoskopik cerrahi yapılanların %16-31'inde, pelvik ağrı nedeni ile cerrahi geçirenlerin ise %53'ünde saptanmaktadır. Non steroid antiinflamatuvar ilaçlara veya hormon tedavisine cevap vermeyen genç kadınlardaki sıklığı ise yaklaşık olarak %70 bulunmuş (2). Endometriozis 15-44 yaş aralığındaki kadınlarda hastaneye yatış gerektiren en yaygın tek jinekolojik tanıdır ve hastaların %6'sında görülür (1-5).

2.1.3. Patogenez

İlk olarak 17.yüzyılda tıbbi yayınlarda bahsedilen endometriozisin, patogenezine yönelik ilk açıklama 1920'li yıllarda Dr. John Sampson (6) tarafından kaleme alınmıştır.

2.1.3.A. Retrograd Akım Teorisi

Sampson, menstrüasyon sırasında canlı endometrium parçalarının döküldüğünü ve tubalardan geçerek peritona/overlere implante olduğunu; böylece endometriotik odakların oluştuğunu öne sürmüştür. Aşağıdaki bulgular da günümüze kadar en yaygın kabul gören teoriyi desteklemiştir.

1. Liu ve Hitchcock menstrüasyon gören kadınlara yapılan laparoskopi sırasında tüplerin fimbriyal uçlarından kan akışı bildirdiler (9).

2. Endometriozis en sık pelvisle bağlantılı olan bölümlerde görülür. En sık overler, anterior ve posterior rektouterin poş, uterosakral ligamentler, daha sonra posterior uterus ve posterior broad ligamentlerde görülür (10,11).

3. 1951 yılında Keettel ve Stein menstrüel akımdaki endometrial fragmanların canlılığını, doku kültürlerinde üreterek gösterdiler. Benzer şekilde uterin lavaj sonrası peritoneal kaviteden toplanan endometrial hücreler de kültürde üretildi (12).

4. Maymun serviksleri transpoze edilerek, menstrüasyon peritoneal kavitede oluşturulunca, endometriozis geliştiği gösterildi (13).

5. Menstrüel akım obstrüksiyonu olan kadınlarda endometriozis insidansının daha yüksek olduğu saptanmıştır (14).

6. Endometriozis riski, menstrüel siklusu kısa ve akımı uzun olan kadınlarda (ektopik endometrial implantasyon olasılığı fazla olduğundan) daha yüksektir (15).

Menstrüasyon döneminde veya erken foliküler fazda kadınların %59-79'unda, peritoneal sıvıda endometrial hücrelerin varlığı rapor edilmiştir (12,16,17). Yapılan çalışmalar, klasik ve deneysel veriler bu hipotezi desteklemektedir (18,19). Fakat bu teori vücudun değişik yerlerinde ortaya çıkan endometriozis odaklarını ve neden her retrograd menstrüasyon kanaması olan hastada endometriozis oluşmadığını açıklamaya yetmemektedir.

2.1.3.B. Çölemik Metaplazi

Meyer tarafından ileri sürülen bu teoriye göre, çölemik epitel hücreleri herhangi bir uyaran ile karakter ve fizyolojik görevlerini değiştirebilmektedirler. Böylece peritoneal mezotelin multipotent hücrelerden ektopik endometrium gelişebilir. Genital sistemdeki mukozaların çoğu ve overin germinal epiteli, çölemik epitelinin değişimi ile oluşmuştur (20). Bu teori şu parametrelere dayandırılmıştır:

- Endometriozis, mülleriye anomali varlığında da (bazı uterusu olmayan nadir vakalarda) adölesan kızlarda olabilmektedir.
- Endometriozis prepubertal kızlarda rapor edilmiştir (21,22).
- Endometriozis hiç menstrüasyon olmayan kadınlarda da görülmüştür (23).
- Endometriozis, başparmak, uyluk, dizde ortaya çıkmış ise; mezenkimal ekstremitte tomurcuklarından, erken embriyogenez sırasında çölemik epitele yakın kısımlardan gelişmiş olabilir (23).
- Endometriozis yüksek doz östrojen tedavisi ile bağlantılı olduğundan, erkeklerde de oluşabilir (7,8).

2.1.3.C. Lenfatik Ve Hematojen Yayılım

1925'te Halban endometrial hücrelerin menstrüasyon kanaması esnasında uterin damar ve lenf sistemine girerek uzaklara taşındığını ileri sürmüştür. 1952 yılında Javert'ın (24) yaptığı incelemelerde pelvik lenf düğümleri ve lenfatik kanallarda endometrial hücreleri bulması bu hipotezi desteklemektedir, Sampson ve arkadaşlarının (25) yaptığı incelemelerde adenomyozisli uterusların venlerinde endometrial dokuya rastlanması da vasküler metastazı destekleyen bulgu olarak sayılabilir. Tavşanlarda deneysel olarak endometrium hücrelerinin intravenöz enjeksiyonunun akciğer endometriozisine yol açtığı gösterilmiştir (26). Bu bulgulardan yola çıkarak akciğer, kemik, biceps kası, beyin, periferik sinirler ve perikartta meydana gelen endometriozis, bu şekilde açıklanmaktadır (18,27).

2.1.3.D. Müller Kanal Kalıntısı

Von Recklinghausen (28) ve Russell'ın (29) öne sürdüğü bu teoriye göre; endometriozis, spesifik uyarıya maruz kalan Müller kanalına yakın bölgelerdeki embriyonik hücre kalıntılarının fonksiyonel endometrium şeklinde farklılaşması sonucu oluşmaktadır. Bu teoriyi destekleyen çok fazla kanıt olmamasına rağmen nadiren erkeklerde görülen endometriozis vakalarını açıklayabilir.

2.1.3.E. İndüksiyon Teorisi

1955 yılında Lavander ve Norman tarafından öne sürülen bu teoriyi endometriozisin steroid bağımlı bir hastalık olması desteklemektedir. Temelde çölemik metaplazi teorisinin bir uzantısı olan bu teoriye göre, peritona yayılan endometrial dejenere hücrelerin açığa çıkardığı maddeler, farklılaşmamış periton hücrelerinin aktivasyonuna ve farklılaşmasına sebep olmakta ve sonuç olarak endometriozis ortaya çıkmaktadır (30). Tavşanlarda bu gösterilmiş (30,31), ancak kadınlarda ve primatlarda gösterilememiştir.

2.1.3.F. Kombinasyon Teorisi

Nisolle ve Donnez peritoneal endometriozisin retrograd implantasyondan, ovarian endometriozisinin çölemik metaplaziden ve rektovaginal endometriozisin Müller kanal kalıntılarında geliştiğini öne sürdüler (32,33).

Bazı kadınlarda peritoneal kaviteye menstrüel debrislerin taşınmasına rağmen endometriozis gelişmemesi, genetik ve immünolojik faktörleri düşündürmüştür.

2.1.3.G. İmmün Sistem Teorisi

Dmowski, endometriozis gelişiminde immün sistemin rolü olduğunu hipotezini ortaya attı (34). Menstrüasyon sırasında endometrial fragmanların peritoneal kaviteye reflüsü çok yaygın bir olay olmakla birlikte her kadında endometriozis gelişmemesinin nedeninin; endometriozisli kadınlarda immün sistemde ortaya çıkan değişiklikler sonucu, pelvik

kaviteden kaynaklanan canlı endometrial hücrelerin azalmış immünolojik klirensi olduğunu ileri sürdü (34,35). Normal durumlarda reflü olan endometrial hücreler ekstrasellüler matrikse yapışmaz ve bu hücreler kendi adezyon reseptörlerinden farklı uyarıları alarak apoptoze uğrarlar. Endometriozisli kadınlarda bu hücreler, peritonun mezoteliyal hücrelerine yapışma, proliferere olma ve neoanjiogenezis oluşturma kapasitesine sahiptir ve bu da aktive endometriozis gelişmesi ile sonuçlanmaktadır (36). Otolog endometrial hücrelere karşı azalmış hücre kaynaklı sitotoksitenin, endometriozisle beraber olduğu rapor edilmiştir (37-39). Otolog endometrial hücrelerin, bir kadının immün sistemine doğal bir hedef oluşturabilmesi için genetik ve immünolojik bir takım faktörlerin olması gerekmektedir (38). Endometriozisli hastaların düşük Naturel Killer (NK) hücre aktivitesine sahip olduğunu bildiren raporlar (40-44) ve aksine bu hastalarda artmış NK aktivitesini gösteren raporlar da mevcuttur (39,40,45). Ancak NK hücre aktivitesinde, normal bireylerde dahi geniş varyasyonlar görülür ve sigara, ilaç, egzersiz gibi değişkenlerden de etkilenmektedir.

Endometriozisli kadınlarda peritoneal makrofajların yüksek bazal aktivasyonu, sperm motilitesini azaltıp, sperm fagositozunu artırarak veya fertilizasyonu önleyerek fertilitiyi bozmaktadır (46,47). Bunları olasılıkla interlökin-1 (IL-1), tümör nekroz faktör- α (TNF- α) gibi sitokinlerin artmış sekresyonu ile yaparlar (48). TNF- α aynı zamanda, ektopik endometriumun pelvik implantasyonunu arttırabilir. Makrofaj ve diğer hücreler, endometrial hücrelerin büyümesini, Epidermal Growth Faktör (EGF), Makrofaj Derivated Faktör (MGDF), Fibronektin gibi büyüme ve anjiogenetik faktörlerin ve İntegrinler gibi adezyon moleküllerinin sekresyonu ile hızlandırır (49-52). Aktive pelvik makrofajların ve lenfositlerin artmış konsantrasyonunun yanı sıra, büyüme faktörleri ve spesifik sitokinlerin yükselmiş düzeyleri, endometriozis ile immün yanıtın yakın ilişkisi hipotezini desteklemektedir.

2.1.3.H. Genetik Yatkınlık

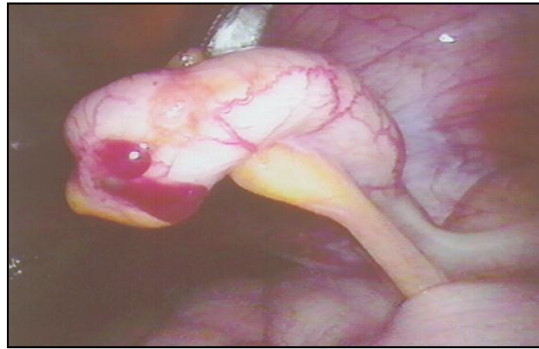
Simpson, endometriozisli hastaların birinci derece akrabalarında riskin 7 kat fazla olduğunu göstermiştir (53). Endometriozis ve diğer otoimmün hastalıklar arasında, endometriozis ve bireysel insan lökosit antijenleri arasında olduğu gibi bir ilişki gösterilmiştir (54,55). Somatik kromozomlardaki genetik alterasyonlar (56) ve tümör süpresör genlerini inaktive eden DNA delesyonlarının, endometriozisin başlangıcı, devamı veya ilerlemesinde katkıda bulunan olaylar olduğu öne sürülmektedir (57). Son zamanlarda HLA-B7 allel ekspresyonunun muhtemel rolünü de belirtmektedir. Bu ekspresyon NK benzeri T lenfositlerin sitotoksik aktivitesini inhibe eder (41).

2.1.4 Patoloji

Endometriozis en sık over (olguların yaklaşık yarısı), posterior rektouterin poş, uterus, fallop tüpü, sigmoid kolon, appendiks ve round ligamente izlenir. Daha az sıklıkla tutulum olabilen diğer bölgeler; vajina, serviks ve rektovajinal septumdur. Bunlar posterior rektouterin poşa ekilen lezyonların invazyonu sonucu oluşur. İnguinal kanal, abdominal veya perineal skarlarında, üreter, mesane, böbrek, akciğer, karaciğer, diyafram, vertebra ve ekstremitelerde de ender olarak görülebilir. Plevral implantasyonlar “katameniel pnömotoraks“ denilen menstrüasyon sırasında tekrarlayan sağ pnömotoraksa sebep olmaktadır. Benzer şekilde beyindeki implantlar katameniel nöbetlere sebep olmaktadır. Mesane, üreter ve bağırsaklardaki implantlar menstrüasyon esnasında idrardan, gaitadan kan gelmesine, uzun vadede obstrüksiyon ve striktürlere yol açabilmektedir (58,59).

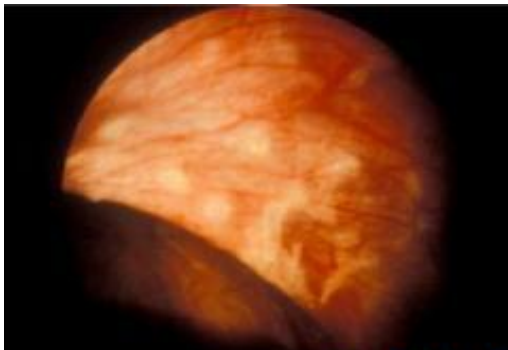
2.1.4.1. Makroskopik Görünüş

Endometriotik implantların değişik görünüşleri vardır. Over ve periton yüzeyindeki lezyonlar genellikle kırmızı makül (Şekil 1) veya nodül şeklinde yada normal endometrium dokusuna benzer şekilde görülebilir. Bu implantların büyüklüğü birkaç milimetre ile bir kaç santimetre arasında değişebilmektedir.

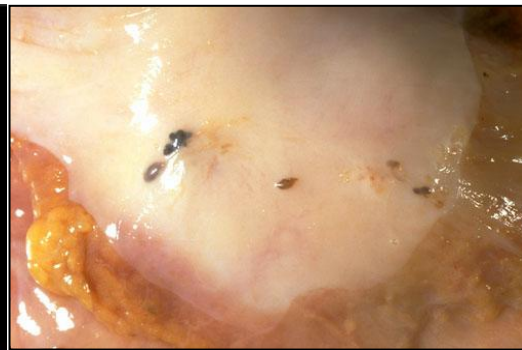


Şekil 1: Erken dönem kırmızı renkte lezyon.

Hemosiderin birikimi sarı, kahverengi (Şekil 2) veya siyah renk değişikliğine (barut yanığı lezyon) (Şekil 3) sebep olabilir.



Şekil 2: Kahve renkli lezyon.

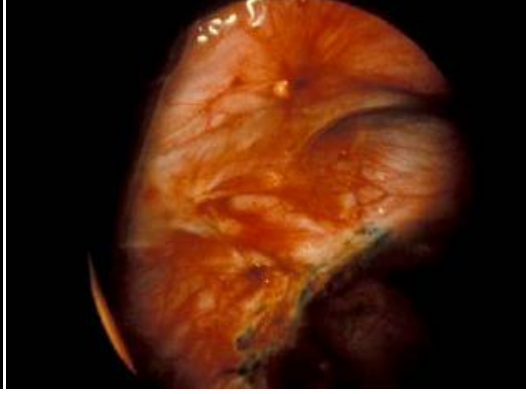


Şekil 3: Barut yanığı lezyon.

Pigmentsiz lezyonlar; periton üzerinde beyaz opasiteler, şeffaf bül (Şekil 4) veya pembe polipoid implantlar (Şekil 5) şeklinde görülebilir (41,60-63). Etraf peritonda, dokuların retraksiyonu sonucu skar ve periton cepleri oluşabilir.

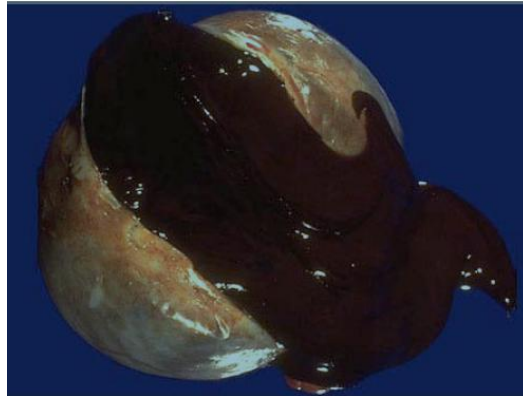


Şekil 4: Şeffaf bül.



Şekil 5: Polipoid implant

Endometriozis derin infiltratif hastalık şeklinde de görülebilir. Posterior rektouterin poş, pelvik yan duvarlar, posterior broad ligament ve overde tümöre benzeyen kitlesel lezyonlar, invazyon ve yaygın fibrozis sonucu oluşabilir. Retroperitoneal alana derin bir şekilde ilerleyebilir hatta üreteri de içine alabilir. Rektouterin poştaki lezyonlar rektovajinal septuma ilerleyebilir. Rektosigmoid kolon ve ince barsak bu alanlara yapışabilir. Over yüzeyindeki endometriotik odak fibröz bir kapsülle kaplı kan ve sıvı içeren kist halini alabilir. Bu endometriotik kistler (endometrioma) birkaç milimetre ile 10 santimetreye kadar büyüyebilir. Menstrüasyon ile olan kanama kistin koyu kırmızı veya mavimsi hemorajik renk değişikliğine sebep olur. Kan pigmentinin zamanla azalması sonucu kalın, katran kıvamında içerik oluşur ve bu nedenle çikolata kisti de denir (Şekil 6)(41,60-67).

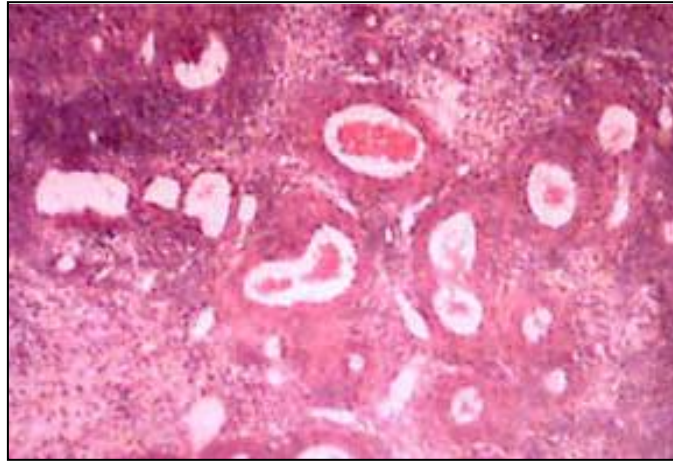


Şekil 6- Endometrioma

Bazen, içerik sarı saman rengi veya şeffaf sıvıya dönüşebilir. Bu kistler ile pelvik yan duvar veya fallop tüpü arasında ince veya yoğun fibroid adezyonlar sıklıkla oluşur ve kistin görülmesini engelleyebilir.

2.1.4.2. Mikroskopik Görünüm

Endometriozis histomorfolojik olarak esasen endometriuma benzer. Endometriotik implantların dört ana komponenti endometrial bez, endometrial stroma, fibrozis ve hemorajidir (Şekil 7) (41,60-67).



Şekil 7- Endometriozisin histomorfolojik görünümü

Her bir içeriğin bulunma oranı değişkendir ve lezyonun yaşına ve bulunduğu yere bağlıdır. Örnek alınan lezyonlarda endometriotik dokunun bulunabilmesi, yeterli doku örneğinin alınmasına ve örnekten sık kesit yapılmasına bağlıdır.

Ektopik implantlarda bulunan endometriotik bezlerin düzgün bir şekil ve büyüklüğü yoktur. Bezler mitotik figürler içeren normal siklik değişiklikler gösterebildiği gibi östrojen etkisi ile yalancı çok katlı epitel oluşumu veya progesteron etkisi ile vakuol ve intraluminal sekresyon yapabilir. Bezler endojen ve ekzojen östrojene farklı tepkiler verebilir (62,64-66).

Bezler tepkisel olduğunda, epitel incelir, ve menstrüasyon zamanında kanama olur. Ötopik ve ektopik endometrial stroma dokusu benzerdir. İmplantlarda, normal endometriumdaki spiral arteriollere benzeyen küçük arterioller bulunur. İnterstisiyel hemoraji ile birlikte kan ürünleri ve hemosiderin-laden makrofajları sık görülür. Eskimiş endometriotik implantlarda fibrozis oluşabilir. Bu histolojik bulgu fibroblast çoğalması ve hemosiderin pigment depolanması olan endometrioma iç çeperinde sıklıkla izlenir.

2.1.5. Semptomlar

Endometriozis asemptomik olabilir. Ancak subfertilitesi, dismenore ve disparoni veya kronik ağrısı olan kadınlarda endometriozisten şüphelenilmelidir. Eğer ağrısız menstrüasyonlardan yıllar sonra başlayan dismenore varsa endometriozis düşünülmelidir.

Dismenore, sıklıkla menstrüel kanamadan önce başlar ve menstrüel dönem boyunca devam eder. Ağrı çoğu zaman bilateraldir, yayılımı değişkendir. Bazı kadınlarda yaygın endometriozis olmasına rağmen, ağrı az veya hiç olmayabilir. Bazen de minimal endometriozisi olup, şiddetli ağrı tanımlayan hastalar görülebilir. Şiddetli pelvik ağrı, derin infiltratif endometriozis ile uyumludur (68,69).

Endometriozisli hastalarda ağrıya neden olan olası mekanizma, lokal peritoneal inflamasyon, doku hasarı ile birlikte olan derin infiltrasyon, adezyon formasyonu, fibrotik kalınlaşma, endometriotik implantlarda menstrüel kanın birikimi ve dokuların fizyolojik hareketine bağlı ağrılı çekilmedir (69,70).

Ağrı, sıklıkla rektumda lokalizedir veya pelviste yaygın olabilir. Lokal semptomlar rektum, üreter ve mesane tutulumundan kaynaklanabilir. Aşağı bel ağrısı oluşabilir. Üreterde blokaj olursa, siklik ağrı, dizüri ve hematüri oluşabilir.

Ekstrapelvik endometriozis, sıklıkla asemptomatik olduğu halde, ağrı ve palpabl bir kitlenin semptomlarının, pelvis dışında, siklik paternde ortaya çıkması ile karakterizedir. İntestinal kanal tutulumu (özellikle kolon ve rektum), ekstra pelvik hastalığın en sık rastlanan şeklidir. Karın ve bel ağrısına, abdominal distansiyon, siklik kanama, konstipasyon ve obstrüksiyona neden olabilir. Umbilikal bölgede palpabl kitle, siklik ağrı durumunda umbilikal endometriozisten şüphelenilmelidir. Mesane tutulumunda sık idrara çıkma ve ani idrara yetişme hissi olur. Mukoza invazyonu varsa hematüri görülür. Üreteral veya nadir görülen böbrek endometriozisi yan ağrısı veya görünür hematüriye neden olur.

Pulmoner endometriozis adet döneminde oluşan hemoptizi ve dispne ile seyredir. Kutanöz endometroziste ise adet döneminde oluşan hassasiyet, şişlik ve kanama vardır.

Endometriozis, sıklıkla anovulasyon, anormal folliküler gelişim, lüteal yetmezlik, premenstrüel lekelenme (lüteinize unrüptüre folikül sendromu (LUF)), galaktore ve hiperprolaktinemi ile beraber görülür.

Galaktore ile endometriozis arasında ilişki olduğu iddia edilse de, prolaktin değerleri endometriozisli kadınlarda normal kadınlardan yüksek bulunmamıştır. Endometriozis ile premenstrüel damla tarzı kanama arasında korelasyon olduğu düşünülürse de, bir çok vakada menstrüel disfonksiyonun endometriozisle artmadığı gözlenmiştir. Endometriozisi olan

kadınlarda endokrinolojik anormalliklerin insidansının arttığına dair yeterli veri bulunmamaktadır (71).

Endometriozis orta derecede veya şiddetli ise, overleri içine almış ise ve oluşan adezyonlar tubo-ovariyan motiliteyi ve ovum pick-up'ını bloke ediyorsa subfertilite ile bağlantılıdır. Bu etki primatlarda ve babounlarda da gösterilmiştir. Birçok mekanizma (ovulasyon disfonksiyonu, lüteal yetmezlik, LUF, tekrarlayan düşükler, değişen immünite ve intraperitoneal inflamasyon) ortaya konulsa da, fertilite ile minimal veya hafif endometriozis ilişkisi hala tartışmalıdır.

Tubal ligasyon sırasında endometriozis saptanan bir dizi asemptomatik kadına dayanarak, endometriozis prevalansının, endometriozisli infertil kadınlarda, fertillerden daha yüksek olmadığı görülmüştür. Fertil kadınların % 80'inde minimal veya hafif, % 20'sinde orta veya ciddi endometriozis rapor edilmiştir (9,72).

Kontrollü retrospektif çalışmalarda endometriozisin, normal spontan abortus oranı olan % 15-25 ile karşılaştırıldığında, %40'a varan artmış spontan abortus oranı ile ilişkili olduğu görülmüştür (73-75). Spontan abortus oranının cerrahiden sonra düştüğü, tedavi edilmese de azaldığı rapor edilmiştir. Hastalığın evresi ile abortus oranı arasında bir korelasyon bulunamamıştır. Yapılan bazı çalışmalarda ise, habituel abortus ve spontan abortus oranında, endometriozisli hastalarla normal kadınlar arasında bir fark olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle endometriozis ve spontan abortus ilişkisini yeterince ortaya koymak güçtür (76-78).

2.1.6 Teşhis

Hastalık menarş öncesi kızlarda ve hormon tedavisi almayan postmenopozal kadınlarda nadiren tanı alır. Teşhis genellikle 3. veya 4. dekatta konur. Endometriozisin klasik semptomlarından olan pelvik ağrı, dismenore, disparoni, anormal menstrüel kanama ve infertilite şikayeti olan hastalarda düşünülmelidir. Adneksiyel kitle ve infertilitesi olan hastalarda endometriozis düşünülmelidir. Ayrıca endometriozis olan birçok hasta asemptomatik de olabilir. Hastaların fizik muayene bulguları hastalığın lokalizasyon ve evresine bağlı olarak değişebilir ve sıklıkla aşağıdaki bulgular tespit edilir:

- Rektouterin poş veya uterosakral ligamente lokalize hassasiyet
- Rektouterin poş veya uterosakral ligamente veya rektovajinal septumda palpe edilen hassas nodüller
- Uterusun hareketi ile ağrı oluşması
- Hassas, büyümüş adneksiyel kitle

➤ Uterus veya adneksin fiksasyonu

Pelvik muayenede net bir bulgu gözlenemeyebilir. En sık görülen bulgu ise posterior fornikte palpasyon ile hassasiyettir. Uterosakral nodüller en iyi rektovajinal muayene ile tespit edilir. Muayenede endometriozise bağlı nodüller, endometriomaya bağlı büyümüş overler veya uterusun rektouterin poşa yapışıklığı tespit edilebilir.

Ultrason ile ovaryen endometrioma teşhis edilebilir, fakat peritondaki implantların teşhisinde ultrasonun faydası yoktur. Endometriozis, morfolojik olarak genellikle iki boyutlu olduğu için manyetik rezonans, bilgisayarlı tomografi veya ultrason genellikle negatif sonuç verir. Fakat şişman, muayenesi zor olan veya uterusu bağlı ağrısı olduğu düşünülen hastalarda teşhis amaçlı bu tetkikler kullanılabilir.

İntestinal endometriozis nadir olarak seromüsküler tabakaya ilerleyip mukozayı infiltre ettiğinden baryumlu barsak filmleri ve kolonoskopi çok ileri evre vakalar dışında teşhiste faydalı değildir. Rektum ön duvarının rektouterin poşu kapattığı ileri evre hastalarda manyetik rezonans veya rektal ultrason istenebilir.

Bağırsaktakine benzer olarak mesane serozasından başlayan lezyon nadiren mukozaya ilerler, bu nedenle sistoskopinin fazla yardımı olmaz. Bir veya iki üreterin konstrüksiyonundan şüphelenilen vakalarda görüntüleme yöntemi faydalı olabilir. İleri evre vakalarda böbrek fonksiyon bozukluğu görülebilir (59).

Endometriozisin klinik bulgularındaki heterojenite, hastalığın asemptomatik kadınlarda da bulunabilmesi, kesin tanısı için cerrahiye gerektirmesi, tanı koydurucu, hastalığın evresini gösterici bir laboratuvar tanı testi bulunmasına yönelik çabaları artırmıştır.

Hastalığın implantasyon sürecinde neovaskülarizasyonu sağlayacak büyüme faktörlerinin salınımı gerekmektedir. Ayrıca bu hastalarda, hastalığın nedeni mi yoksa hastalığın sonucu mu olduğu net ortaya konamayan bir immün disfonksiyon da tespit edilmiştir.

Bu bulgulardan yola çıkılarak endometriozisten şüphelenilen hastalarda tanıya yardımcı olması amacıyla günümüze kadar çok sayıda laboratuvar testi çalışılmıştır (Tablo1).

Tablo-1: Endometriozis tanısında kullanılan belirteçler

Tümör belirteçleri ve polipeptitler	Ca 125, Ca 19-9 sICAM-1(Solubl form intercellüler adezyon molekül-1) Glycodelin-A (PP-14)
İmmünolojik belirteçler	<u>Sitokinler:</u> IL-6, TNF- α <u>Otoantikolar</u> Antiendometrial antikolar Oksidatif stresi gösteren otoantikolar
Genetik belirteçler	Early Growth Response (EGR)-1 geni p450 Aromataz

	Plesental Protein 14 (PP 14)
Doku belirteçleri	Aromataz _p 450 Sitokinler Hormon Reseptörleri

2.1.6.I. Endometriozis Tanısında Kullanılan Laboratuar Testleri

2.1.6.I.a. Tümör Belirteçleri Ve Polipeptitler

CA 125:

Çölemik epitelium ilişkili 200,00 Da ağırlığında bir glikoprotein yapıda antijen olan CA 125'in heterojen ve kompleks bir yapısı vardır ve musin olarak karakterize edilir (MUC16). Aşırı uzun bir N-terminal ucu ve burada 40-60 tekrardan oluşan bir tandem tekrar bölgesi vardır. Sitoplazmik ucu ise nispeten kısa olup bir fosforilasyon bölgesi içermektedir. CA 125 molekülü yoğun glikolizasyon içermektedir ve oligosakkarit zincirleri galaktoz, N-asetil galaktozamin, N-asetil glukozamin, mannoz, sialik asit ve fukoz içeren karbonhidrat epitoplardan zengindir (79). Habis over tümörleri (Seröz adenokarsinoma, müsünöz adenokarsinoma, undifferansiye adenokarsinoma, endometroid adenokarsinoma, papiller karsinoma, disgerminoma, clear cell karsinom), borderline-selim over tümörleri (adenom, kist, selim kistik teratom, granüloza hücreli tümör, tekoma), servikal maligniteler, endometrial habis hastalıklar, tubal habis kanserler ve selim jinekolojik hastalıklarda (uterin leiomyoma, adenomyozis, ektopik gebelik, endometriozis, servikal polip, pelvik inflamatuvar hastalık, vb) gibi birçok jinekolojik hastalıkta artmaktadır (80,81).

CA 125 antijeni endometrium, endoserviks, periton gibi çok sayıda normal doku tarafından salgılanmaktadır (81).

Serum seviyelerinin yaşla değişebileceğini bildiren yazarlar mevcuttur. Fakat bu yayınların bazılarında artış, bazılarında azalış bazılarında ise hiç değişiklik olmadığı bildirilmektedir.

Bazı kadınlarda menstrüasyon esnasında dökülen endometriumun, peritona da dökülmesinden dolayı CA 125 seviyelerinde artış olur. Pittaway ve Fayez (81) CA 125 seviyelerinin endometriozisli olan ve olmayan kadınlarda menstrüasyon esnasında arttığını

göstermişlerdir. Bu nedenle menstrüasyon döneminde CA 125 seviyelerine bakılmaması önerilir.

CA 125'in en önemli kullanım yeri over kanserlerinin tedavisi esnasında alınan cevabın takibidir. Cleveland Kliniğinde yapılan bir çalışmada CA 125 seviyesi ≥ 65 olan 213 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada %74'ünde jinekolojik kanser, %7'sinde non-jinekolojik kanser, %13'ünde de habis olmayan bir hastalık tespit edilmiş. Bu son grubun çoğunu endometriozisli hastalar oluşturmuştur. Aşırı yüksek CA 125 seviyeleri endometriozis, tubaovarian apseler ile multiorgan tüberküloz enfeksiyonunda bildirilmiştir (82).

CA 125 taraması ile endometriozis tanısının konulmasını amaçlayan çok sayıda çalışma yapılmıştır (80). Bu çalışmalarda sensitivite ve spesifiteyi asıl etkileyenin hastalığın evresi olduğu görülmüştür. Tipik olarak ileri evre endometriozisli çoğu hastada ve bazı erken evre hastalarında aynı over kanserli hastalarda olduğu gibi serum CA 125 seviyeleri yüksek saptanmıştır (83-86).

Bu çalışmaları derleyen bir meta-analizde serum CA 125 seviyelerinin endometriozis tespit etmedeki yeterliliği araştırılmıştır (87). Bu meta analizin sonucunda hastalığın her evresi gözönüne alındığında, testin sensitivitesinin %4-100 arasında ve spesifitesinin %38-100 arasında değişmekte olduğu görülmüştür ve sonuç olarak testin kötü tanısal performansı olduğu belirtilmiştir. Eğer yalnız ileri evre hastalar hesaplamada kullanılırsa testin sensitivitesi %0-100 spesifitesi de %44-95 arası hesaplanmıştır ve bu vakaların tanısında testin daha iyi bir performans gösterdiği belirtilmiştir (ortalama %90 spesifite, %47 sensitivite). Bu çalışmanın sonucuna göre CA 125'in negatif olması endometriozisli %70 hastanın atlanmasına neden olmaktadır.

Kronik pelvik ağrı veya infertilite nedeniyle takip edilen hastalarda rutin CA 125 bakılması ve endometriozis tespit edilen hastalarda CA 125 seviyelerinin hastalığın rekürrensini tespit etmek veya cerrahi tedavinin başarısını görmek amacıyla kullanımı önerilmektedir (87).

Yapılan başka bir çalışmada da infertilitesi olan 342 hastaya operasyon öncesi CA 125 bakılıp laparoskopi yapılmış. Endometriozis saptanan 123 hastanın % 46'sında preoperatif CA 125 seviyelerinin 16 IU/ml olduğu bulunmuştur. Preoperatif CA 125 seviyeleri açısından hastalar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüş fakat postoperatif 16 IU/ml den daha düşük CA 125 seviyelerine sahip olan hastaların gebelik oranlarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir (88).

Tek yönlü analizler sonucunda CA 125 seviyeleri cerrahi öncesi 16-25 U/ml olan ve cerrahi sonrası 16U/ml den düşük olanların gebelik oranlarının belirgin olarak fazla olduğu saptanmıştır.

Çok yönlü analizler kullanıldığında ise sadece cerrahi sonrası seviyelerinin anlamlı olduğu bulunmuştur (88).

CA 19-9

CA 19-9 yüksek molekül ağırlıklı bir glikoprotein (89) olup habis ve selim over tümörleri (90) ile ovarian endometriomalarda (91) artmaktadır.

CA 19-9 seviyeleri endometriozisli hastalarda cerrahi tedavi sonrası cerrahi öncesi değerlerine göre belirgin olarak düşmektedir (92).

Endometrioziste CA 19-9'un sensitivitesi CA 125 ile karşılaştırıldığında (sırasıyla 0,34 ve 0,49) belirgin olarak daha azdır. Bundan dolayı erken evre endometriozis tanısında CA 19-9'un kullanımı kısıtlıdır (93).

Serum Solubl İntersellüler Adezyon Molekül-1 (sICAM-1)

sICAM-1 endometrium ve endometriotik implantlardan salgılanan bir polipeptittir (94). Endometriozisli hastaların endometriumundan hastalısız olanlara oranla çok daha fazla miktarda salgılanır. Aynı zamanda kan seviyesinin endometriotik odak sayısı ile orantılı olarak arttığı görüldüğünden (94) tanıda kullanılabileceği fikri ortaya çıkmıştır (95-97).

Somigliama ve ark.'nin (98) yaptığı bir çalışmada selim jinekolojik hastalık nedeniyle laparoskopi yapılan 120 hastanın sICAM-1 seviyeleri ölçülmüş ve endometriozisli hasta grubunda hafif bir artış, aynı zamanda derin peritoneal endometriozisli hastalarda diğerlerine oranla daha belirgin bir artış saptanmıştır (hafif/yüzeysel endometriozis+sağlıklı hastalara göre). Testin sensitivitesi ve spesifitesi derin endometriozisli hastalar için 0.19 ve 0.97 olarak bulunmuştur. Testin CA 125 ile beraber kullanılması durumunda sensitivite ve spesifitesi 0.28 ve 0.92 olarak hesaplanmıştır.

Sonuç olarak CA 125 ve sICAM-1 seviyelerinin ölçümünün özellikle derin endometriozis tanısında yararlı olabileceğine karar vermişlerdir (98).

Serum Plasental Protein-A (PP14, Glikodelin)

Serum Plasental Protein-A (PP 14, Glikodelin) (99) sağlıklı kontrollere göre endometriozislilerde belirgin olarak yüksek bulunmuştur (100). Danazol ve medroksiprogesteron asetatla birlikte konservatif cerrahi tedavi yapılanlarda seviyelerinde belirgin şekilde azalma olmasına rağmen düşük sensitivite (0.59) nedeniyle tanıda kullanılması sınırlanmıştır (101).

Peritoneal Sıvı CA 125 Seviyeleri

Peritoneal sıvıda sağlıklı ve endometriozisli hastalar arasında fark bulunmamıştır (102), menstrüasyon kanında (103) ve uterin sekresyonlarda (104) da CA 125 seviyeleri bakılmış fakat yine anlamlı bir fark bulunmamıştır.

2.1.6.I.b. İmmunolojik Belirteçler

İmmün sistem endometriozis patogeneğinde önemli rol oynamaktadır (105). Yapılan çalışmalarda elde edilen kanıtlar (37,106) sistemik T hücre aktivitesinin endometriozis patogeneğinde yer aldığını ortaya çıkarmıştır. Çalışmalarda T helper / T süpresör oranının ve her iki hücre konsantrasyonunun serum, peritoneal sıvı (107) ve endometriotik dokuda (108) değişmekte olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde endometriozisli olan ve olmayan hastaların ötopik endometriumunda da değişiklikler görülmüştür.

Endometriozisli kadınlarda serum ve peritoneal sıvılarında NK hücre aktivitesinde, endometriozis evresi ile ters orantılı olarak (109-111) azalma görülmektedir.

Endometrizisli hastalarda T hücreleri ile beraber B hücrelerinde de değişiklik gözlenmektedir ve bu durum, anormal antikör-antijen reaksiyonuna kanıt olarak gösterilmektedir (112-116).

Endometriozisli hastaların endometriumunda artmış C3 birikimleri ve aynı anda serum total kompleman seviyelerinde azalma görülmektedir (112).

Endometriozisli hastalarda antiendometrial antikörler (özellikle Ig G ve Ig A) (113) serum, vajinal ve servikal sekresyonlarda saptanmıştır.

Sitokinler

Tümör Nekroz Faktör-Alfa (TNF- α)

İnsan endometriumunda TNF- α , endometrial proliferasyon ve dökülmenin normal fizyolojisinde görev alan bir faktördür. Menstrüel siklusun proliferatif fazında özellikle stromal hücrelerde TNF- α boyaması yapılmaktadır. Bu veri bize sitokinlerin hormonlarla iletişime girdiğini göstermektedir (117).

Peritoneal sıvıda TNF- α yoğunluğunun endometriozisli hastalarda arttığını ve bu artışın evreyle orantılı olduğunu gösteren çalışmalar (118) olduğu gibi evreyle ilgili herhangi bir ilişki saptanmayan çalışmalar da mevcuttur (119).

İnterlökin-6 (IL-6)

Endometriozisli hastalarda periton sıvısında IL-6 seviyelerinde artış (120,121) olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi herhangi bir değişiklik saptamayan (122) yayınlar da mevcuttur. Bazı araştırmacılar da serumda, kontrol grubuyla endometriozisli hastalar arasında anlamlı bir fark saptamışlardır (123). Bu çalışmalar arasındaki farkların muhtemelen laboratuvar yönteminin antikor saptamadaki duyarlılık farklılıklarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada ise endometriozisli hastalarla, açıklanamayan infertilite ve tubal ligasyon/tubal reanastomoz amacıyla cerrahi yapılan hastalar karşılaştırıldığında; peritoneal sıvıda IL-6 seviyelerinde fark saptanmazken serum seviyelerinde endometriozis olan hastalarda artış görülmüştür (119).

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

Birçok çalışma endometriotik implantların proliferasyon ve neovaskülerizasyonu üzerine odaklanmıştır. VEGF en potent ve spesifik anjiogenik faktörlerden biridir ve temel fizyolojik fonksiyonu menstrüasyon sonrası endometriumun yenilenmesi için anjiogenezi uyarmaktır. Aynı zamanda yeni oluşan damarların mikrovasküler geçirgenliğini ve endotelial hücre migrasyonu ile proliferasyonu için gerekli olan fibrin matriks oluşumuna izin vererek damarların özelliklerini düzenlemektedir. Endometriozisli hastalarda VEGF endometriotik implantların epiteliumunda (124) ve kısmen de hemorajik kırmızı implantlarda (125) lokalizedir, aynı zamanda periton sıvısında da artış göstermektedir.

Regulated On Activation, Normal T-Cell Expressed And Secreted (RANTES)

RANTES β veya “C-C” kemokin ailesine ait bir sitokindir. Monosit ve memori T hücrelerini etkiler. Hematopoetik, epitelial ve mezenkimal hücrelerde sentezlenen; akut ve kronik inflamasyonda rol oynayan bir mediatördür. RANTES proteininin ektopik ve ötopik endometriumdaki dağılımları birbirine benzemektedir. Bununla birlikte in vitro endometriumdaki stromal hücre kültüründe bulunan RANTES miktarı çok daha fazladır. Bu bulgudan yola çıkarak periton sıvısında endometriozisli hastalarda RANTES miktarının daha fazla olabileceği düşünülmektedir (126-128).

İnterlökin -1 (IL-1)

Bazı araştırmalarda periton sıvısındaki IL-1 miktarının endometriozisli hastalarda daha fazla olduğu, bazı araştırmalarda ise miktarının değişmediği bulunmuştur (119,129,130).

Sitokinlerin endometriozis tanısında kullanım yerini araştırmak için ağrı, infertilite, tubal ligasyon veya tubal rekanalizasyon amacıyla cerrahi yapılan 130 hastanın incelendiği prospektive kontrollü bir çalışmada serum ve periton sıvısında 6 sitokin (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, IL-13 ve TNF- α) ve periton sıvısında reaktif oksijen ürünleri incelenmiş ve sonuçlar gruplar arasında karşılaştırılmıştır.

Yalnız serum IL-6 ve periton sıvısında TNF- α seviyelerinde endometriozis olan grupta yüksek sensitivite ve spesifiteyle fark saptanmıştır. Periton sıvısında TNF- α cut-off 15 pg/ml olarak alındığında %100 sensitivite ve %89 spesifite ile (pozitif olabilirlik oranı 9.1 negatif olabilirlik oranı 0) bulunmuştur. Cut-off değeri 20 pg/ml olarak alındığında ise sensitivite %96, spesifite %95 (pozitif olabilirlik oranı 19.2 negatif olabilirlik oranı 0.04) olarak bulunmuştur.

IL-6 serum değerleri için cut-off değeri 2 pg/ml olarak alındığında %90 sensitivite ve %67 spesifite (pozitif olabilirlik oranı 2.7, negatif olabilirlik oranı 0.14); 4 pg/ml olarak alındığında sensitivite %85 spesifite %80 (pozitif olabilirlik oranı 4,3 ve negatif olabilirlik oranı 0.19) ; 7,5 pg/ml olarak alındığında ise sensitivite %80 spesifite %87 (pozitif olabilirlik oranı 6,2 negatif olabilirlik oranı ise 0,23) olarak hesaplanmıştır (119).

Bu çalışmada yazarlar özellikle TNF- α ' ın periton sıvısındaki değerlerinin pozitif ve negatif tahmin gücünün çok iyi olması nedeni ile endometriozis tanısında kullanılabileceğini önermektedirler. Fakat transvajinal aspirasyonla sitokinin seviyesini tespit edecek yeterli

periton sıvısı alınamaması ve numunenin hemorajik olması durumunda TNF- α seviyelerinin yanlış ölçülmesi kullanımını kısıtlayıcı durumlardır.

Antiendometrial Antikorlar

Serum Antiendometrial Antikorlar

Bazı yazarlar antiendometrial antikorların endometriozisli hastalardaki infertilitenin nedeni olduğunu (112,131), bazıları ise aynı fikirde olmadıklarını (132) belirten yazılar yazmışlardır. Hem kullanılan laboratuvar tekniklerinin tutarsızlıkları (133) hem de çalışmalarda immün cevabı ortaya çıkartmak için kullanılan antijenler arasındaki farklılıklar bu farklılıkları ortaya çıkarmış olabilir.

Serum antiendometrial antikorları ortaya çıkarmak için kullanılan tarama testlerinin sensitivitesi ve spesifitesi 0,84 ve 1,00 olarak bildirilmiştir. Nedeni açıklanamayan ve endometriozisli infertil hastalarda Wild ve Shiver'in yaptığı bir çalışmada sensitivite 0,71 spesifite ise 1,00 olarak bulunmuştur. Benzer şekilde Meek ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada da sensitivite 0,75 spesifite 0,90 olarak bulunmuştur (115). Spesifite ve sensitivite açısından CA 125 testlerine benzer olmasına rağmen bu laboratuvar yöntemi endometriozis tanısında yaygın olarak kullanılmamaktadır. Bunun nedeni antiendometrial antikorları tespit eden testlerin kolayca ulaşılabilir olmaması olabilir. Bu kısıtlılığa rağmen antiendometrial antikor taraması yalnız tarama testi olarak değil tedavinin sonuçları ve rekürrensın takibinde de kullanılabilir (134).

Peritoneal Sıvı Antiendometrial Antikorlar

Peritoneal sıvıda da antiendometrial antikorlar bulunabilmesine rağmen bunların sensitivite ve spesifitesi değişken olarak bildirildiğinden kullanımları kısıtlıdır (115,135).

Oksidatif Stres Göstergesi Olan Antikorlar

Artan sayıda delil endometriozisli hastaların periton sıvısında oksidatif stres meydana geldiğini ve okside olmuş lipoproteinlerin periton sıvısında bulunduğunu göstermektedir (119,136,137). Lipid peroksidler proteinlerle etkileşime girdiğinde oto antijenik değişikliklere de yol açabilmektedirler.

Murphy ve ark.'nın cerrahi olarak tanı konulmuş endometriozisli ve tubal ligasyon yapılmış sağlıklı hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada serum ve peritoneal sıvıda malondialdehide-modifiye düşük dansiteli lipoprotein (LDL), okside LDL ve lipit perokside-

modifiye tavşan serum albüminine karşı ELİSA yöntemi ile otoantikör taraması yapmışlardır (138). Çalışmanın sonucunda, endometriozisi olan hastalarda oksidatif stresin göstergesi olan belirteçlere karşı oluşan otoantikörlerin; hastalığın evresinden, semptomlarından ve morfolojik tipinden bağımsız olarak; belirgin şekilde artmış olduğu saptanmıştır. Peritoneal sıvıda bu 3 antijene karşı herhangi bir otoantikör saptanmamıştır ve yazarlar okside LDL'nin aynı atheroskleroz taramasında kullanıldığı gibi endometrioziste de tarama testi olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

2.1.6.I.c. Endometrial Doku Biyokimyasal Belirteçleri

Aromataz p450

Aromataz p450 androstenedion ve testosteronu östron ve östaradiole dönüşümünü katalizler. Endometriozisli hastalarda hem ötopik hem de ektopik endometriumda salgılanırken, sağlıklı kadınlarda ötopik endometriumda bulunmamaktadır (139). Hastalığın evresi ile bağlantılı bir salgılanma gösterilememiş olsa da, endometriumda aromataze p450 kopyalarının saptanması endometriozis tanısında nitel bir belirteç olarak kullanılabileceğinin ileri sürülmesine neden olmuştur (140).

Bir başka retrospektif, vaka kontrollü çalışmada immünohistokimyasal analiz ile endometrial aromataze p450 saptanmayan 28 vakadan 7'sinde (%25), endometriozis, fibrinodler veya adenomiyozis olduğu saptanmıştır (139). Endometriozisli hastaların önemli bir kısmında ötopik endometriumunda aromataze p450 saptanamaması bu belirtecin tanıda klinik kullanıma girmesini engellemektedir. Fakat bu bulgu endometriozis tedavisinde aromataz inhibitörlerinin kullanması fikrini düşündürmüştü ve bu yönde çalışmalar yapılmasına yol açmıştır (141-144).

Sitokeratinler

Kültürde üretilen endometriozis hücre çizgileri epitel benzeri morfoloji gösterip, sitokeratinler 8, 18, 19, vimentin ve human lökosit class 1 antijenlere karşı immünoreaksiyon göstermektedir (145). Fakat aynı zamanda kültür hücreleri hematopoetik hücre belirteçleri (lenfoid hücre antijeni olan CD3, CD20 ve CD45), von Willebrand faktör, CEA ve CA 125 açısından negatiftir (145). Bir başka çalışmada ise değişik yerlerden alınan endometriozis odakları üzerinde immüno boyama ile östrojen reseptörleri, vimentin, Ber-EP-4 ve

sitokeratinler gösterilmiştir (146). Bu bulgulara rağmen moleküler belirteçlerin endometriozis tanısı/taramasında kullanımı konusunda net bir öneri yoktur.

Bu çalışmalardan da anlaşılacağı gibi araştırmacılar, endometriozis gibi sık görülen fakat kesin tanısı için mutlaka cerrahi yapılması gereken bir hastalığın teşhis ve taramasında kullanılacak girişimsel olmayan bir test için halen yoğun araştırmalar yapmaktadırlar. Fakat özellikle erken evre hastalığı olan hastalarda spesifitesi ve sensitivitesi yüksek bir test şu ana kadar bulunamamıştır (Tablo 2).

Tablo 2: Serum ve periton sıvısında çalışılan belirteçlerin spesifite ve sensitiviteeleri.

Belirteç	Sensitivite, %	Spesifite, %
Serum CA 125	0 – 85	4 –100
Serum glycodelin	59	–
Serum endometrial antikorlar	71– 85	67– 100
Serum interleukin-6	90	67
Periton sıvısı TNF- α	100	89

Bu nedenle endometriozisin kesin tanısını koymada günümüzde altın standart cerrahidir. Cerrahi olarak tercih edilen yöntem laparoskopidir. Laparoskopi sırasında pelvik ve abdominal kavite endometriozis varlığı açısından sistemik olarak araştırılmalıdır. Bu inspeksiyon bağırsak, mesane, uterus, tüpler, overler, rektouterin poş ve broad ligamentin künt bir prob ile palpasyonunu kapsamalıdır.

Laparoskopideki karakteristik bulgular, peritonun serozal yüzeyinde tipik barut yanığı şeklindeki lezyonlardır. Bunlar siyah, koyu kahverengi veya mavimsi nodüller veya değişken derecede fibrozis ile çevrili eski hemoraji içeren küçük kistlerdir. Endometriozis kırmızı implantlar (peteşial, veziküler, polipoid, hemorajik, alev benzeri), seröz veya berrak veziküller, beyaz plaklar veya skarlaşma, sarı kahverengi peritoneal diskolorasyon ve tubovarian adezyonlardan oluşan lezyonlar şeklinde de ortaya çıkabilir (147).

Derin endometriozisin hafif formları endometriotik lezyonun altında veya görünüm olarak normal peritoneum altında palpabl kitlenin bulunması ile özellikle posterior rektouterin poşa saptanabilir. Overiyan endometriozis tanısı her iki overin bütün yüzeylerinin dikkatli inspeksiyonu ile hızlandırılabilir, ileri derecede hastalık durumunda adezyonların mevcudiyetinde bu işlem zor olabilir. Süperfisiel overiyan endometriozisde, lezyonlar hem tipik hem de küçüktür. Büyük ovarian endometriotik kistler (endometriomalar) sıklıkla overin ön yüzünde lokalize olur ve retraksiyon, pigmentasyon ve posterior peritona adezyon

ile beraberdir. Ovariyan endometriotik kistler kalın, visköz koyu kahverengi sıvı içerir ki, bu önceki intraovariyan hemorajiden kaynaklanan hemosiderinden oluşur (148,149). Böyle bir sıvı, hemorajik korpus luteum kistleri veya neoplastik kistlerde de bulunabileceğinden, biyopsi hatta histopatolojik onay için kistin çıkarılması gerekebilir.

2.1.7. Endometriozis Evrelemesi

Endometriozis için geçerli evreleme sistemi Amerikan Fertilité Topluluğu (American Fertility Society=AFS)'nin revizyona uğramış şeklidir. İmplantların görünümü, boyutu, peritoneal ve ovarian implantların derinliği, adneksiyel adezyonların varlığı, yaygınlığı ve tipi ile rektouterin poşun obliterasyonuna göre puanlama yapılmaktadır (150).

Bu sistem endometriozis hastalığını yansıtır, fakat ağrı veya infertiliteyi göz önünde bulundurmaz, ayrıca gözlemciden kaynaklanan ve gözlemciler arası belirgin farklılıklar söz konusu olabilir. Fakat günümüzde en çok kabul edilen klasifikasyon sistemi budur. Bu sınıflama sisteminde lezyonlar puanlanarak toplam skor hesaplanıyor ve hastalığın evresi belirleniyor.

Evre I (Minimal hastalık) :1-5, Evre II (İlımlı hastalık) : 6 – 15, Evre III (Orta Şiddette hastalık) :16 – 40, Evre IV (Şiddetli hastalık) : > 40 puan olarak evrelendirilmektedir (Tablo 3, Şekil 8).

Tam bir değerlendirmeden emin olmak için pelvisin saat yönünde veya saatin tersi yönünde gözlenmesi önerilir.

Endometrial implantların, plakların, endometriomaların ve/veya adezyonların sayısı, büyüklük ve yerleşimleri gözlenmeli ve not edilmelidir. Örneğin, periton üzerindeki 5 ayrı 0,5 cm'lik yüzeysel implantlar (total 2,5 cm) 2 puan olarak yazılmalıdır (Uterus yüzeyi periton olarak sayılmalıdır).

Endometriozisin şiddetine veya adezyonlara sadece periton, over, tuba veya rektouterin poş için en yüksek skor verilmelidir. Örneğin, 4 cm'lik bir yüzeysel ve 2 cm'lik bir derin periton implantı varlığında (8 değil) 6 skoru verilmelidir. Overdeki 4 cm'lik derin endometrioma ile 3 cm'lik yüzeysel hastalık skoru 20 olmalıdır (24 değil).

Tek adneks seti olan hastalarda, kalan tüp ve over için puanlar 2 ile çarpılarak elde edilmelidir. Belirlenen puanlar, yuvarlak içine alınmalı ve toplanmalıdır.

Toplam puanlar hastalığın evresini gösterir (minimal, ılımlı, orta, şiddetli).

Bağırsak, üriner yol, fallop tüpü, vajen, serviks ve cilt üzerindeki endometriozis "ek endometriozis" olarak belgelenmelidir. Tubal oklüzyon, leiomyoma ve uterin anomali gibi diğer bulgular "ek patolojiler" adı altında belgelenmelidir.

Tüm patolojiler pelvik organların bir şeması üzerinde belirtilmeli, gözlemin hangi yolla yapıldığı (laparoskopi veya laparotomi) yazılmalıdır.

Tablo 3: Endometriozis puan tablosu

Endometriozis	<1 cm			1-3 cm			>3cm		
	Periton	Yüzeysel	1	2	4	Derin	2	4	6
Over	Sağ	Yüzeysel	1	2	4	Derin	4	16	20
	Sol	Yüzeysel	1	2	4	Derin	4	16	20
		Arka Kul-de-sak Obliterasyonu	Kısmi		Tam				
			4		40				
Adezyonlar	<1/3 Tutulum		1/3-2/3 Tutulum		>2/3 Tutulum				
Over	Sağ	zar benzeri	1	2	4	yoğun	4	8	16
	Sol	zar benzeri	1	2	4	yoğun	4	8	16
		Sağ	zar benzeri	1	2	4	yoğun	4 ¹	8 ¹
	Tuba	Sol	zar benzeri	1	2	4	yoğun	4 ¹	8 ¹

EVRE I (MINİMAL)

PERİTON
Yüzeysel Endo - 1-3 cm -2
SAG OVER
Yüzeysel Endo - <1cm -1
Zar benzeri Yapışıklık - <1/3 -1
TOPLAM PUAN 1/4

EVRE II (İLİMLİ)

PERİTON
Derin Endo - >3cm -6
SAG OVER
Yüzeysel Endo - <1cm -1
Zar benzeri Yapışıklık - <1/3 -1
SOL OVER
Yüzeysel Endo - <1cm -1
TOPLAM PUAN 1/9

EVRE III (ORTA)

PERİTON
Derin Endo - >3cm -6
KUL-DE-SAK
Kısmi obliterasyon -4
SOL OVER
Derin Endo - 1-3cm -16
TOPLAM PUAN 26

EVRE III (ORTA)

PERİTON
Yüzeysel Endo - >3cm -4
SAG TUBA
Zar benzeri Yapışıklık - <1/3-1
SAG OVER
Zar benzeri Yapışıklık - <1/3-1
SOL TUBA
Yoğun yapışıklık - <1/3 -16*
SOL OVER
Derin Endo - <1cm -4
Yoğun yapışıklık - <1/3 -4
TOPLAM PUAN 30

EVRE IV (ŞİDDETLİ)

PERİTON
Yüzeysel Endo - >3cm -4
SOL OVER
Yoğun yapışıklık - <1/3 -8**
TOPLAM PUAN 52

EVRE IV (ŞİDDETLİ)

PERİTON
Derin Endo - >3cm -6
KUL-DE-SAK
Tam obliterasyon -40
SAG OVER
Derin Endo - 1-3cm -16
Yoğun yapışıklık - <1/3 -4
SOL TUBA
Yoğun yapışıklık - >2/3 -16
SOL OVER
Yoğun yapışıklık - >2/3 -16
Yoğun yapışıklık - >2/3 -16
TOPLAM PUAN 114

*Puanlama 16'ya değiştirilir.
**Puanlama ikiye katlanır.

Şekil 8:Endometriozis evreleme örneği.

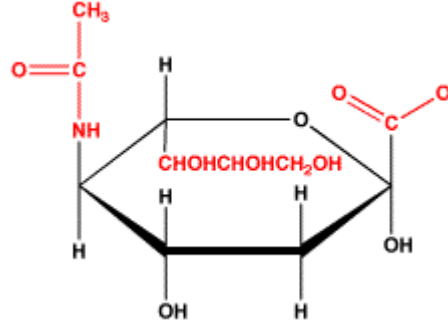
Bu bilgiler ışığında çalışmamızı planlayıp, hastalığın non invazif tanısında halen kullanılan laboratuvar yöntemleri ile yeni bir laboratuvar testinin kullanılabilirliğinin araştırılmasını amaçladık.

2.2. SİYALİK ASİT (SA)

2.2.1.Sialik Asitin Yapısı

Plazma membranları ve diğer hücrel bileşenlerin yapısındaki glikoprotein ve glikolipidlerin N-terminal ucunda bulunan sialik asitler (SA), dokuz karbonlu bir amino şeker olan nöraminik asitin asetillenmiş türevlerinden oluşan amino şekerlerdir (151). Sialik asit ilk kez 1936 yılında Blix tarafından sığırların tükürük bezi mütininden izole edilmiştir (152) ve tükürükten elde edildiği için sialik asit adı verilmiştir. Doğada birçok canlı türünde yirmiden

fazla SA türü mevcuttur. İnsan dokularında yer alan temel SA türevi, beşinci karbon atomu asetillenmiş N-asetil nöraminik asit (NANA)'tir (Şekil 9) (153).



Şekil 9. N-Asetilnöraminik asit

Sialik asitler genellikle kompleks karbonhidratların non-redüktan uçlarında yer alırlar. Glikoprotein ve glikolipit oligosakkarit yan zincirlerin terminal pozisyonlarında ve çok değişken sializasyon paternlerinde bulunurlar.

Serbest SA'ler organizmalarda çok nadirdir ve genellikle protein veya lipitlere bağlı oligosakkaritlerin terminal ucunda bulunurlar (gangliozitler).

İnsanda plazmada SA'lerin büyük kısmı orosomukoit, α -1 antitripsin, haptoglobulin, seruloplazmin, fibrinojen, kompleman proteinleri ve transferinde bulunur (154,155).

Sialik asitlerin günümüzde canlı materyalde 36 çeşit doğal türevi tanımlanmıştır (156). Bunların çoğu C-4, C-7, C-8'in O-asetilasyonu ve/veya C-9 hidroksil fonksiyonu veya C-2 ve C-3 arasında çifte bağ oluşması ile oluşur. Genellikle dış ve iç lizozomal membranlarda karbonhidrat ana ve yan zincirlerinin terminal pozisyonunda ve C-2-OH yapısıyla bir sonraki sakkaritin (genellikle galaktoz, N-asetil galaktozamin ve siyalik asitin kendisidir) C-3, C-4 veya C-6 kısmına bağlanır. Bu nedenle SA'ler hücreyle temasa giren biyokimyasal bileşikler veya diğer hücrelerin karşılaştığı ilk moleküllerdir.

2.2.2. Sialik Asit Metabolizması

Sialik asit sentezi sitozolde başlar. İlk sentezlenen molekül bir amino şekerdir ve amino şekerin öncüsü fruktoz-6-fosfat'tır. Azot atomları ise glutaminin amid grubundan gelir. Sialik asit, pirüvik asit ve N-asetil-D-mannozamin'den N-asetilnöraminik asit aldolazın katalitik aktivitesi ile sentezlenir.

Sialik asitlerin polisakkaritler, glikoproteinler veya glikolipoproteinlere transferi sialil transferaz (SİT) ile sağlanır (157). Sialil transferazlar aynı zamanda nükleotide bağlı SA'in glikokonjugatlara transferini sağlar. Esterazlar SA'lerdeki O-asetil grubunu hidrolize ederler.

Memeli hücrelerinde, glukokonjugatların terminal ucunda bulunan SA kalıntılarının hidrolizi sialidaz (nöraminidaz, EC.3.2.1.18) enzimiyle gerçekleşir (158). Sialidaz, SA katabolizmasında anahtar enzimdir ve memeliler gibi yüksek organizmaların yanı sıra protozoalar, virüsler ve bakteriler gibi basit organizmalarda da bulunur (153). Sialidaz enzimi, sialillenmiş glikokonjugatlardaki bağ tiplerine bağlı olarak; (2→3) bağlarını hızlı, (2→6) bağlarını daha yavaş hidroliz eder (158). Sialidazlar 2 tiptedir: ilki makromoleküllerin içindeki siyalik asit rezidülerini hidrolize eder, diğeri ise glikoproteinleri, gangliozitleri, oligosakkaritleri ve polisakkaritleri terminal SA bağlarına saldırarak desiyalizasyona neden olur. Sialidaz ile SA kalıntılarının uzaklaştırılması, sialoglikokonjugatın dolaşımdaki ömrünü, antijenik ekspresyon ve reseptör tarafından tanınma gibi önemli biyolojik süreçlerini etkileyebilir (158-160). Subsellular lokalizasyon gösteren sialidazın; substrat spesifikliğı, ısıya dayanıklılık, katyonlar tarafından inhibisyona duyarlılık ve kinetik özellikleri temel alınarak farklı tiplerinin bulunduğu gösterilmiştir (159,160).

Konjenital sialidaz enzimi eksikliğinde, hücre sitoplazmasında sialiloligosakkaritlerin birikmesiyle meydana gelen hücre hasarıyla karakterize olan ve özellikle santral sinir sistemi, retiküloendotelial sistem ve iskelet sistemini tutan, otozomal resesif geçişli bir kalıtsal lizozomal depo hastalığı olan sialidozis ortaya çıkar (161).

Serumdaki sialik asit molekülleri plazmadan böbrekler aracılığı ile glomerullar filtrata geçer ve tübüllerde reabsorbsiyona uğramadan idrar yoluyla atılır (162).

2.2.3. Sialik Asitin İnsan Vücudunda Tanımlandığı Yerler

2.2.3.A.Serum Ve Plazma:

Serumdaki SA'lerin %80'i N-asetil nöraminik asit, %20'si N-asetil-9-O-L-laktül nöraminik asit şeklindedir. Az miktarda da N-asetil-9-O-asetilnöraminik asit de mevcuttur (163,164). Serum ve plazmadaki total sialik asit (TSA) seviyesi 1.58-2.22 mmol/l (0.52- 0.73 gr/l serbest ve bağlı total SA), serbest sialik asit (SSA) seviyesi 0.5- 3 µmol/l ve lipide bağlı form 10-50 µmol/l (165). Serumdaki SA'lerin çoğu glikoproteinlere bağlıdır (yaklaşık 2 mmol/l). SA bu molekülleri değişik derecelerde asidik yapar ve bu da elektroforetik mikro heterojeniteye neden olur. İnsanda glikoproteinlerde SA oranı genellikle %3 ve %7 arasında değişir. Serum ve plazma SA konsantrasyonları arasında gerçek bir farklılık yoktur (165). Bazı çalışmalarda yaşlanmayla beraber serum SA konsantrasyonlarının da hafif bir artış olduğu bildirilmiştir (166-168). Gebelikte de serum SA konsantrasyonlarında artış bildirilmiştir (169). Menopoza bağlı değişim izlenmemiştir (168).

2.2.3.B. İdrar:

İdrarda 24 saatlik örneklerde serbest, bağlı ve total SA düzeylerinde yaşa bağlı bir artış gözlenmiştir (165). Salla hastalığı SA için defektif lizozomal membran transport sisteminin olduğu ve idrarda serbest SA seviyesinin normalin 5 ila 10 katına çıktığı bir durumdur. Sialüri ise nadir görülen, aşırı SA sentezi sonucu serbest SA seviyelerinin 70 ila 200 katına çıktığı bir klinik tablodur. Sialidozis glikoproteinlerdeki terminal SA'leri ayıran lizozomal sialidazdaki genetik anomaliler sonucunda ortaya çıkan ve yüksek SA seviyeleri ile seyreden bir hastalıktır (170). Böbrek yapılarından köken alan glikoproteinler idrarda da bulunabilirler. Tübüllerden köken alan nöraminik asit içeren Tamm-Horsfall proteini buna bir örnektir. Proteinürisi olan hastalarda bu nedenle SA seviyelerinde artış görülebilir (171).

2.2.3.C. Mukoza Epitel ve Sekresyonlar:

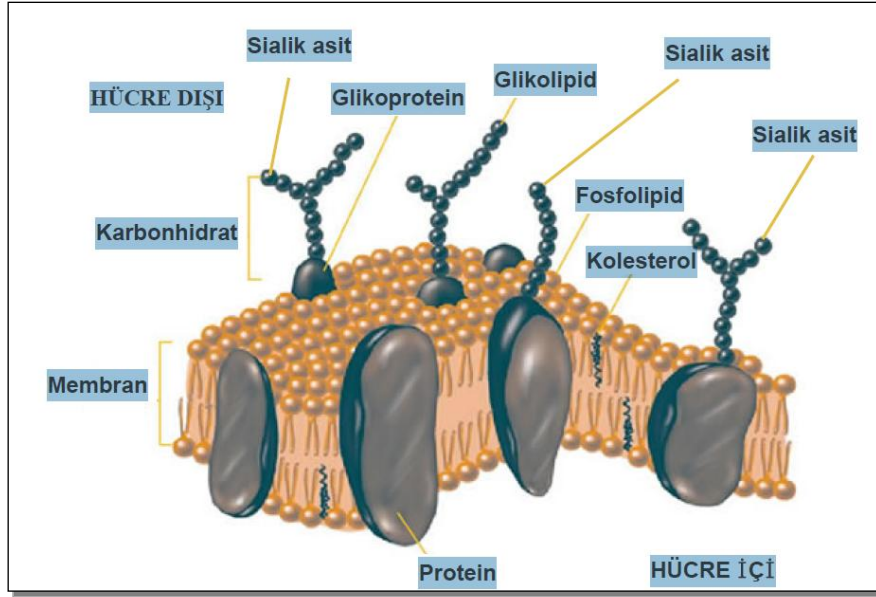
Pek çok epitel yapıda ve salgıda SA mevcuttur. Tükrük bezleri, mide, kolon, serviks, safra kesesi salgıları, mekonyum, kıkırdak doku, bazal membran, sinoviyal sıvı, sperm ve terde varlığı gösterilmiştir (165).

2.2.3.D. Sinir Sistemi:

Merkezi sinir sisteminde de gangliozitlerdeki glikolipit yapısına bağlı olarak bulunur.

2.2.4. Sialik Asitin Fonksiyonları

Canlı hücre ve organizmalardaki moleküler ve hücresele etkileşimlerin kontrolünde SA'ler önemli görevlere sahiptir. Hücre membranlarındaki eksternal lokalizasyonları ve glukokonjugatlardaki periferale durumları onların önemini artırır (Şekil 10)(172). Sialik asitlerin %98-99'u glikoproteinlere, ufak bir bölümü lipidlere bağlıdır (159).



Şekil 10: Hücre membran yapısında sialik asit (172)

Sialik asitlerin fonksiyonlarını 4 ana baŐlık altında toplayabiliriz (153,160,173):

1. Sialik asitlerin negatif yüklerinden dolayı fonksiyonları: Terminal durumdaki SA'lerin hücre adezyonuna katıldığı kabul edilir (159). Nöraminik asitin birinci pozisyonundaki karboksil grubu, fizyolojik pH'da moleküle güçlü bir organik asit kadar negatif yük kazandırır (NANA için $pK_a=2,6$) (153). Sialik asitin negatif yükünün itici elektrostatik gücü; hücre membranının yapısal bütünlüğünün korunmasında etkilidir. Kültür ortamında membran SA'lerinin, elektrostatik itmeden dolayı trombositler, eritrositler ve kanser hücrelerinde hücre agregasyonunu önlediği bildirilmiştir (174). Yapılan çalışmalar; eritrosit membranının sialidaz ile muamele edildikten sonra, eritrositlerin ömrünün 120 günden 2 saate düŐtüđünü göstermiştir. Bu da SA içeriğinin, bu hücrelerin yaşam süresiyle yakından ilişkili olduğunu göstermektedir (175). Yeni doğanda eritrositlerin yaşam süresiyle eritrosit membran SA'inin yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (176). Ayrıca SA'in negatif yükünün sinir hücrelerinin aktivitesinde de rol oynadığı ortaya konmuŐtur (159). Makromoleküllere ve hücelere katyonik bileŐiklerin bağlanmasını da SA'ler kolaylaŐtırmaktadır. Özellikle kas hücelerinde, SA kalıntıları Ca^{+2} bağlayıcı olarak görevlidir (177).

2. Makromoleküler yapılarda ve reseptör bileŐeni olarak sialik asitler: Sialik asitler birçok hücre yüzey reseptörünün esansiyel bileŐeni olarak bulunurlar. İnsülin, serotonin, opiat, östrojen, interferon ve LDL reseptörlerinin yapısında SA varlığına rastlanmıştır (153,159,178). Hücelere tetanoz, difteri, botulismus, kolera, tubokülar gibi çeşitli toksinlerin bağlanması ve dolayısıyla birçok viral infeksiyon SA içeren reseptörler aracılığıyla gerçekleşir (159). Makromoleküler yapılarda da SA'lerin çeşitli etkileri vardır. Sialik asit

bölgeleri tüm glikoproteinlerin intrinsik akışkanlığını arttırır. Bu nedenle solunum, sindirim, ürogenital sistem, göz içi sıvısı ve eklem sıvısı gibi müsin yapıdaki salgıların akışkanlığı üzerine önemli bir etkisi vardır. Submandibular bez glikoproteinlerinden SA'lerin kısmen uzaklaştırılması ile akışkanlıklarının çok azaldığı gözlenmiştir (159). İnsan endometriumunda SA içeren bir glikoprotein bulunduğ u ve sperm membranına spesifik şekilde bağlanarak sperm depolanmasında rol oynadığı gösterilmiştir (179).

3. Sialik asitlerin maskeleye etkisi: Maskeleye özelliği SA'lerin en önemli görevlerinden birisidir. SA, maskeleye etkisiyle oligosakkarid zincirlerinin ve glukokonjugat moleküllerinin protein ve lipid kısımlarının antijenikliğini azaltırlar. Sialik asit enzimatik olarak uzaklaştırıldığında ya da karboksil grupları bir alkole indirgendiğinde antijeniklik değişir veya anlamlı derecede artar (180). Sialik asitler maskeleye etkisi ile eritrosit, lenfosit ve trombositlerin yaşam süreleri, immunglobulinlerin aktiviteleri, LDL'nin metabolik klirensi gibi birçok biyolojik olayı kontrol ederler. Sialik asitlerin maskeleye etkisi üreme sisteminde de görülür. Plasentanın trofoblast hücrelerinin yüzeyinde bulunan SA'çe zengin glikoprotein tabakasının, fetüsle anne arasında bir immün bariyer oluşturduğ u ve annenin fetüse karşı antikor oluşturmasını önlediği gösterilmiştir (181).

4. Sialik asitlerin belirteç olarak önemi: Hücre membranları, hücrenin büyümesi ve neoplastik hareketleri için SA'e ihtiyaç duyarlar (159). Yapılan çalışmalar SA'in normal gebelik süresince doğrusal bir artış gösterdiğ ini ve bu artışın fetüsün anne tarafından reddedilmesini önleyici bir etken olduğunu göstermiştir (181). Negatif yükü sayesinde SA, hücre biyolojisinde glikoproteinlerin konformasyonlarını etkiler, mikroorganizmalar, toksinler ve hormonlar için reseptör görevi yapar, diğer molekül ve hücrelerin immunolojik tanıma bölgelerini maskeler (153,182). Glikoprotein ve ganglioizidlerde yer alan SA kalıntılarının, inflamatuvar hastalıklar ve kanser ile ilişkili hücresel tanıma ve immunolojik reaksiyonlarda önemli rolü olduğu bildirilmiştir (159). Kanserde ve renal hastalıklarda da SA düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (162,183).

Desialilasyon

Desialilasyon; SA kalıntılarının sialidaz enzimi aracılığıyla bir glikoproteinden uzaklaştırılmasıdır. Glikoproteinlerin antijenik özellikleri, reseptörler tarafından tanıma, fonksiyonunu yerine getirmedeki yapısal etkinlikleri ve dolaşımda kalma gibi çeşitli biyolojik süreçleri desialilasyondan etkilenebilir (184). Total hücre SA'inin %70'i plazma membranının dış yüzeyindeki glikoproteinlerin ve ganglioizidlerin yapısında bulunan SA'tir. SA burada

membranının negatif yükünden sorumlu olup katyon bağlanması, transport ve permabilite gibi membranla ilgili birçok temel işlevden sorumludur (173). Sialik asitlerin negatif yüklü karboksil grupları, hücre membranında Ca^{+2} 'un bağlanma yerlerinden biridir. Kas hücresinin desialilasyona uğraması sonucunda kalsiyumun membrana bağlanması azalır, hücreye girişi artar ve membran polaritesi azalır. Miyokart hücrelerinin yüzeyinde bol miktarda SA vardır ve bu SA'ler miyokardiyal kastaki Ca^{+2} alışverişini kontrol ederler (159,185).

Sialoglikoproteinlerin çoğu, SA'ten dolayı proteolitik ajanlara karşı dirençlidir. Örneğin; fibronektin ve dopamin- β -hidroksilaz, desialilasyona uğramaları sonucu proteazların etkisine maruz kalırlar ve biyolojik görevlerini yerine getiremezler (159). Sialik asitler hücre yüzeyinin negatif yükünün yaklaşık %50'sinden sorumludurlar. Bu nedenle membran glikolipid ve glikoproteinlerinin karbonhidrat zincirlerinin bileşimindeki en ufak bir değişim membran fonksiyonunda önemli değişikliklere sebep olur (159,186).

2.2.5.Çeşitli Klinik Tablolarda Sialik Asit Seviyeleri

Kanserlerde Sialik Asit Konsantrasyonları

İleri evre ovarian tümörlerde, beyin tümörlerinde, lösemide, akciğer kanserinde, serviks kanserinde, hipofarinks ve larinks kanserinde, kolorektal kanserlerde, habis plevral efüzyonlarda, malign melanomda, mide kanserlerinde, meme kanserlerinde, safra kesesi habis tümörlerinde, tiroid kanserlerinde, hodking hastalığında, sarkomlarda ve endometrial kanserlerde artmış serum total SA seviyeleri saptanmıştır (165). Tümör yüküyle artış arasında pozitif korelasyon ve hatta bazı çalışmalarda klinik daha ortaya çıkmadan önce serum SA seviyelerinin yüksek olduğu bildirilmiştir (187). Sialik asit seviyelerinin birçok çalışmada tedavi sonrası normal seviyelere indiği, nüks sonrası ise tekrar yükseldiği bulunmuştur. Bu bulgulara rağmen günümüz ölçüm metotlarıyla SA artışının tespiti ve klinik potansiyeli kısıtlıdır. Ayrıca kanser için spesifitesi düşük olarak bulunmuştur (165).

İnflamatuvar Bozukluklar Ve Akut Faz Reaksiyonlarında Sialik Asit Seviyeleri

Kronik glomerulonefrit, böbrek yetmezliği, Behçet hastalığı, Crohn hastalığı, subakut granüloamatöz tiroidit, tip 1-2 Diyabetes Mellitus, miyokart infarktüsü, karotiste atheroskleroz ve alkolizmde kandaki seviyelerinde artış saptanmıştır. İnflamasyon sırasında IL-1 makrofajlardan salınarak KC'den artmış akut faz proteini salgılanmasına neden olur. Akut faz proteinleri olan α -1 asitglikoprotein, α -1 antikomotripsin ve α -2 makroglobulin SA içerirler ve konsantrasyonlarındaki artış total SA konsantrasyonlarındaki artışla sonuçlanır. Başka bir

Çalışmada da TNF- α ve IL-6'nın endojen kardiyovasküler risk faktörleri ile olan ilişkileri incelenmiş ve her iki sitokininde SA ile pozitif ilişkisi tanımlanmıştır (188,189), fakat habis hastalıklardakine benzer şekilde inflamatuvar süreçlerdeki artışı da non-spesifik olduğu bulunmuş ve tanısal amaçlı kullanımı kısıtlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi ve Laboratuvar Yöntemi

Çalışmamız Gaziantep Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümüne Nisan 2009 ile Nisan 2010 tarihleri arasında; infertilite araştırılması, tubal ligasyon veya selim jinekolojik şikayetler nedeni ile laparoskopik cerrahi uygulanan hastaların içerisinde seçilen 41 tane intraoperatif endometriozis tanılı hasta ve kontrol grubu olarak da 30 tane herhangi bir endometriozis odağı saptanmayan toplam 71 hasta ile yapıldı. Çalışmaya katılanlara hasta bilgilendirilmiş onam formları imzalatıldı. Çalışma için Gaziantep Üniversitesi Etik Kurulundan 18.06.2009 tarihli kurul toplantısında alınan 06-2009/293 nolu onay alındı.

Endometriozis tanısı konulan hastalar AFS evreleme sistemi kullanılarak kendi içerisinde evre I (hafif), evre II (ılımlı), evre III (orta) ve evre IV (şiddetli) olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Ardından evre I ve evre II hastalar erken evre endometriozis grubu olarak, evre III ve IV endometriozis hastaları ise ileri evre endometriozis grubu olarak gruplandırıldı.

Hasta ve kontrol grubundaki denekler seçilirken, herhangi bir sistemik kronik hastalık (kronik hipertansiyon, Diyabetes Mellitus, böbrek hastalığı, kollajen doku hastalığı, v.b.), gebelik, kanser olmaması, hormon tedavisi kullanmaması, yakın zamanda veya çalışma sırasında enfeksiyon geçirmemesine dikkat edildi.

Hastaların yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri, dismenore varlığı ve mensturasyon düzenleri kaydedildi. Çalışmaya alınan vakaların tümünde cerrahi öncesi tam kan sayımı ile CA 125 ve CA 19-9 kan seviyeleri ölçüldü ve kaydedildi.

Operasyondan 24 saat sonra her denekten 10 cc venöz kan alınarak 1600g/dk hızında 5 dakika süreyle santrifüj edildi. Elde edilen serumlar çalışılincaya kadar -80°C derecede muhafaza edildi. Ardından serumlara aşağıdaki işlemler uygulandı:

serbest sialik asit için : örnekler 200µl serum 400 µl metanolle karıştırılıp buzdolabında 15 dakika bekletildikten sonra santrifüj edilip, süpernatant kısımları alındıktan sonra 50°C de nitrojenle uçurulup tekrar 300 µl su ile çözüldü.

total sialik asit için: örnekler 200µl serum 400 µl H₂SO₄ (63mmol/L) ile karıştırılıp 80°C 'de 1 saat bekletildi sonra 200µl' leri alındı ve serbest sialik asit için seruma uygulanan prosedür bu 200µl lik örneğe uygulandı.

Sonra tüm çalışma N-Asetil Nöraminik asit ile hazırlanan toplam 6 standartla birlikte yüksek performanslı likit kromatografi/Tandem kütle spektrometri cihazında çalışılarak değerlendirildi.

Mobil faz olarak aşağıdakiler kullanıldı:

A: su %0,15 formik asit

B: metanol %0,15 formik asit kullanılmıştır.

Kolon olarak C18 kolon kullanıldı.

API 3200 tandem MS cihazı kullanıldı. Kütle analizi Q1/Q3: 284/168, Dwell time: 600milisaniye, DP:30, EP:4, CE:11, CXP:6 voltur.

3.2. İstatistik Yöntemi

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 18.0 paket programı kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesinde öncelikle tanımlayıcı istatistiksel metotları (ortalama, standart sapma, v.b.) ve tüm gruplar arasında normal dağılım ve homojenite olup olmadığını tespit etmek amacıyla Kolmogorov-Smirnov Testi ve Oneway Anova Testi kullanıldı. Hasta ve kontrol grupları arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda t testi, Mann Whitney U testi, Oneway Anova Testi ve Pearson korelasyon ve Spearmann korelasyon testi kullanıldı. Menstrüel düzen ve dismenore gibi değişkenler ise Ki-Kare testi ile analiz edildi. Tüm gruplarda 0.05 değerinin altındaki p değerleri %95'lik güven aralığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda yer alan 71 hastanın 41'i (%57,7) laparoskopik olarak tanı konulmuş endometriozis hastalarından, 30'u da (%42,3) laparoskopik cerrahi uygulanmış fakat herhangi bir endometriozis odağı saptanmayan kontrol hastalarından oluşmaktaydı. Çalışmamızdaki hastaların genel özellikleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4: Tüm hastalara ait demografik ve laboratuvar değerleri.

Değişken	Ortalama ± standart sapma Minimum-Maksimum
Yaş	38,72±4,421 20-39
VKI (kg/m ²)	23,262±3,2036 17,6-33,3
Ca19-9 (IU/ml)	13,657±10,6327 2,5-63,0
Ca125 (IU/ml)	40,477±53,1248 10,2-443,0
Total Sialik Asit (mg/dl)	60,689±15,1110 38,9-119,5
Serbest Sialik Asit (mg/dl)	7,170±1,5192 3,9-11,4
Beyaz Küre (/mm ³)	8258,03±2414,126 3700-14500
Hemoglobin (gr/dl)	12,572±1,1775 10,0-15,0

Hastaların 10 tanesinin (%14,1) menstrüel siklusları düzensizken, 61 tanesinin (%85,9) düzenliydi.

Hastaların 19'unda (%26,8) dismenore yokken, 42 tanesinde (%59,2) hafif dismenore, 10 tanesinde (%14,1) şiddetli dismenore mevcuttu.

Endometriozis grubunda yer alan 41 hastanın 11'i evre I (%26,85), 6'sı evre II (%14,6), 13'ü evre III (%31,7) ve 11'i evre IV'tü (%26,85). Evre I ve II hastalar erken evre endometriozis grubu olarak (toplam 17 hasta, %41,45), evre III ve IV ise ileri evre endometriozis grubu (toplam 24 hasta, %58,55) olarak gruplandırıldı.

Endometriozis ve kontrol grubundaki hastaların yaş, VKİ, CA 19-9, CA 125, total sialik asit (TSA), serbest sialik asit (SSA), beyaz küre, hemoglobin (Hb) değerlerinin ortalama değerleri ± standart sapma ve gruplar arası istatistiksel farklılığı gösteren p değeri sonuçları Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5: Gruplara ait demografik bulgular.

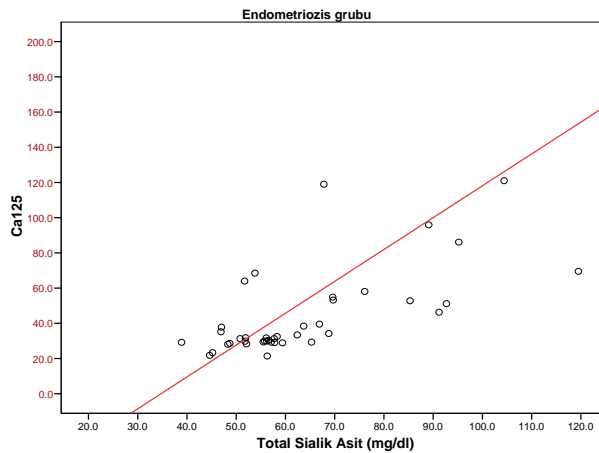
grup		Ortalama	Standart Sapma(\pm)	P
Yaş	Endometriozis	28,71	3,970	0,981
	Kontrol	28,73	5,044	
VKİ (kg/m ²)	Endometriozis	23,695	3,5813	0,163
	Kontrol	22,670	2,5406	
CA 19-9 (IU/ml)	Endometriozis	14,918	12,5927	0,456
	Kontrol	11,935	6,9891	
Ca 125 (IU/ml)	Endometriozis	53,834	66,8663	0,001
	Kontrol	22,223	6,9534	
Total Sialik Asit (mg/dl)	Endometriozis	64,480	18,4057	0,005
	Kontrol	55,507	5,9829	
Serbest Sialik Asit (mg/dl)	Endometriozis	7,188	1,5320	0,911
	Kontrol	7,147	1,5272	
Beyaz Küre (/mm ³)	Endometriozis	8383,41	2522,202	0,612
	Kontrol	8086,67	2289,215	
Hb (gr/dl)	Endometriozis	12,759	1,2006	0,119
	Kontrol	12,317	1,1145	

Endometriozisli hastaların tümü ile kontrol grubundaki hastaların karşılaştırılmasında yaş, VKİ, CA 19-9, beyaz küre, hemoglobin ve serbest sialik asit değerleri arasında istatistiksel açıdan fark bulunmadı (p değeri >0,05).

CA 125 açısından iki grup karşılaştırıldığında ise anlamlı olarak endometriozis grubunda daha yüksek değerler saptandı (p = 0,001).

Total sialik asit değerleri karşılaştırıldığında endometriozis grubunda anlamlı olarak daha yüksek değerler bulundu (p =0.005).

Yapılan korelasyon analizinde ise endometriozis grubunda CA 125'in total sialik asit değerleri ile pozitif yönde güçlü bir ilişkisi saptanırken (r=0.675, p=0.001), kontrol grubunda böyle bir ilişki görülmedi (Şekil 11).



Şekil 11: Endometriozis grubunda total sialik asit ve CA 125 korelasyonu.

İki grup arasında menstrüasyon düzenleri ve dismenore şikayetleri açısından (menstrüasyon düzenleri açısından $p=0.116$, dismenore şiddeti açısından ise $p=0.681$) anlamlı fark saptanmadı.

Erken evre ve ileri evre olarak gruplandırılan endometriozis grubundaki hastalar önce kendi aralarında sonrada kontrol grubu ile tek tek karşılaştırılmaları sonucunda yaş, VKİ, beyaz küre, hemoglobin, CA 19-9 ve serbest sialik asit değerleri arasında anlamlı fark olmadığı görüldü (Tablo 6).

Tablo 6: Evrelerin ve kontrol grubunun yaş, VKİ, beyaz küre, hemoglobin, CA 19-9 ve serbest sialik asit değerleri.

Değişken	Grup	Ortalama ± standart deviasyon (Minimum –maksimum)	P
Yaş	Erken Evre Endometriozis	27.88±4.091 (22-35)	0.610
	İleri Evre Endometriozis	29.29±3.862 (22-35)	
	Kontrol	28.73±5.044 (20-39)	
VKİ (kg/m ²)	Erken Evre Endometriozis	24.712±4.3961 (18.3-33.3)	0.094
	İleri Evre Endometriozis	22.975±2.7488 (18.4-28.3)	
	Kontrol	22.670±2.5406 (17.6-27.1)	
Beyaz Küre	Erken Evre Endometriozis	8034.71±2370.462 (3700-11790)	0.654
	İleri Evre Endometriozis	8630.42±2645.943 (5500-14500)	
	Kontrol	8086.67±2289.215 (4500-13000)	
Hemoglobin (gr/dl)	Erken Evre Endometriozis	13.153±1.1375 (10.7-14.8)	0.056
	İleri Evre Endometriozis	12.479±1.1876 (10.0-14.5)	
	Kontrol	12.317±1.1145 (10.3-15.0)	
Serbest Sialik Asit (mg/dl)	Erken Evre Endometriozis	7.659±1.8382 (5.0-11.4)	0.249
	İleri Evre Endometriozis	6.854±1.2047 (4.6-9.9)	
	Kontrol	7.147±1.5272 (3.9-10.0)	
CA 19-9 (IU/ml)	Erken Evre Endometriozis	11.669±6.4773 (2.5-21.0)	0.130
	İleri Evre Endometriozis	17.219±15.2731 (2.5-63.0)	
	Kontrol	11.935±6.9891 (2.5-30.0)	

Endometriozisli hastalarının kendi aralarında ve kontrol grubuna göre yapılan karşılaştırmada menstrüasyon düzenleri ve dismenore açısından anlamlı fark bulunmadı.

CA 125 ve total sialik asit değerlerinin evreler arasında ve kontrol grubu ile karşılaştırılmaları sonucunda gruplar arasında anlamlı fark izlendi (Tablo 7).

Tablo 7: Evrelerin ve kontrol grubunun CA 125 ve total sialik asit değerleri.

Değişken	Grup	Ortalama ± standart deviasyon (Minimum –maksimum)	p
CA 125 (IU/ml)	Erken Evre Endometriozis	38.500±22.0363 21.4-119.0	0.012
	İleri Evre Endometriozis	64.696±84.5051 21.8-443.0	
	Kontrol	22.223±6.9534 10.2-36.8	
Total Sialik Asit (mg/dl)	Erken Evre Endometriozis	60.671±13.1974 38.9-91.2	0.017
	İleri Evre Endometriozis	67.179±21.2055 44.6-119.5	
	Kontrol	55.507±5.9829 42.8-67.9	

CA 125 değerleri açısından ileri evrede daha yüksek değerler bulunmakla beraber erken evre ile ileri evre hastalar arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0.169$). Her iki grup hasta kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ise $p=0.001$ olarak her iki grupta anlamlı şekilde daha yüksek kan CA 125 seviyeleri bulundu.

Endometriozis hastalarında TSA seviyeleri açısından erken evre ile ileri evre hastalar arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0.159$). Erken evre endometriozis grubu ile kontrol grubu arasında da anlamlı fark görülmedi ($p=0.243$). İleri evre endometriozis grubunda ise kontrol grubuna göre anlamlı şekilde TSA seviyeleri daha yüksek bulundu ($p=0.004$).

5.TARTIŞMA

Endometriozis, kadınların sık rastlanılan ve önemli sağlık sorunlarından birisidir. Kesin tanısı için cerrahiye ihtiyaç duyulmasından dolayı sıklığı tam olarak bilinmese de üreme çağındaki kadınların %5-15'inde ve infertil kadınların %25-35'inde endometriozis olduğu tahmin edilmektedir (1,2,4,5).

Fonksiyon gören endometrium benzeri dokunun uterus kavitesi dışında bulunması sonucu oluşan endometriozis, hormon spesifik bir hastalıktır. Postmenopozal kadınlarda (hormon replasman tedavisi alanlar hariç) ve menarştan önceki dönemlerde nadiren görülür.

İlk olarak 1700'lü yıllarda tıbbi yayınlarda bahsedilen endometriozisin, patogenezinin yönelik ilk açıklama 1920'li yıllarda Dr. John Sampson tarafından kaleme alınmıştır (6). Sampson, menstrüasyon sırasında canlı endometrium parçalarının döküldüğünü ve tubalardan geçerek peritona/overlere implante olduğunu; böylece endometriotik odakların oluştuğunu öne sürmüştür. Günümüze kadar en yaygın kabul gören teoriyi yapılan çalışmalar da desteklemiştir. Fakat bu teori vücudun farklı yerlerindeki endometriozisi ve neden her retrograd menstrüasyon kanaması olan hastada endometriozis oluşmadığını açıklamaya yetmemektedir. Bu nedenle etyolojiyi açıklamaya yönelik çok sayıda değişik hipotez ortaya atılmıştır.

Son yıllarda öne çıkmaya başlayan bir hipotez, hastalığın immün ve genetik kökenli oluştuğunu öne sürmektedir. Bu hipotezi destekleyen çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Fakat hala tam olarak neyin hastalığın oluşumunu tetiklediği net ortaya koyulamamakta olup araştırmalar devam etmektedir.

Hastalığın etyolojisindeki belirsizlik ve çeşitlilik, klinik bulgularda da kendini göstermektedir. Hastalar asemptomik olabilirler veya subfertilite, dismenore, disparoni veya kronik ağrı şikayeti ile başvurabilirler. Dismenore, sıklıkla menstrüel kanamadan önce başlar ve menstrüel dönem boyunca devam eder. Ağrı çoğu zaman bilateraldir ve yayılımı

değişkendir. Bazı kadınlarda yaygın endometriozis olmasına rağmen, ağrı az veya hiç olmayabilir. Bazen de minimal endometriozisi olup, şiddetli ağrı tanımlayan hastalar görülebilir. Şiddetli pelvik ağrı, genellikle derin infiltratif endometriozis ile uyumludur (68,69).

Lokal semptomlar rektum, üreter ve mesane tutulumundan kaynaklanabilir. Aşağı bel ağrısı oluşabilir. Üreterde blokaj olursa, siklik ağrı, dizüri ve hematüri ile sonuçlanabilir. İntestinal kanal tutulumu (özellikle kolon ve rektum), ekstra pelvik hastalığın en sık rastlanan şeklidir. Karın ve bel ağrısına, abdominal distansiyona, siklik kanamaya, konstipasyon ve obstrüksiyona neden olabilir. Pulmoner endometriozis, adet döneminde oluşan hemoptizi ve dispne ile seyredir. Kutanöz endometroziste ise adet döneminde oluşan hassasiyet, şişlik ve kanama vardır.

Endometriozisli hastalarda ağrıya neden olan olası mekanizma, lokal peritoneal inflamasyon, doku hasarı ile birlikte olan derin infiltrasyon, adezyon formasyonu, fibrotik kalınlaşma ve endometriotik implantlarda menstrüel kanın birikimi ve dokuların fizyolojik hareketine bağlı ağrılı çekilmedir (69,70).

Tüm bu belirsizlikler hastalığın teşhisini de zorlaştırmaktadır. Tanısında kullanılan görüntüleme veya laboratuvar tetkiklerinin hiç birisi yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip olmayıp hastalığın kesin tanısı ancak cerrahi yapılp endometriotik lezyonların gözle görülmesi veya patolojik olarak gösterilmesi ile konulabilmektedir. Bu bilgiler ışığında çalışmamızı planlayıp, hastalığın non invazif tanısında ve evrelendirmesinde yeni bir laboratuvar testi olarak serum total ve serbest sialik asit seviyelerinin kullanılabilirliğinin araştırılmasını amaçladık.

Konrol grubu ile endometriozis grubu arasında ve endometriozis hastalarının kendi aralarında yapılan karşılaştırmada yaş, VKİ, hemoglobin ve beyaz küre değerleri açısından fark saptanmadı. Bu da gruplar arasında sialik asit (TSA, SSA) veya tümör belirteçleri üzerinde istatistiksel fark yaratabilecek mutlak etkilerinin olmaması yönünden anlamlıdır.

Hastalar menstrüasyon düzenleri ve dismenore şikayetlerine göre incelediğinde ise endometriozis grubu ile kontrol grubu ve endometriozis hastalarının kendi aralarında fark saptanmamıştır. Bu durumun hastalığın semptomlarının heterojen bir tablo ile seyretmesine ve bunun da evre ile ilişkisinin olmamasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz (190,191).

Son yıllarda değişik hastalıkların tanısında kullanılmaya başlayan yüksek moleköl ağırlıklı bir glikoprotein olan CA 19-9'un, (89) habis ve selim over tümörleri (90), ovarian endometriomalarda (91) arttığı ve endometriozisli hastalarda cerrahi tedavi sonrası cerrahi öncesi değerlerine göre belirgin olarak düştüğü bildirilmiştir (92). Endometrioziste CA 19-9'un sensitivitesi CA 125 ile karşılaştırıldığında (sırasıyla 0,34 ve 0,49) belirgin olarak daha düşüktür. Bundan dolayı erken evre endometriozis tanısında CA 19-9'un kullanımını kısıtlıdır (93).

Çalışmamızda da CA 19-9 seviyelerinde endometriozis grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadığını gördük. Endometriozis hastalarını erken evre ve ileri evre olarak kendi aralarında ve kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda da gruplar arasında anlamlı fark izlemedik. Endometriozis hastalarında CA 19-9'un yüksek değerleri ileri evrelerde daha yüksek oranda bulunabilmekle beraber, CA 125'e göre sensitivitesi ve spesifitesi daha düşüktür. CA 125 ile CA 19-9 ve diğer belirteçlerin kombine kullanımının endometriozis evreleri arasında tanıda katkısı olmadığı da literatürde belirtilmiştir (192-194). Bizim çalışmamızda da CA 19-9 seviyelerinin endometriozis tanısının konulmasında katkısının kısıtlı olduğu görüldü.

Klinikte birçok jinekolojik hastalıkta yaygın olarak kullanılan 200,00 Da ağırlığında, çölemik epitel ilişkili glikoprotein yapıda bir antijen olan CA 125'in heterojen ve kompleks bir yapısı vardır ve müsin olarak karakterize edilir (MUC16). Aşırı uzun bir N-terminal ucu ve burada 40-60 tekrardan oluşan bir tandem tekrar bölgesi vardır. Sitoplazmik ucu ise nispeten kısa olup bir fosforilasyon bölgesi içermektedir. CA 125 molekölü yoğun glikolizasyon içermektedir ve oligosakkarit zincirleri galaktoz, N-asetil galaktozamin, N-asetil glukozamin, mannoz, sialik asit ve fukoz içeren karbonhidrat epitoplardan zengindir (79).

Yapılan çalışmalarda CA 125 antijeninin endometrium, endoserviks, periton gibi çok sayıda normal doku tarafından salgılanmakta olduğu gösterilmiştir (81). Pittaway ve Favez (81) CA 125 seviyelerinin endometriozisli olan ve olmayan kadınlarda menstrüasyon esnasında arttığını göstermişler ve bu nedenle menstrüasyon esnasında CA 125 seviyelerine bakılmamasını önermişlerdir.

CA 125'in en önemli kullanım yeri over kanserlerinin tedavisi esnasında alınan cevabın takibidir. Aşırı yüksek CA 125 seviyeleri endometriozis, tubovarian abseler ile multiorgan tüberküloz enfeksiyonunda bildirilmiştir. (82)

CA 125 taraması ile endometriozis tanısının konulması amacıyla yapılan çok sayıda çalışmada sensitivite ve spesifiteyi asıl etkileyenin hastalığın evresi olduğu görülmüştür. Tipik olarak ileri evre endometriozisli çoğu hastada ve bazı erken evre hastalarında aynı over kanserli hastalarda olduğu gibi serum CA 125 seviyeleri yüksek saptanmıştır (83-86). Hastalığın her evresi göz önüne alındığında testin sensitivitesinin %4-100 arasında ve spesifitesi %38-100 arasında değişmekte olduğu görülmüştür ve sonuç olarak testin kötü tanısal performansı olduğuna karar verilmiştir (87). Eğer yalnız ileri evre hastalar hesaplamada kullanılırsa testin sensitivitesi %0-100, spesifiteside %44-95 arası hesaplanmıştır ve bu vakaların tanısında testin daha iyi bir performans gösterdiği belirtilmiştir (ortalama %90 spesifite, %47 sensitivite) (87).

CA 125 seviyelerinin endometriozisin rekürrensini tespit etmek veya cerrahi tedavinin başarısını görmek amacıyla kullanımı önerilmektedir (87).

Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak endometriozis grubunda kontrol grubuna oranla daha yüksek CA 125 seviyeleri bulundu. Ayrıca hem erken evre hem de ileri evre hastalarla kontrol grubu arasında anlamlı fark bulundu. Endometriozis evreleri arasında ise ileri evrede daha yüksek değerler bulunmakla beraber fark saptanmadı. Bu bulgu daha önceki bazı çalışmalar ile (193,194) benzer şekilde CA 125'in endometriozis tanısında kullanılabileceğini bilgisini desteklemekte. Fakat özellikle erken evre endometriozis hastalarında değerlerin CA 125'in normal kan değerlerinin (0-35 IU/ml) biraz üzerinde bulunması nedeni ile bu hasta grubunda daha fazla sayıda hasta içeren ilave çalışmalara ihtiyaç vardır.

Son yıllarda üzerinde çalışmalar yoğunlaşan SA'ler, serum ve dokularda bulunan glikolipid ve glikoproteinlerin terminal oligosakkarit zincirlerinin önemli bir komponentidirler (174).

Asidik yapılarından dolayı membranların negatif elektrik yüküne önemli katkıda bulunan SA'ler, konformasyonel stabilizasyon, proteazlara karşı koruma, su bağlama kapasitesinin artırılması ve hücresel tanıma gibi önemli fonksiyonlara sahiptir (173).

Hücre-hücre ya da hücre-matriks etkileşimlerinde ve biyolojik bilginin transferinde rol oynarlar. Spesifik hücresel tanıma bölgelerini maskeleyen yeteneğine de sahip olan SA'ler, glukokonjugatların makromoleküler yapısını etkileyebilir ve glikolipid ve glikoproteinlere antijenik özellik kazandırabilirler (195).

SA büyük bir çoğunluğu proteinlere (%85-90'lık kısmı), ufak bir kısmı ise lipide bağlı (lipite bağlı sialik asit: LSA) (%10-15'lik kısım) formda bulunur (159). Bu iki fraksiyon total sialik asidi (TSA) oluşturur (196-198). Tertov ve ark.'ları SA'in serbest bir havuz oluşturmadığını, plazmadaki LDL'nin yapısında yer alan SA'in ya da desialilasyon sonucu membrandan salıverilen SA'in plazmadaki protein ve lipidlere transferiyle glikoprotein ve glikolipidlere bağlı hale geldiğini bildirmişlerdir (199).

Sialik asit miktarları cinsiyete bağımlı değildir. Serum ve plazmada farklılık göstermez (200,201).

Normal bireyin SA düzeyleri değişiklik göstermez ancak çeşitli hastalıklar, gebelik ve özellikle kanser gibi hücre dejenerasyonuna neden olan durumlarda SA düzeyleri artar (195,197,200,202-207).

Bazı habis hastalıklarda LSA artışı ön plandayken, bazılarında TSA artışı daha önemlidir. Bunlardan akciğer, gastrointestinal sistem, jinekolojik ve hematolojik habis hastalıklar, LSA değerlerinin en yüksek olduğu hastalık gruplarıdır (197,202,205,207).

Peptik ülser, romatizmal ve hematolojik hastalıklar, enfeksiyonlar, Behçet hastalığı gibi selim patolojik durumlarda da SA değerleri artmaktadır ancak habis hastalıklardaki düzeylere ulaşmamaktadır (197,202,204,206,208). Sialik asitlerin plasenta ve fetüsü, annenin immün sisteminin reddetmesine karşı koruduğu gösterilmiş ve hamilelikteki SA artışı buna bağlanmıştır (169,209,210). Bunun yanı sıra yaşlı eritrositlerin yıkımına bağlı olarak plazma SA düzeyi artmaktadır (211-213). Çeşitli ilaçların da plazma SA düzeyini arttırdığı bildirilmiştir (202).

Tümör dokusunda hücre yapım ve yıkımı normal dokuya kıyasla %70 daha fazladır. Plazmada SA artışı habis hücre yıkımının bir yansıması olarak kabul edilmektedir. Çoğalan tümör hücresi dokuda kısa bir süre içinde ölmektedir. Sonuçta hücre kaybı faktörü fazla olan tümörde, hücrede fazla miktarda bulunan glikoproteinlerin plazmaya ve doku sıvılarına yansıması doğaldır (214). Benzer şekilde hızlı hücre sentezinin olduğu durumlarda, karaciğerinin bir kısmı çıkartılan hastalarda karaciğer rejenerasyonuna, hamilelerde hızla büyüyen fetüsa, laktasyonda meme dokusundaki epitelyum proliferasyonuna bağlı olarak SA'in plazmada arttığı gösterilmiştir. Hastalıklarda SA'in yüksekliğinin patojenitenin şiddetini yansıttığı savunulmaktadır (169,210).

Kanserlerde serum glikoproteinlerinde bir artışın olabileceği 1957'den bu yana savunulmaktadır (214). Yapılan çalışmalar tümör hücrelerinin farklı tipte glikoprotein

sentezleyen enzimler taşıdığını ve sentezlenen maddelerin çok miktarda SA içerdiğini ortaya koymuştur (159,214-216).

Brozmanova ve ark.'ları (1971) (209), Khadopkar ve ark.'ları (1975) (169), Mrochek ve ark.'ları (1976) (210), Silver ve ark.'ları (1976) (212), Shearer ve ark.'ları (1977) (217), Katapodis ve ark.'ları (1982) (218) ve diğer bazı araştırmacılar TSA ve LSA'in kanserli hastaların serumlarında, hastalığın erken döneminde artmaya başladığını belirlediler. Bu çalışmalarda SA'in selim hastalıklarda da plazmada arttığı ancak bu artışın kanserdeki düzeylere ulaşmadığı bildirildi (169,209,210,207-224).

Sialik asitin tümör hücresi yüzeyindeki antikör reseptörlerini maskeleyerek bu hücrelerin immün kontrolden kurtulmasına yol açtığı ve direkt olarak habis hastalığın gelişmesinden sorumlu olduğu da savunulmaktadır (210,225). Horgan kanser dokusundaki LSA artışının konağın immün sistemini baskıladığını ve habis hücrenin aktivitesini artırdığını ileri sürdü (201). Sialik asit artışının mı immün sistemi baskıladığı, yoksa immün sistemin baskılanması sonucu mu SA sentezinin arttığı halen yoğun bir şekilde tartışılmaktadır (169,201,210,219,226).

Sialik asitin hücre-hücre ve hücre-matriks ilişkisinde önemli olduğu ve tümör hücresi ile etrafındaki ilişkiyi düzenlediği bulunmuştur (216). Hücre membranındaki aşırı sializasyon β -1 integrinlerini kapatarak hücrenin galectin-3'e adezyonunu engelleyerek, hücre adezyonunun azalmasına yol açmakta, bu yolla hücreyi apoptozisten korumakta ve tümör hücresinin kolay invazyon yapmasına imkan sağlamaktadır (227). Böylece SA tümör hücresinin damarlara invazyon yaparak yakın ve uzak metastaz geliştirmesinde etkili olmaktadır (202,226).

Sialik asitin tümör hücresinin yüzeyini maskeleyerek bu hücreyi konağın immün sisteminden korumasının keşfedilmesinden sonra (222), SA'lerin tümör hücresinden uzaklaştırılmasının etkileri araştırılmaya başlanmıştır. Irimura ve ark.'ları ile Kijima-Suda ve ark.'ları yaptıkları deneysel çalışmalarda SİT enzim aktivitesinin artmasının kolon kanserinin akciğere metastaz yapma oranını artırdığını, aynı çalışmalarda SİT aktivitesinin engellenmesiyle de bu metastaz oranının azaldığı gösterilmiştir (215,228).

Sialil transferaz enzimi, SA metabolizmasında görevli bir enzim olup SA sentezinde rol alır (157). Kanserli hastalarda plazmadaki SA artışına paralel olarak SİT aktivitesinin de arttığı bildirilmektedir (215,228,229). Yüzeyinde SA miktarı düşük olan kanser hücrelerinin metastatik aktivitesinin düşük olduğu gösterilmiştir (228).

Serum yüksek TSA düzeylerinin artmış kardiyovasküler mortalite ve serebrovasküler hastalıklarla olan ilişkisi son yıllarda önem kazanmıştır (230-233). Akut miyokart infarktüsü

sonrası serum SA düzeylerinde gözlenen artıştan çeşitli mekanizmaların sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür.

Oligosakkarid yan zincirlerinin terminal pozisyonunda SA kalıntıları bulunması nedeniyle akut faz proteinlerinin karaciğerden dolaşıma artmış atılımının, akut miyokart infarktüsü sonrası serum SA konsantrasyonlarındaki artışta rol oynayabileceği bildirilmiştir (154,229,234).

Sialik asitin kana salıverilmesi spontanöz ya da sialidaz aracılığı ile olabilir. Tümörlü hastalarda gözlenen serum SA düzeylerindeki artıştan, hücre yüzeyindeki SA içeren glukokonjugatlardan SA'in spontan olarak salıverilmesinin sorumlu olduğu gösterilmiştir (229). Miyokart infarktüslü hastaların serum SA düzeylerindeki artıştan sialoglikokonjugatların terminal ucundan SA kalıntılarını ayıran sialidaz (160) aktivitesindeki artış da sorumlu olabilir. Akut miyokart infarktüsünden sonra sialidaz enzim aktivitesinde önemli bir artışın olduğu gösterilmiştir (235).

Bununla birlikte sialidaz aktivitesinde herhangi bir artış olmaksızın, tek başına oksidatif stresin de hücre yüzeyindeki oligosakkaritlerden SA salıverilmesini başlatabileceği gösterilmiştir (236). Reaktif oksijen türlerinin miyokardiyal iskemi sonrası üretiminin arttığı (237) ve bunun da akut inflamatuvar yanıtta ve post-iskemik doku nekrozunda önemli rol oynadığı bilinmektedir (238). Bu nedenle miyokardiyal iskemideki doku zedelenmesine eşlik eden oksidatif hasarın miyokardiyal hücreden ve/veya hücre membranından SA'lerin dolaşıma salıverilmesinde ve böylece akut miyokart infarktüsü sonrası serumda gözlenen SA artışında rolü olabilir.

Bu durumda oksidatif hasarı önleyici etkiye sahip olan bir molekülün, serum TSA düzeylerinde gözlenen artışı önleyebileceği açıktır. Mathew ve ark. (239), tarafından İsosorbitol ile miyokart infarktüsü oluşturulmuş sıçanların serum ve kalp dokusu TSA düzeylerinde bir artış olduğu, antioksidan etkiye sahip karnitinin verilmesinin de SA düzeylerinde bir azalmaya neden gösterilmiştir.

Literatürde endometrioziste tanısı ve evresi açısından serumda en kullanışlı belirteç olarak tanımlanan CA 125 ile ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur. CA 125 düzeyleri düşük sensitivitesi olmakla beraber özellikle ileri evre endometrioziste yüksek seviyelerde bulunabilmektedir. CA 125'in önemli bir yapısal komponenti olan SA hakkında endometriozisteki kan seviyeleri ile ilgili herhangi bir yayın bulunmamaktadır ve çalışmamız bu alanda ilk olma niteliği taşımaktadır.

Daha önce Berbec ve ark.'ları (240) over kanserli hastalarda CA 125 ile SA seviyeleri arasında pozitif korelasyon göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde endometriozisli hastalarda CA 125 seviyeleri ile TSA seviyeleri arasında pozitif yönde ve güçlü bir ilişki varlığını gösterdik.

Çalışmamızda endometriozisli hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek kan TSA seviyeleri saptadık.

Tespit ettiğimiz yüksek TSA seviyelerinin sebebinin, son yıllarda çok sayıda çalışmada da gösterilmiş olan endometrioziste artmış inflamasyon ve oksidatif hasara (241-243) bağlı hücre yıkımının artışı sonucu, hücre yüzeyinde bulunan SA konjugatlarının kana karışması ve kanda protein ve lipitlere bağlanarak TSA seviyelerini artırmasının olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca karaciğerden sentezi artmış olan akut faz reaktanları da SA ekleri içerdiğinden bu artışa katkıda bulunabilmektedirler (233,234).

Erken evre endometriozis grubu ile kontrol grubu arasında TSA seviyeleri açısından anlamlı fark görülmedi. Fakat ileri evre endometriozis grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek serum TSA değerleri bulundu. Erken evre ile ileri evre endometriozis grupları arasında ise fark görülmedi.

Bu bulgu bize aynı CA 125'e benzer şekilde hastalığın, evrelerine göre farklı patogenetik mekanizmalara bağlı olarak oluştuğunu düşündürmektedir ve özellikle ileri evre endometriozis hastalarının tanısında TSA seviyelerinin değerli bir serum belirteci olabileceğini göstermektedir.

Tümör hücrelerinin vücut immün sisteminden kaçınma ve doğal apoptozis göstermeme özelliğinin, endometriozisli hastaların ektopik endometrium hücrelerinde de olabileceği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (244,245).

Kanserli hastalarda artmış TSA (lipite bağlı, proteine bağlı, serbest SA) düzeyleri ile tümör hücresinin ilişkisinin benzerinin, çalışmamızda gösterdiğimiz yüksek TSA ile ileri evre endometriozis arasında da olabileceğini düşünmekteyiz.

Artmış sialidasyon sonucu endometriotik hücre yüzeyinin SA ile kaplanması, hücreye kontak inhibisyon ve apoptozise uğramama, vücut savunma hücrelerini atlatma özelliği kazandırıyor olabilir. Bu olay aynı zamanda kan serbest sialik asit ve total sialik asit seviyelerinde artışa yol açacaktır.

Bu konudaki hipotezimizi tespit etmek için hastalarda aynı zamanda kan SSA seviyelerini de ölçtük. Fakat yaptığımız analizde kontrol grubu ile endometriozis grubu arasında fark saptamadık. Evrelere göre gruplar tek tek incelendiğinde de benzer şekilde anlamlı fark bulamadık.

Bunun sebebi, SSA'in kararsız bir madde olması ve hızlı bir şekilde kandaki lipit ve protein moleküllerine bağlanması, serbest fraksiyonun hızlıca böbrekler yoluyla idrara atılması olabilir. Serbest sialik asit seviyeleri ancak aşırı miktarda artışların olduğu çok özel hasta gruplarında (Salla hastalığı, İnfantil Serbest Sialik Asit Depo hastalığı, Sialüri, v.b.) ölçülebilir. Bu nedenlerden dolayı daha hassas ve klinikte uygulanabilen laboratuvar yöntemleri bulunana kadar TSA seviyelerine ek olarak SSA seviyelerinin ölçülmesinin, tanıya ek katkısı olmadığı gibi maliyeti arttırdığından dolayı uygun olmadığı kanaatindeyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Endometriozis üreme çağındaki kadınların ortalama %10'unu etkileyen östrojen bağımlı, klinik olarak progresif seyreden, pelvik ağrı, dismenore, disparoni ve infertilite gibi şikayetlere neden olan, hastaya ve sağlık sistemine önemli maddi yük getiren selim jinekolojik bir hastalıktır. Endometriozis patofizyolojisi tüm yönleriyle hala tam olarak aydınlatılamamıştır ve pek çok güncel klinik ve prelinik çalışmanın odağı konumundadır.

Günümüzde endometriozisin kesin tanısında altın standart hala laparoskopik veya açık cerrahidir. Tanı için non-invazif tanımlanmış yetkin hiçbir klinik test bulunmamaktadır ve bu amaca yönelik pek çok çalışma literatürde mevcuttur. Hastalığın patogenezi açıklamaya yönelik mekanizmaların çokluğuna rağmen moleküler patolojinin komponentleriyle oluşturulmuş bir tanısal belirtece ihtiyaç duyulmaktadır.

Endometriozis tanısında kullanılacak muhtemel bir non-invazif belirtecin tanımlanması ile sadece endometriozisin tanısının konulması amacıyla uygulanan çoğu cerrahiye gerek kalmaması, risk altındaki popülasyonun tanımlanması, ilerde infertilite gibi pek çok olumsuz klinik sonuca ulaşabilecek endometriozisin erken tanısının konulması ve çoğu hastada invazif girişime gerek kalmaması sayesinde cerrahinin getireceği risk ve anksiyetenin önlenmesi gibi olumlu sonuçlara ulaşılacaktır.

Endometriozis ve kontrol grubundaki hastalar arasında dismenore varlığı, menstrüel düzen, yaş, VKİ, hemoglobin, beyaz küre değerleri açısından fark saptanmadı. Bu da gruplar arasında sialik asitler (TSA veya SSA) veya tümör belirteçleri üzerinde fark yaratabilecek muhtemel etkilerin olmaması yönünden önemlidir.

Çalışmamız, endometriozis tanısında serum total ve serbest sialik asit seviyelerinin değerlendirilmesinin yanı sıra HPLC/tandem kütle spektrometre metodu ile serumda ilk kez çalışılması açısından literatürde ilk olma özelliğini taşımaktadır.

Endometriozis ve kontrol grubundaki hastalar arasında CA 125 seviyeleri özellikle ileri evrede (III ve IV) mevcut literatürü destekleyecek şekilde daha yüksek saptandı.

Çalışmamızda endometriozis hastaları grubunda kontrol hastaları grubuna göre daha yüksek kan TSA seviyeleri saptadık.

Ayrıca CA125 seviyeleri ile TSA arasında güçlü ve pozitif bir ilişkinin varlığını da gösterdik. Bu sonucun muhtemel nedenleri arasında:

-Sialik asitin mevcut non-invazif serum belirteçlerinin en kullanışlısı olarak tanımlanan CA 125'in önemli bir yapısal komponenti olması,

-Endometrioziste artmış inflamasyon ve oksidatif hasara bağlı, hücre yıkımının artışı sonucu hücre yüzeyinde bulunan SA konjugatlarının kana karışması ve kanda protein ve lipidlere bağlanarak TSA seviyelerini arttırması,

-Endometriotik hücrelerde tümör hücrelerine benzer şekilde vücut immün sisteminden kaçma, doğal apoptozis göstermeme özelliğinin artmış sialidasyon nedeniyle oluşabilir. Bu da kan sialik asit seviyelerinde artışa yol açabilir.

Endometriozis ve kontrol grubu SSA seviyeleri arasında anlamlı bir fark saptamadık. Buna neden SSA'in kararsız bir madde olması ve hızlı bir şekilde kandaki lipit ve protein moleküllerine bağlanması, serbest fraksiyonun hızlıca böbrekler yoluyla idrara atılması olabilir. Serbest sialik asit seviyeleri ancak aşırı miktarda artışların olduğu çok özel hasta gruplarında (Salla hastalığı, İnfantil Serbest Sialik Asit Depo hastalığı, Sialüri, v.b.) ölçülebilir. Bu nedenlerden dolayı daha hassas ve klinikte uygulanabilen laboratuvar yöntemleri bulunana kadar TSA seviyelerine ek olarak SSA seviyelerinin ölçülmesinin, tanıya ek katkısı olmadığı gibi maliyeti arttırdığından dolayı uygun olmadığı kanaatindeyiz.

Sonuç olarak endometriozis tanı ve evrelemesinde yeni bir serum belirteci olarak özellikle ileri evre endometriozis hastalarında serum TSA seviyelerinin ölçülmesinin uygun olacağı, ancak daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Leyendecker G, Herbertz M, Kunz G, Mall G. Endometriosis results from the dislocation of basal endometrium. *Hum Reprod.* 2002;17:2725–36.
2. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2009;360:268–79.
3. Leyendecker G, Kunz G, Noe M, Herbertz M, Mall G. Endometriosis: a dys-function and disease of the archimetra. *Hum Reprod. Update* 1998;4:752–62.
4. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1997;24:235-238.
5. Sanfillippo JS. Endometriosis in adolescents, in Wilson EA editör. *Endometriosis.* Alan R.Liss Inc. New York. 161-172,1987
6. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstruel dissemination of endometrial tissue into the pelvik cavity. *AJOG.* 1927;14:422-69.
7. Olikier AJ, Harris AE. Endometriosis of the bladder in a male patient. *J Urol.* 1971;106:858.
8. Schrodtr GR, Alcorn MO, Ibanez J. Endometriosis of the male urinary system: a case report. *J Urol.* 1980;124:722-20
9. Liu DTY, Hitchcock A. Endometriosis: its association with retrograde menstruation, dysmenorrhea and tubal pathology. *Br J Obstet Gynaecol.* 1986; 93: 859.
10. Ishimaru T, Masuzaki H. Peritoneal endometriosis: endometrial tissue implantation as its primary etiologic mechanism. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165:210.
11. Jenkins S, Olive DL, Haney AF. Endometriosis. Pathogenetic implications of the anatomic distribution. *Obstet Gynecol.* 1986;67;335.

12. Kruitvagen RFPM, Poels LG, Willemsen WNP et al. Endometrial epithelial cells in peritoneal fluid during the early follicular phase. *Fertil Steril*. 1991;55:297.
13. Scott RB, TeLinde RW, Wharton LR Jr. Further studies on experimental endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1953;66:1082.
14. Olive DL, Henderson DY. Endometriosis and mullerian anomalies. *Obstet Gynecol*. 1987;69:412.
15. Gramer DW, Wilson E, Stillman RJ, Berger MJ et al. The relation of endometriosis to menstrual characteristics, smoking and exercise. *JAMA*. 1986;355:1904.
16. Halme J, Becker S, Hammond MG, Raj SG, Talbert LM. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol*. 1993;64:151-4.
17. Koninckx PR, De Moor P, Brosens IA. Diagnosis of the luteinized unruptured follicle syndrome by steroid hormone assays in peritoneal fluid. *Br J Obstet Gynaecol*. 1980b;87:929-34.
18. Haney AF. Endometriosis: pathogenesis and pathophysiology. in: Wilson EA, ed. *Endometriosis*. New York: AR Liss, 1987: 23-51.
19. Ramey JW, Archer DF. Peritoneal fluid: its relevance to the development of endometriosis. *Fertil Steril*. 1993;60:1-14.
20. Meyer R. Veberden stand der frage der adenomyositis, adenomyoma in allgemeinen, adenomyosis und adenomyometritis sarcomatosa. *zentralblatt für Gynakologie*. 1919;36:355-66.
21. Schiffrin BS, Erez S, Moore JG. Teen-age endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1973;16:973.
22. Clark AH. Endometriosis in a young girl. *JAMA*. 1948;136:690.
23. El-Mahgoub S, Yaseen S. A positive proof for the theory of coelomic metaplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 1980;137:137.

24. Javert CT. The spread of benign and malignant endometrium in the lymphatic system with a note of coexisting vascular involvement. *Am J Obstet Gynecol.* 1952;64:780–806.
25. Sampson JA. Metastatic or embolic endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into venous circulation. *Am J Pathol.* 1927;3:93–110.
26. Hobbs JE, Bortnick AR. Endometriosis of the lungs: experimental and clinical study. *Am J Obstet Gynecol.* 1940;40:832–843.
27. Jubanyik KJ, Comite F. Extrapelvic endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1997;24:411–440.
28. Von Recklinghausen F. Adenomyomas and cystadenomas of the wall of the uterus and tube: Their origin as remnants of the wolffian body. *Wien Klin Wochenschr.* 1896;8:530.
29. Russell WW. Aberrant portions of the müllerian duct found in an ovary. Ovarian cysts of müllerian origin. *Bull Johns Hopkins Hospital.* 1899;10:8–10.
30. Levander G, Normann P. The pathogenesis of endometriosis: an experimental study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1955;34:366-98.
31. Merrill JA. Endometrial induction of endometriosis across Millipore filters. *Am J Obstet Gynecol.* 1966;94:780-9.
32. Donnez J, Squifflet J, Pirard C, Jadoul P, Wyns C, Smets M. The efficacy of medical and surgical treatment of endometriosis-associated infertility: arguments in favour of a medico-surgical approach. *Hum Reprod Update.* 2002 Jan-Feb;8(1):89-94.
33. Nisolle M, Casanas-Roux F, Donnez J. Immunohistochemical analysis of proliferative activity and steroid receptor expression in peritoneal and ovarian endometriosis. *Fertil Steril.* 1997;68(5):912-19.
34. Dmowski WP, Steele RN, Baker GF. Deficient cellular immunity in endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;141:377-83.
35. D'Hooghe TM, Hill JA. Immunobiology of endometriosis. in: Bronston R, Anderson DJ, eds. *Immunology of reproduction.* Cambridge, MA: Blackwell Scientific 322-56,1996.

36. Aplin AE, Howe A, Alahari SK and Juliano RL. Signal transduction and signal modulation by cell adhesion receptors: the role of integrins, cadherins, immunoglobulin-cell adhesion molecules, and selectins. *Pharmacol Rev.* 1998;50:197-263.
37. Steele RW, Dmowski WP, Marmer DJ. Immunologic aspects of endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 1984;6:33-6.
38. Oosterlynck D, Cornillie FJ, Waer M, Vandeputte M, Koninckx PR. Women with endometriosis show a defect in natural killer cell activity resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium. *Fertil Steril.* 1991;56:45-51.
39. Oosterlynck DJ, Meuleman C, Waer M et al.: The natural killer activity of peritoneal fluid lymphocytes decreased in women with endometriosis. *Fertil Steril.* 1992, 58: 290-95.
40. Melioli G, Semino C, Semino A, Venturini PL, Ragni N. Recombinant Interleukin-2 corrects in vitro the immunologic defect of endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 1993;30:218-77.
41. Oosterlynck DJ, Meuleman C, Waer M, Vandeputte M, Koninckx PR. The natural killer activity of peritoneal fluid lymphocytes is decreased in women with endometriosis. *Fertil Steril.* 1992;58:290-5.
42. Iwasaki K, Makino T, Maruyama T et al. Leukocyte subpopulations and natural killer activity in endometriosis. *Int J Fertil Menopausal Stud.* 1993;38:229-34.
43. Garzetti GG, Ciavattini A, Provinciali M et al. Natural killer activity in endometriosis: correlation between serum estradiol levels and cytotoxicity. *Obst. Gynecol.* 1993;81:665-8.
44. Tanaka E, Sendo E, Kavvague S, Hiroi M. Decreased natural killer activity in women with endometriosis. *Gynecol Obstet Invest.* 1992;34:27-30.
45. Hirata J, Kikuchi Y, Imazumi E, Tode T, Nagata I. Endometriotic tissues produce immunosuppressive factors. *Gynecol Obstet Invest.* 1993;37:43-7.
46. Zeller JM, Henig I, Radwanska E, Dmowski WP. Enhancement of human monocyte and peritoneal macrophage chemiluminescence activities in women with endometriosis. *Am J Reprod Immunol Microbiol.* 1987;13:78-82.

47. Halme J, Becker S, Haskill S. Altered maturation and function of peritoneal macrophages: possible role in pathogenesis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;156:783-9.
48. Halme J. Release of tumor necrosis factor-alpha by human peritoneal macrophages in vivo and in vitro. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161:1718-25.
49. Zhang R, Wild RA, Ojago JM. Effect of tumor necrosis factor-alpha on adhesion of human endometrial stromal cells to peritoneal mesothelial cells: an in vitro system. *Fertil Steril.* 1993;59:1196-201.
50. Halme J, White C, Kauma S, Estes J, Haskill S. Peritoneal macrophages from patients with endometriosis release growth factor activity in vitro. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;66:1044-9.
51. Kauma S, Clark MR, White C, Halme J. Production of fibronectin by peritoneal macrophages and concentration of fibronectin in peritoneal fluid from patients with or without endometriosis. *Obstet Gynecol.* 1988;72:13-8.
52. Van der ünden PJQ, De Goeij APFM, Dunselman GAJ et al. Expression of integrins and E-Cadherin in cells from menstrual effluent, endometrium, peritoneal fluid, peritoneum endometriosis. *Fertil Steril.* 1994;61:85-90.
53. Simpson JL, Elias S, Malinak LR, Buttram VC. Heritable aspects of endometriosis. 1. Genetics studies. *Am J Obstet Gynecol.* 1980;137:327-31.
54. Grimes DA, LeBolt SA, Grimes KR, Wingo PA. Systemic lupus erythematosus and reproductive function: a case control study. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;153:179-86.
55. Simpson JL, Malinak LR, Elias S, Garson S, Radvany RA. HLA associations in endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;148:395-7.
56. Kosugi Y, Elias S, Malinak LR, Nagata J, Isaka K, Takayama M, Simpson JL and Bischoff FZ. Increased heterogeneity of chromosome 17 aneuploidy in endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180:792-797.
57. Jiang X, Moriand SJ, Hitchcock A, Thomas EJ and Campbell IG. Allelotyping of endometriosis with adjacent ovarian carcinoma reveals evidence of a common lineage. *Cancer Res.* 1998;58:1707—1712.
58. Ludwig M, Bauer O, Wiedemann GJ, Diedrich K. Ureteric and pulmonary endometriosis. *Arch Gynecol Obstet.* 2001;265:158–161.

59. Zanetta G, Webb MJ, Segura JW. Ureteral endometriosis diagnosed at ureteroscopy. *Obstet Gynecol.* 1998;91:857–859.
60. www.endometriosis.org , 2010.
61. Clements PB. Pathology of endometriosis. *Pathol Annu.* 1990;245-95.
62. Shaw RW. *Endometriosis*, Blackwell Science Ltd. London, 1995.
63. Jansen RPS, Russell P. Non-pigmented endometriosis: clinical, laporoscopic and pathologic definition. *AJOG.* 1986;115:1154-59.
64. Memarzadeh S, Muse jr KN, Fox MD. *Endometriosis, Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment, International Edition, USA, 2003, 767-75.*
65. Brosens I, Donnez J. *The current status of endometriosis, research and management.* Partenon Publishing Group, UK, 1992, 337-45.
66. Abdala H, Rizk B. *Endometriosis, fast facts.* H P Limited, 1998, 7-65.
67. Ochs H, Schwppe W. Morphology, ultrastructure and receptors in endometriotic implants. *Endometriosis.* ed R. W. Shaw, Blackville Science, London, 1995, 16-37.
68. Koninckx PR, Meulaman C, Demeyere S, Lesaffre E, Cornillie FJ. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltratin endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril.* 1991;55:759-65.
69. Cornillie FJ, Oosterlynck D, Lauweryns JM, Konincks PR. Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance. *Fertil Steril.* 1990;53:978-83.
70. Barlow DH, Glynn CJ. Endometriosis and pelvic pain. *Bailieres Clin Obstet Gynaecol.* 1993;7:775-90.
71. American Fertility Society: Revised American Fertility Society Classification of Endometriosis. *Fertil Steril.* 1985;43:351-2.

72. Moen MH. Endometriosis in women with interval sterilization. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1987;66:451-4.
73. Naples JD, Batt RE, Sadigh H. Spontaneous abortion rate in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol.* 1981;57:509-12.
74. Olive DL, Fraklin RR, Gratkins LV. The association between endometriosis and spontaneous abortion. A retrospective clinical study. *J Reprod Med.* 1982;27:333-6.
75. Wheeler JM, Johnston BM, Malinak LR. The relationship of endometriosis to spontaneous abortion. *Fertil Steril.* 1983;39:656-60.
76. Metzger DA, Olive Di, Stohs GF, Franklin RR. Association of endometriosis and spontaneous abortion: effect of control group selection. *Fertil Steril.* 1986;45:18-22.
77. Fitz Simmons J, Stahl R, Gocial B, Shapiro SS. Spontaneous abortion and endometriosis. *Fertil Steril.* 1987;47:696-8.
78. Pittaway DE, Vernon C, Fayez JA. Spontaneous abortions in women with endometriosis. *Fertil Steril.* 1988;50:711-5.
79. Bojana M, Ninoslav M, Miroslava J. Identification of pregnancy-associated CA125-reactive protein as a carbohydrate-binding immunoglobulin G. *Archives of Biochemistry and Biophysics.* 2010;499:69-76.
80. Meden H, Fattahi-Meibodi A. CA 125 in benign gynecological conditions. *Int J Biol Markers.* 1998;13:231-7.
81. Pittaway DE, Fayez JA. Serum CA-125 antigen levels increase during menses. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;156:75-6.
82. Eltabbakh GH, Belinson JL, Kennedy AW, Gupta M, Webster K, Blumenson LE. Serum CA-125 measurements >65 U/mL. Clinical value. *J Reprod Med.* 1997;42:617-24.
83. Malkasian Jr GD, Knapp RC, Lavin PT, Zurawski Jr VR, Podratz KC, Stanhope CR, et al. Preoperative evaluation of serum CA 125 levels in premenopausal and postmenopausal patients with pelvic masses: discrimination of benign from malignant disease. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;159:341-6.

84. Pittaway DE, Fayez JA. The use of CA-125 in the diagnosis and management of endometriosis. *Fertil Steril*. 1986;46:790–5.
85. Moretuzzo RW, DiLauro S, Jenison E, Chen SL, Reindollar RH, McDonough PG. Serum and peritoneal lavage fluid CA-125 levels in endometriosis. *Fertil Steril*. 1988;50:430–3.
86. Barbati A, Cosmi EV, Spaziani R, Ventura R, Montanino G. Serum and peritoneal fluid CA-125 levels in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1994; 61: 438–42.
87. Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, Wiegerinck MA, Bongers MY, van der Veen F, et al. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a metaanalysis. *Fertil Steril*. 1998;70:1101–8.
88. Pittaway DE, Rondinone D, Miller KA, Barnes K. Clinical evaluation of CA-125 concentrations as a prognostic factor for pregnancy in infertile women with surgically treated endometriosis. *Fertil Steril*. 1995;64:321–4.
89. Koprowski H, Steplewski Z, Mitchell K, Herlyn M, Herlyn D, Fuhrer P. Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. *Somat Cell Genet*. 1979;5:957–71.
90. Ye C, Ito K, Komatsu Y, Takagi H. Extremely high levels of CA19-9 and CA125 antigen in benign mucinous ovarian cystadenoma. *Gynecol Oncol*. 1994;52:267–71.
91. Imai A, Horibe S, Takagi A, Takagi H, Tamaya T. Drastic elevation of serum CA125, CA72-4 and CA19-9 levels during menses in a patient with probable endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1998;78:79–81.
92. Matalliotakis I, Panidis D, Vlassis G, Neonaki M, Goumenou A, Koumantakis E. Unexpected increase of the CA 19-9 tumor marker in patients with endometriosis. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1998;19:498–500.
93. Harada T, Kubota T, Aso T. Usefulness of CA 19-9 versus CA 125 for the diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril*. 2002;78:733–9.
94. Vigano P, Somigliana E, Gaffuri B, Santorsola R, Busacca M, Vignali M. Endometrial release of soluble intercellular adhesion molecule 1 and endometriosis: relationship to the extent of the disease. *Obstet Gynecol*. 2000;95:115–8.

95. De Placido G, Alviggi C, Di Palma G, Carravetta C, Matarese G, Landino G, et al. Serum concentrations of soluble human leukocyte class I antigens and of the soluble intercellular adhesion molecule-1 in endometriosis: relationship with stage and non-pigmented peritoneal lesions. *Hum Reprod.* 1998;13:3206–10.
96. Daniel Y, Geva E, Amit A, Eshed-Englender T, Baram A, Fait G, et al. Do soluble cell adhesion molecules play a role in endometriosis? *Am J Reprod Immunol.* 2000;43:160–6.
97. Matalliotakis IM, Vassiliadis S, Goumenou AG, Athanassakis I, Koumantakis GE, Neonaki MA, et al. Soluble ICAM-1 levels in the serum of endometriotic patients appear to be independent of medical treatment. *J Reprod Immunol.* 2001;51:9–19.
98. Somigliana E, Vignani P, Candiani M, Felicetta I, Di Blasio AM, Vignali M. Use of serum-soluble intercellular adhesion molecule-1 as a new marker of endometriosis. *Fertil Steril.* 2002;77:1028–31.
99. Mueller MD, Vigne JL, Vaisse C, Taylor RN. Glycodelin: a pane in the implantation window. *Semin Reprod Med.* 2000;18:289–98.
100. Telimaa S, Kauppila A, Ronnberg L, Suikkari AM, Seppala M. Elevated serum levels of endometrial secretory protein PP14 in patients with advanced endometriosis. Suppression by treatment with danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161:866–71.
101. Joshi SG. Progestin-dependent human endometrial protein: a marker for monitoring human endometrial function. *Adv Exp Med Biol.* 1987;230:167–86.
102. Kruitwagen RF, Thomas C, Poels LG, Koster AM, Willemsen WN, Rolland R. High CA-125 concentrations in peritoneal fluid of normal cyclic women with various infertility-related factors as demonstrated with two-step immunoradiometric assay. *Fertil Steril.* 1991;56:863–9.
103. Abae M, Gibson M, Chapitis J, Riddick DH, Brumsted JR. CA-125 levels in human uterine fluid. *Fertil Steril.* 1992;57:531–4.
104. Takahashi K, Nagata H, Musa AA, Shibukawa T, Yamasaki H, Kitao M. Clinical usefulness of CA-125 levels in the menstrual discharge in patients with endometriosis. *Fertil Steril.* 1990;54:360–2.

105. Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril*. 2001;75:1–10.
106. Badawy SZ, Cuenca V, Stitzel A, Tice D. Immune rosettes of T and B lymphocytes in infertile women with endometriosis. *J Reprod Med*. 1987;32:194–7.
107. Dmowski WP, Gebel HM, Braun DP. The role of cell-mediated immunity in pathogenesis of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl*. 1994;159:7–14.
108. Witz CA, Montoya IA, Dey TD, Schenken RS. Characterization of lymphocyte subpopulations and T cell activation in endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 1994;32:173–9.
109. Wilson TJ, Hertzog PJ, Angus D, Munnery L, Wood EC, Kola I. Decreased natural killer cell activity in endometriosis patients: relationship to disease pathogenesis. *Fertil Steril*. 1994;62:1086–8.
110. Ho HN, Chao KH, Chen HF, Wu MY, Yang YS, Lee TY. Peritoneal natural killer cytotoxicity and CD25+ CD3+ lymphocyte subpopulation are decreased in women with stage III–IV endometriosis. *Hum Reprod*. 1995;10:2671–5.
111. Kanzaki H, Wang HS, Kariya M, Mori T. Suppression of natural killer cell activity by sera from patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;167:257–61.
112. Weed JC, Arquembourg PC. Endometriosis: can it produce an autoimmune response resulting in infertility? *Clin Obstet Gynecol*. 1980;23:885–93.
113. Mathur S, Peress MR, Williamson HO, Youmans CD, Maney SA, Garvin AJ, et al. Autoimmunity to endometrium and ovary in endometriosis. *Clin Exp Immunol*. 1982;50:259–66.
114. Gleicher N, Adelsberg BR, Liu TL, Cederqvist LL, Phillips RN, Siegel I. Immune complexes in pregnancy: III. Immune complexes in immune complex-associated conditions. *Am J Obstet Gynecol*. 1982;142:1011–5.
115. Meek SC, Hodge DD, Musich JR. Autoimmunity in infertile patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1988;158:1365–73.

116. Taylor PV, Maloney MD, Campbell JM, Skerrow SM, Nip MM, Parmar R, et al. Autoreactivity in women with endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol.* 1991;98:680–4.
117. Hunt JS, Chen HL, Hu XL, Tabibzadeh S. Tumor necrosis factor-alpha messenger ribonucleic acid and protein in human endometrium. *Biol Reprod.* 1992;47:141–7.
118. Eisermann J, Gast MJ, Pineda J, Odem RR, Collins JL. Tumor necrosis factor in peritoneal fluid of women undergoing laparoscopic surgery. *Fertil Steril.* 1988;50:573–9.
119. Bedaiwy MA, Falcone T, Sharma RK, Goldberg JM, Attaran M, Nelson DR, et al. Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: a prospective controlled trial. *Hum Reprod.* 2002;17:426–31.
120. Koyama N, Matsuura K, Okamura H. Cytokines in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 1993;43:45–50.
121. Harada T, Yoshioka H, Yoshida S, Iwabe T, Onohara Y, Tanikawa M, et al. Increased interleukin-6 levels in peritoneal fluid of infertile patients with active endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176:593–7.
122. Keenan JA, Chen TT, Chadwell NL, Torry DS, Caudle MR. Interferon-gamma (IFN-gamma) and interleukin-6 (IL-6) in peritoneal fluid and macrophage-conditioned media of women with endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 1994;32:180–3.
123. Taylor RN, Ryan IP, Moore ES, Hornung D, Shifren JL, Tseng JF. Angiogenesis and macrophage activation in endometriosis. *Ann N Y Acad Sci.* 1997;828:194–207.
124. Shifren JL, Tseng JF, Zaloudek CJ, Ryan IP, Meng YG, Ferrara N, et al. Ovarian steroid regulation of vascular endothelial growth factor in the human endometrium: implications for angiogenesis during the menstrual cycle and in the pathogenesis of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:3112–8.
125. Donnez J, Smoes P, Gillerot S, Casanas-Roux F, Nisolle M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis. *Hum Reprod.* 1998;13:1686–90.
126. Ortiz BD, Krensky AM, Nelson PJ. Kinetics of transcription factors regulating the RANTES chemokine gene reveal a developmental switch in nuclear events during T-lymphocyte maturation. *Mol Cell Biol.* 1996;16:202–10.

127. 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.
128. Khorram O, Taylor RN, Ryan IP, Schall TJ, Landers DV. Peritoneal fluid concentrations of the cytokine RANTES correlate with the severity of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169:1545–9.
129. Keenan JA, Chen TT, Chadwell NL, Torry DS, Caudle MR. IL-1 beta, TNF-alpha, and IL-2 in peritoneal fluid and macrophage-conditioned media of women with endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 1995;34:381–5.
130. Taketani Y, Kuo TM, Mizuno M. Comparison of cytokine levels and embryo toxicity in peritoneal fluid in infertile women with untreated or treated endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167:265–70.
131. Badawy SZ, Cuenca V, Stitzel A, Jacobs RD, Tomar RH. Autoimmune phenomena in infertile patients with endometriosis. *Obstet Gynecol.* 1984;63:271–5.
132. Dunselman GA, Bouckaert PX, Evers JL. The acute-phase response in endometriosis of women. *J Reprod Fertil.* 1988; 83:803–8.
133. Wild RA, Shivers CA, Medders D. Detection of antiendometrial antibodies in patients with endometriosis: methodological issues. *Fertil Steril.* 1992;58:518–21.
134. Kennedy SH, Starkey PM, Sargent IL, Hicks BR, Barlow DH. Antiendometrial antibodies in endometriosis measured by an enzyme-linked immunosorbent assay before and after treatment with danazol and nafarelin. *Obstet Gynecol.* 1990;75:914–8.
135. Halme J, Mathur S. Local autoimmunity in mild endometriosis. *Int J Fertil.* 1987;32:309–11.
136. Wang Y, Sharma RK, Falcone T, Goldberg J, Agarwal A. Importance of reactive oxygen species in the peritoneal fluid of women with endometriosis or idiopathic infertility. *Fertil Steril.* 1997;68:826–30.
137. Murphy AA, Santanam N, Morales AJ, Parthasarathy S. Lysophosphatidyl choline, a chemotactic factor for monocytes/T-lymphocytes is elevated in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:2110–3.

138. Murphy AA, Palinski W, Rankin S, Morales AJ, Parthasarathy S. Evidence for oxidatively modified lipid– protein complexes in endometrium and endometriosis. *Fertil Steril*. 1998;69:1092–4.
139. Kitawaki J, Noguchi T, Amatsu T, Maeda K, Tsukamoto K, Yamamoto T, et al. Expression of aromatase cytochrome P450 protein and messenger ribonucleic acid in human endometriotic and adenomyotic tissues but not in normal endometrium. *Biol Reprod*. 1997;57:514–9.
140. Dheenadayalu K, Mak I, Gordts S, Campo R, Higham J, Puttemans P, et al. Aromatase P450 messenger RNA expression in eutopic endometrium is not a specific marker for pelvic endometriosis. *Fertil Steril*. 2002;78:825–9.
141. Takayama K, Zeitoun K, Gunby RT, Sasano H, Carr BR, Bulun SE. Treatment of severe postmenopausal endometriosis with an aromatase inhibitor. *Fertil Steril*. 1998;69:709– 13.
142. Bulun SE, Zeitoun K, Takayama K, Noble L, Michael D, Simpson E, et al. Estrogen production in endometriosis and use of aromatase inhibitors to treat endometriosis. *Endocr Relat Cancer*. 1999;6:293–301.
143. Zeitoun KM, Bulun SE. Aromatase: a key molecule in the pathophysiology of endometriosis and a therapeutic target. *Fertil Steril*. 1999;72:961–9.
144. Bulun SE, Zeitoun KM, Takayama K, Simpson E, Sasano H. Aromatase as a therapeutic target in endometriosis. *Trends Endocrinol Metab*. 2000;11:22–7.
145. Bouquet de Joliniere J, Validire P, Canis M, Doussau M, Levardon M, Gogusev J. Human endometriosis-derived permanent cell line (FbEM-1): establishment and characterization. *Hum Reprod Update*. 1997;3:117–23.
146. Mai KT, Yazdi HM, Perkins DG, Parks W. Pathogenetic role of the stromal cells in endometriosis and adenomyosis. *Histopathology*. 1997;30:430–42.
147. Marcoux S, Mahoux R, Berube S. Laparoscopic Surgery in Infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian collaborative groupe on endometriosis. *N Engl J Med*. 1997;24:217-222.
148. Johnson RM, Endometriosis: the case for only aggressive treatment, *J Reprod Med*. 1998;43:309-315.

149. Mencaglia L, Wattiez A. Manual of gynecological laparoscopic surgery, ed. endo-press, Tuttlingen, 2001, 53-57.
150. The American Society for Reproductive Medicine, Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis, *Fertil Steril*. 1997;67:819.
151. Nigam PK, Narain VS, Kumar A. Sialic acid in cardiovascular diseases. *Indian J Clin Biochem*. 2006;21(1):54-61.
152. Blix G. The carbohydrate groups of the submaxillary mucin. *Z Physiol Chem*. 1936;240:43-54.
153. Traving C, Schauer R. Structure, function and metabolism of sialic acids. *Cell Mol Life Sci*. 1998;54(12):1330-49.
154. Taniuchi K, Chifu K, Hayashi N, Nakamachi Y, Yamaguchi N, Miyamoto N. A new enzymatic method for the determination of sialic acid in serum and its application for a marker of acute phase reactant. *Kobe J Med Sci*. 1981;27:91-102
155. Petren S, Vesterberg O. The N-acetylneuraminic acid content of five forms of human transferrin. *Biochim Biophys Acta*. 1989; 994: 161-165.
156. Schauer R, Kelm S, Reuter G, Roggentin P, Shaw L. Biochemistry and role of sialic acids. In: Rosenberg A, (ed). *Biology of the Sialic Acids*. New York: Plenum; 1995: 2-9.
157. Achyuthan KE, Achyuthan AM. Comparative enzymology, biochemistry and pathophysiology of human exo-alpha-sialidases (neuraminidases). *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*. 2001 May;129(1):29-64.
158. Fingerhut R, van der Horst GT, Verheijen FW, Conzelmann E. Degradation of gangliosides by the lysosomal sialidase requires an activator protein. *Eur J Biochem*. 1992;208(3):623-9.
159. Schauer R. Chemistry, metabolism and biological functions of sialic acids. In: Stuart T, Horton D (Eds.). *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*. Vol. 40. New York: Academic Press Inc; 1982: p.131-234.
160. Miyagi T, Tsuiki S. Purification and characterization of cytosolic sialidase from rat liver. *J. Biol. Chem*. 1985;26:6710-6.

161. Sarıboyacı AE, Uysal O, Tutak E, Candan Z, Kutlu M. (Editörler). Hidrops Fetalisli bir Konjenital Sialidozisli Yenidoğan Olgusuna Ait Karaciğer Ve Fibroblast Hücrelerinin Ultrastrüktürü. 18. Ulusal Elektron Mikroskopi Kongresi; 2007 Ağustos 26-29; Eskişehir, Türkiye: 1996.
162. Özben T. Elevated serum and urine sialic acid levels in renal diseases. *Ann Clin Biochem.* 1991;28:44-48.
163. Corfield AP, Wember M, Schauer R, Rott R. The specificity of viral sialidases. The use of oligosaccharide substrates to probe enzymic characteristics and strain-specific differences. *Eur J Biochem.* 1982;124:521-525.
164. Haverkamp J, Schauer R, Wember M. Neuraminic acid derivatives newly discovered in humans: N-acetyl-9-O-L-lactoylneuraminic acid, N,9-O-Diacetylneuraminic acid and N-acetyl-2,3-dehydro-2-deoxyneuraminic acid. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem.* 1976 Dec;357(12):1699-705.
165. Sillanauke P, Pönniö M, Jääskeläinen IP. Occurrence of sialic acids in healthy humans and different disorders. *Eur J Clin Invest.* 1999 May;29(5):413-25.
166. Lindberg G, Rastam L, Gullberg B, Eklund GA, Törnberg S. Serum sialic acid concentration and smoking: a population based study. *BMJ.* 1991 Nov 23;303(6813):1306-7.
167. Crook MA, Treloar A, Haq M, Tutt P. Serum total sialic acid and acute phase proteins in elderly subjects. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1994 Oct;32(10):745-7.
168. Crook M, Collins D, Lumb P, Fogelman I, Treloar A. The relationship between the female menopause and serum sialic acid, a known cardiovascular risk factor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998 Feb;76(2):185-7.
169. Khadapkar SV, Sheth NA, Bhide SV. Independence of sialic acid levels in normal and malignant growth. *Cancer Res.* 1975 Jun;35(6):1520-3.
170. Suzuki K. Sialic acid in biochemical pathology. In: Rosenberg, A ed. *Biology of the sialic acids.* New York: Plenum; 1995: 10-37.
171. Fabricius T, Scott DM, Kinne RK. Rabbit urinary tamm-horsfall glycoprotein. Chemical composition and tentative carbohydrate structure. *Biol Chem Hoppe Seyler.* 1989 Feb;370(2):151-8.

172. The Chemistry of Health. Chapter 3: Sugars and Fats: Are We What We Eat? Cell Membrane. Erişim Tarihi: 09.09.2010.

http://publications.nigms.nih.gov/chemhealth/images/ch3_plasma.jpg

173. Schauer R, Kelm S, Reuter G, Roggentin P, Shaw L. Biochemistry and role of sialic acids. In: Rosenberg A (Ed.). *Biology of Sialic Acids*. Chapter 2. New York: Plenum Press; 1995: p.7-67.

174. Ng SS, Dain JJ. Biological roles of sialic acid. In: Rosenberg A, Schengrund CL (Eds.). *Biochemistry*. New York: Plenum Press; 1976: p.59-102.

175. Jancik J, Schauer R, Streicher HJ. Influence of membrane-bound N-acetylneuraminic acid on the survival of erythrocytes in man. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem*. 1975;356(8):1329-31.

176. Calatroni A, Cordaro V, Salpietro C, Barberi I. Erythrocyte membrane sialic acid in newborn infants. *Acta Haematol*. 1984;71(3):198-203.

177. Harding SE, Halliday J. Removal of sialic acid from cardiac sarcolemma does not affect contractile function in electrically stimulated guinea pig left atria. *Nature*. 1980;21;286(5775):819-21

178. Crook M. The determination of plasma or serum sialic acid. *Clin Biochem*. 1993;26:31-8.

179. Banerjee M, Chowdury M. Induction of capacitation in human spermatozoa in vitro by an endometrial sialic acid binding protein. *Hum Reprod*. 1995;10(12):3147-53.

180. Schauer R. Sialic acid as antigenic determinants of complex carbohydrates. *Adv Exp Med Biol*. 1988;228:47-72.

181. Kelley LK, Ling BF, Johnson LW, Smith CH. Protein composition and structure of human placental microvillous membrane. External surface sialic acid containing extrinsic and intrinsic components. *Exp Cell Res*. 1979;123:167-76.

182. Kelm S, Schauer R. Sialic acids in molecular and cellular interactions. *Int Rev Cytol*. 1997;175:137-240.

183. Kazezoğlu C, Süer Gökmen S, Sunar B, Aygıt C, Çakır B. Benin ve melanom dışı malin deri tümörlü hastalarda serum total ve lipide bağlı siyalik asit düzeyleri. *Türk Biyokimya Dergisi*. 2007;32(1):17-21.
184. Yogeswaran G. Cell surface glycolipids and glycoproteins in malignant transformation. *Adv Cancer Res*. 1983;38:289-350.
185. Frank JS, Langer GA, Nudd LM, Seraydarian K. The myocardial cell surface, its histochemistry, and the effect of sialic acid and calcium removal on its structure and cellular ionic Exchange. *Circ Res*. 1977;41(5):702-714.
186. Schauer R, Corfield AP, Wember M, Danon D. A micro-method for quantitative determination of acylneuraminic acids from erythrocyte membranes. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem*. 1975;356(11):1727-32.
187. Polívková J, Vosmiková K, Horák L. Utilization of determining lipid-bound sialic acid for the diagnosis and further prognosis of cancer. *Neoplasma*. 1992;39(4):233-6.
188. Mendall MA, Patel P, Asante M, Ballam L, Morris J, Strachan DP, Camm AJ, Northfield TC. Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. *Heart*. 1997 Sep;78(3):273-7.
189. Haney AF, Jenkins S, Weinberg JB. The stimulus responsible for the peritoneal fluid inflammation observed in infertile women with endometriosis. *Fertil Steril*. 1991;56:408–413.
190. Renner SP, Strick R, Oppelt P, et al. Evaluation of clinical parameters and estrogen receptor alpha gene polymorphisms for patients with endometriosis. *Reproduction*. 2006;131(1):153-61.
191. D'hooghe TM, Debrock S, Hill JA, Meuleman C. Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved? *Semin Reprod Med*. 2003a;21:243–54.
192. Hill JA, Faris HM, Schiff I, Anderson DJ. Characterization of leukocyte subpopulations in the peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertil Steril*. 1988;50:216–222.
193. Toki T, Kubota J, Lu X, Nakayama K. Immunohistochemical analysis of CA125, CA19-9, and Ki-67 in stage III or IV endometriosis: positive correlation between serum CA125 level and endometriotic epithelial cell proliferation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000 Sep;79(9):771-6.

194. Somigliana E, Viganò P, Tirelli AS, Felicetta I, Torresani E, Vignali M, Di Blasio AM. Use of the concomitant serum dosage of CA 125, CA 19-9 and interleukin-6 to detect the presence of endometriosis. Results from a series of reproductive age women undergoing laparoscopic surgery for benign gynaecological conditions. *Hum Reprod.* 2004 Aug;19(8):1871-6. Epub 2004 Jun 24.
195. Schauer R. Sialic acids and their role as biological masks. *Trends Biochem Sci.* 1985;10:357-60.
196. Schauer R. Chemistry, Metabolism and Biological Function of Sialic Acids. *Adv Carbohydr Chem Biochem.* 1972;40:131-234.
197. Shamberger Rj. Serum Sialic Acid in Normals and in Cancer Patients. *J Clin Chem Clin Biochem.* 1984;22:647-51.
198. Smellie RM, Beeley JG. Sialic Acids: Their Analysis and Enzymic Modification. *Biochem Soc Symp.* 1974;40:87-116.
199. Tertov VV, Kaplun VV, Sobenin IA, Orekhov AN. Low-density lipoprotein modification occurring in human plasma possible mechanism of in vivo lipoprotein desialylation as a primary step of atherogenic modification. *Atherosclerosis.* 1998;138(1):183-95.
200. Dnistrian AM, Mimdicino H, Schwartz D, Schwartz MK. Biochemical Markers in Cancer. *Clin Chem.* 1984;30:1000-1.
201. Horgan IE. Total and Lipid-Bound Sialic Acid Levels in Sera from Patients with Cancer. *Clmea Chemica Acta.* 1982;118:327-31.
202. Tibil KM, Jones JD, Klee GG. Use and Limitation of Serum Total and Lipid-Bound Sialic Acid Concentration as Markers for Colorectal Cancer. *Cancer.* 1985;55:404-9.
203. Kökoğlu E, Uslu E, Uslu I. Tiroid Kanserlerinde Serum Lipidlerine Bağlı Sialik Asid Düzeyleri. VIII. Ulusal Biyokimya Kongresi. 1987:28.
204. Onat T, Eğilmez N, Cimrin A. Concentrations of Sialic Acid in Serum in Behcet's Disease. *Clinical Chemistry.* 1990;36:393.

205. Padmanabhan M, Hegde UC, Rao SS. Sialic Acid Levels in Serum and Leucocytes During Normal Menstrual Cycle and Pregnancy. *Indian J Med Res.* 1978;87:234-8.
- 206 Raymond JS. Sialic Acid as a General Tumor Marker. *Proceedings of AACR.* 1986;27:156.
207. Stefenelli N, Klotz H, Engel A, Bauer P. Serum Sialic Acid in Malignant Tumors, Bacterial Infection and Chronic Liver Disease. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1985;109:55-9.
208. Levisky H, Rothmarı G, Lapidot M, Asiaioaf D. Red Blood Cell Membrane and Serum Sialic Acid in Relation to Erythrocyte Sedimentation Rate. *Acte Haemat.* 1980;64:276-80.
209. Brozmanova E, Skrovina B. Sialic Acid and Bone Tumors. *Neoplasma.* 1972:115-24.
210. Doğan P, Muhtaroglu S. Pre-Eklampsi ve Eklampside Serum Total ve Lipide Bağlı Siyalik Asid Seviyeleri. *Erciyes Tıp Dergisi.* 1990;12:10-6.
211. Dunzendorfer U, Katopois N, Dnistrian AM. Et al. Plasma Lipid Bound Sialic Acid in Patients with Prostate and Blader Cancer. *Investigative Urology.* 1981;19:194-6.
212. Plucinsky MC, Riley MM, Prorok JJ, Alhadeff JA. Total and Lipid Associated Serum Sialic Acid Levels in Cancer Patients with Different Primary Sites and Differing Degrees of Metastatic Involvement. *Cancer.* 1986;58:234-8.
213. Streichman S, Segal E, Tatarsky I, et al. Moving Boundary Electrophoresis and Sialic Acid Concent of Normal and Polycythaemic Blood Cells. *Br J Haematol.* 1981;48:273-9.
214. Uİgen Alp I. Kadın Genital Kanserlerinde Serum Lipid-Bağlı Sialik Asit (LSA) Ölçümlerinin Yeri. *GATA Bülteni.* 1984;26:63-6.
215. Kijırna-Suda I, Miyazawa T, Itch M, et al. Possible Mechanism of inhibition of Experimental Pulmonary Metastasis of Mause Colon Adenocarcinoma 26 sublines by a Sialic Acid: Nucleosid Conjugate. *Cancer Res.* 1988;48:3728-32.
216. Wagner HE, Thomas P, Wolf BC, et al. Inhibition of Sialic Acid Incorporation Prevents Hepatic Metastases. *Arch Surg.* 1990;125:351-4.

217. Macartney JC. Lecitin Histochemistry of Galactose and N-Acetyl-Galactosamine Glycoconjugates in Normal Gastric Mucosa and Gastric Cancer and the Relationship with ABO and Secretor Status. *J Pathology*. 1986;150:135-44.
218. Dnistrian AM, Schwartz MK. Plasma Lipid-bound Sialic Acid and Carcino Embryonic Antigen in Cancer Patients. *Clin Chern*. 1981;27:1737-9.
219. Khanderia U, Keller JH, Grossman HB. Serum Sialic Acid is a Biologic Marker for Malignant Disease. *J Surg Oncol*. 1983;23:163-6.
220. Katapodis N, Hirshaut Y, Geller NL, Stock C C. Lipid Associated Sialic-Acid Test for The Dectection of Human Cancer. *Cancer Res*. 1982;42:5270-5.
221. Shearer WT, Gottlieb C, Kornfeld S. Humoral Immunostimulation. Vil. Sialic Acid Masks Antigenic Sites on an Antibody-Selected Varian: Cell Line, *J Immunol*. 1977;119:614-7.
222. Silver HKB, Rangel DM, Morton DL. Serum Sialic Acid Elevations in Malignant Melanoma Patients. *Cancer*. 1978;41:1497-9.
223. Tseng PC, Sprance HE, Carcangiu ML, et al. CA-125, NB/70K, and Llipid O Associated Sialic Acid in Monitoring Uterine Papillary Serous Carcinoma. *Obstet Gynecol*. 1989;74:384-7.
224. Vilarem JM, Jouanneau J, Bourrillon R. Differences in Sialic Acid Contents of Low Cancer Cells, High Cancer Cells and Normal Mouse Lung Counterparts *Biochem and Biophys Res Com*. 1981;98:7-14.
225. Mrochek JR, Dinsmore SR, Tormey DC, et al. Protein-Bound Carbohydrates in Breast Cancer. Liquld-Chromatographic Analysis for Mannose, Galactose, Fucose, and Sialic Acid in Serum. *Clin Chemistry*. 1976;22:1516-2.
226. Roland S. Sialic acids as regulators of molecular and cellular interactions. *Current Opinion in Structural Biology* 2009, 19:507–514.
227. Irrinura T, Carlson DA, Pricej, et ai. Differantial Experission of a Siaioglycoprotein with an Approximate Molecular Weight of 900,000 on Metastatic Human Colon Carcinoma Cells Crowing in Culture and in Tumor Tissues. *Cancer Res*. 1988;48:2353-2350.

228. Singhal A, Hakomori S. Molecular changes in carbohydrate antigens associated with cancer. *Bioassays* 1990;12(5):223–30.
229. Ogoshi K, Iwata Y, Hara S, et al. Concentrations of alpha-1 -antichymotripsin and other Acute Phase Reactants in Patients with Gastric Cancer. *Tokai J Exp Clin Med.* 1988;13:355 - 60.
230. Lindberg G, Eklund GA, Gullberg B, Rastam L. Serum sialic acid concentration and cardiovascular mortality. *BMJ.* 1991;302(6769):143-6.
231. Allain P, Olivier E, Le Bouil A, Benoit C, Geslin P, Tadei A. Increase of sialic acid concentration in the plasma of patients with coronary disease. *Presse Med.* 1996;25(3):96-8.
232. Lindberg G, Rastam L, Gullberg B, Eklund GA. Serum sialic acid concentration predicts both coronary heart disease and stroke mortality: multivariate analysis including 54,385 men and women during 20,5 years follow up. *Int J Epidemiol.* 1992;21:253–7.
233. Crook M, Haq M, Haq S, Tutt P. Plasma sialic acid and acute phase proteins in patients with myocardial infarction. *Angiology.* 1994;45(8):709–15.
234. Haq M, Haq S, Tutt P, Crook M. Serum total sialic acid and lipid-associated sialic acid in normal individuals and patients with myocardial infarction and their relationship to acute phase proteins. *Ann Clin Biochem.* 1993;30(Pt4):383–6.
235. Hanson VA, Shettigar UR, Loungani RR, Nadijcka MD. Plasma sialidase activity in acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* 1987;114(1Pt1):59–63.
236. Eguchi H, Ikeda Y, Ookawara T, Koyota S, Fujiwara N, Honke K, Wang PG, Taniguchi N, Suzuki K. Modification of oligosaccharides by reactive oxygen species decreases sialyl lewis x-mediated cell adhesion. *Glycobiology.* 2005;15(11):1094–101.
237. Lefer DJ, Granger DN. Oxidative stress and cardiac disease. *Am J Med.* 2000;109(4):315–23.
238. McCord JM. Free radicals and heart disease. *Bibl Nutr Dieta.* 1989;43:327–37.
239. Mathew S, Menon PVG, Kurup PA. Effect of administration of carnitine on the severity of myocardial infarction induced by isoproterenol in rats. *Aust J Exp Biol Med Sci.* 1986;64(Pt1):79-87.

240. Berbec H, Paszkowska A, Siwek B, et al. Total serum sialic acid concentration as a supporting marker of malignancy in ovarian neoplasia. *Eur j Gyneecol Oncol.* 1999;20:389-92.
241. LW Jackson, EF Schisterman, R Dey-Rao, R Browne, D.Armstrong. Oxidative stress and endometriosis. *Human Reproduction.* Vol.20, No.7 pp. 2014–2020, 2005.
242. Fatma Ferda V, Ozcan E, Necla C. Serum paraoxonase-1 activity in women with endometriosis and its relationship with the stage of the disease. *Human Reproduction.* Vol.23, No.1 pp. 100–104, 2008.
243. Güney M, Oral B, Karahan N, Mungan T. Regression of endometrial explants in a rat model of endometriosis treated with melatonin. *Fertil Steril.* 2008 Apr;89(4):934-42. Epub 2007 Jun 19.
244. Harada T, Kaponis A, Iwabe T, Taniguchi F, Makrydimas G, Sofikitis N, Paschopoulos M, Paraskevaidis E, Terakawa N. Apoptosis in human endometrium and endometriosis. *Hum Reprod Update.* 2004 Jan-Feb;10(1): 29-38.
245. Szymanowski K. Apoptosis pattern in human endometrium in women with pelvic endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007 May;132(1):107-10. Epub 2006 May 15.