



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

DENEYSEL SIÇAN ENDOMETRİOZİS MODELİNDE
EZETİMİB KULLANIMININ ENDOMETRİOTİK LEZYONLAR
ÜZERİNE ETKİSİ

DR. RAZİYYE TAPDIGOVA
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
PROF. DR. HAKAN AYTAN

(MERSİN – 2020)



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

DENEYSEL SIÇAN ENDOMETRİOZİS MODELİNDE
EZETİMİB KULLANIMININ ENDOMETRİYOTİK LEZYONLAR
ÜZERİNE ETKİSİ

DR. RAZİYYE TAPDİGOVA
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
PROF. DR. HAKAN AYTAN

(MERSİN – 2020)

TEŐEKKÜR

İhtisas eğitimim boyunca bilgi, beceri ve deneyimlerinden yararlandığım, mesleki nosyonumun oluşmasında sonsuz katkılarından dolayı Prof. Dr. F. Gürkan Yazıcı'ya, Prof. Dr. Devrim Tok, Prof. Dr. Ayhan Coşkun'a, Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin Durukan, Doç. Dr. Tolgay Tuyan İlhan, Dr. Öğr. Üyesi Şevki Göksun Gökulu'a, bulgularımın istatistiksel analizlerini yapmamda ve çalışmam boyunca emeğini ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, bana hep manevi destek olan çok değerli tez danışmanı hocam Prof. Dr. Hakan Aytan'a,

Histopatolojik inceleme ve sonuçların analizlerini yapan Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Banu Coşkun Yılmaz'a ve Arş. Gör. Gülsen Bayrak'a,

Asistanlık eğitimime başladığım günden ailemden uzak olsam da bana yalnız olduğumu hissettirmeyen kardeş kadar yakın, hep destek çıkan, onları tanıdığım ve onlarla birlikte çalıştığım için güven, mutluluk duyduğum başta Alime Dilayda Uzun'a, Yunus İbik'e, Özde Ayvat'a ve diğer asistan arkadaşlarıma,

Her işimizde hep yanımızda olan ve yardımlarını esirgemeyen kat sekreterimiz Saadet Taş'a

Uyum içinde çalıştığımız kliniğimizin tüm ebe, hemşire, teknisyen ve personeline,

Bu günlere gelmemde maddi ve manevi sonsuz katkıları olan, sevgilerini hep yanımda hissettiğim başta sevgili annem olmakla birlikte aileme,

Sonsuz teşekkürler, iyi ki varsınız.

Dr. Raziyye Tapdıgova

MERSİN 2020

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	6
GİRİŞ VE AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	8
1. Endometriozis	8
1.1 Tanı ve Genel bilgiler	8
1.2 İnsidans	8
1.3 Epidemiyoloji	8
1.4 Patogenez	9
1.5 Endometriozis immünolojisi	13
1.6 Tanı	25
1.7 Sınıflandırma	29
1.8 Endometriozis semptomları	34
1.9 Endometriozis tedavisi	36
MATERYAL VE METOT	45
2.1. Histopatolojik inceleme	56
BULGULAR	59
TARTIŞMA	68
SONUÇ VE ÖNERİLER	73
KAYNAKLAR	74
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	95
TABLolar DİZİNİ	98
ŞEKİLLER DİZİNİ	99
RESİMLER DİZİNİ	100

ÖZET

Endometriozis endometriyal stroma ve glandların uterin kavite dışında olması ile tanımlanan, ilerleyici, östrojen bağımlı benign bir hastalıktır. Toplumda nispeten sık görülmekte ve önemli sağlık sorunlarına ve sağlık harcamalarına neden olmaktadır. Patogenezi hakkında birçok teori olsa da hala tam olarak hastalığı her yönü ile açıklayabilecek ideal bir teori mevcut değildir. Hastalığın nedeni tam olarak bilinmediğinden dolayı kesin tedavisi de mümkün olmamakta, uygulanan tedaviler başlıca şikâyete odaklanmaktadır. Temel şikâyetler de daha çok ağrı ve infertilite olarak hekimlerin karşısına çıkmaktadır. Bu şikâyetlerin de patogenezinde inflamasyon ve anjiogenezin olduğu bugün için kabul edilmektedir. Bu çalışmada deneysel olarak sıçanlarda oluşturulan endometriozis modelinde antiinflamatuvar ve antianjiyojenik özellikleri olan kolesterol emilim inhibitörü grubuna giren bir antilipidemik ajan olan ezetimibin tedavi edici bir etkisinin olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Onsekiz adet Wistar Albino türündeki dişi sıçanda standart endometriozis modeli oluşturulduktan bir ay sonra sıçanlara tekrar laparotomi yapıldı ve endometriyotik lezyonların boyutları ölçüldü. Daha sonra sıçanlar randomizasyon ile çalışma ve kontrol gruplarına ayrıldı. Çalışma grubuna oral yoldan 1 mg/kg/gün ezetimib verilirken, kontrol grubuna da plasebo olarak 1 ml/kg/gün serum fizyolojik verildi. 28 gün sonra sıçanlar sakrifiye edildi ve lezyonların boyutları ölçüldükten sonra, lezyonlardaki tümör nekrozis faktör alfa, vasküler endotelyal büyüme faktörü ile içerdikleri mast hücre seviyelerine bakılmak üzere histopatolojik inceleme yapıldı.

Çalışma sonunda ezetimib verilen gruptaki sıçanlarda endometriyotik implantların boyutlarının tedavi öncesine göre anlamlı olarak küçüldüğü, bu anlamlı küçülmenin kontrol grubunda oluşmadığı bulundu. Yine ezetimib grubunda tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ekspresyonu ile dokudaki mast hücre sayılarının kontrol grubuna oranla anlamlı derecede azaldığı bulundu.

Sonuç olarak ezetimib deneysel olarak oluşturulan sıçan endometriozis modelinde endometriyotik implantların boyutlarını antiinflamatuvar ve antianjiyojenik özelliği ile azaltmıştır. Bu ajanın endometriozis tedavisinde tek başına veya diğer ajanlarla birlikte potansiyel bir yerinin olabileceği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Endometriozis, Ezetimib, VEGF, TNF-alfa, Mast hücre.

ABSTRACT

Endometriosis is a benign, estrogen dependent, progressive disease which is defined as the presence of endometrial gland and stroma outside of the uterine cavity. It is relatively frequent in the population and causes important health problems contributing to increased health costs. Although there are many theories about the pathogenesis, there is no single theory that can explain all clinical situations alone. As the main cause is not known, there is no absolute treatment modality and the therapies aim to resolve the main symptoms. Pain and infertility come out to be the main clinical symptoms. And nowadays inflammation and angiogenesis are assumed to be the origin of these symptoms. In this study it was aimed to assess the effect of ezetimib which is an anti-lipidemic agent with cholesterol absorption inhibition properties on endometriotic implants in an experimental rat endometriosis model.

A standard experimental endometriosis model was created with 18 Whistar Albino rats and after one month the sizes of the endometriotic implants were measured. The rats were randomized as study and control groups. 1 mg/kg/day ezetimib and 1 ml/kg/day saline was administered orally to the study and control groups respectively for 28 days. At the end of 28 days the rats were sacrificed and the implants were measured again. After that the implants were excised and sent for histopathologic assessment for expression of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and vascular endothelial growth factor (VEGF) and levels of mast cells.

It was found that at the end of the study period the size of the endometriotic implants decreased significantly in the study group and such a decrease could not be observed in the control group. And ezetimib was found to decrease the levels of TNF- α , VEGF and mast cells significantly when compared to the placebo.

In conclusion ezetimib decreased the size of the endometriotic implants with its antiinflammatory and anti-angiogenic properties in the experimental rat endometriosis model. This agent alone or with combination of other agents may have a potential role in the treatment of endometriosis.

Key Words: Endometriosis, Ezetimibe, VEGF, TNF-alpha. Mast cell.

GİRİŞ VE AMAÇ

Endometriozis toplumda sık görülen, belirgin sağlık sorunlarına neden olan, oluşum mekanizması tam olarak ortaya konamamış, bu nedenle de tedavisi kesin olarak yapılamayan benign bir hastalıktır. Endometrial bez ve stromanın uterin kavite dışında yer alması olarak tanımlanan bu hastalığın tarifi ilk defa 1860 yılında ünlü patolog Von Rokitansky tarafından yapılmıştır. O zamandan bu yana oluşum mekanizması hakkında yeni teoriler ortaya atılmış, fakat hiçbir teori tek başına hastalığın tüm klinik prezentasyonlarını açıklayacak bütünsellikte olmamıştır. Bu teoriler arasında retrograd menstrasyon, kök hücre teorisi, immun sistem, endokrin faktörler, genetik faktörler, çevresel faktörler gibi teoriler vardır. Fakat son yıllarda moleküler yöntemlerin kullanılmasının yaygınlaşması ile etyopatogenezi hakkında daha detaylı bilgiler elde edilebilmiş ve tanı ve tedavisi için yeni yaklaşımlar öne sürülmüştür. Bugün için ilerleyici, östrojen bağımlı, inflamatuvar bir hastalık olan endometriozisin patogenezinde ektopik endometrial doku, değişmiş bağışıklık sistem yanıtı, dengesiz hücre proliferasyonu ve apoptoz, anormal endokrin sinyal ve genetik faktörler de dâhil olmak üzere birden çok faktörün rol aldığı kabul edilmektedir.

Son yıllarda hastalığın tedavisinde endometriozisin patogenezinde rolü olan inflamatuvar ve angiogenez mekanizmaları üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır. Antiinflamatuvar ve antianjiyojenik etkileri olan ajanların deneysel olarak hayvanlarda oluşturulmuş endometriozis modellerinde lezyonların oluşumlarını kısmen engelledikleri veya oluşmuş olan lezyonların boyutlarını küçülttükleri gösterilmiştir. Bu amaçla antilipidemik özellikleri ile koroner arter hastalık tedavisinde kullanılan statin grubu ilaçların da antiinflamatuvar ve antianjiyojenik özellikleri ile hayvan endometriozis modellerinde etkinlikleri gösterilmiştir¹.

Antilipidemi için kullanılan ilaç sınıfları içinde yer alan ezetimibin de benzer şekilde nükleer faktör kappa, TNF- α ve interlökin 1 gibi inflamatuvar süreçte ve VEGF gibi angiogenezde anahtar rol oynayan maddelerin salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu etki mekanizması ile bu ajanın endometriozis üzerinde olası iyileştirici bir etkisinin olabileceği düşünülebilir². Buradan hareketle bu çalışmada deneysel olarak sıçanlarda oluşturulan endometriozis modelinde ezetimibin tedavi edici bir etkisinin olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

1. Endometriozis

1.1. Tanımı ve Genel Bilgiler

Endometriozis toplumda sık görülen östrojen bağımlı kronik, inflamatuvar benign bir hastalıktır. Endometrial bezler ve stromanın uterin kavite dışında yer alması olarak tanımlanır. Ektopik endometrial doku genellikle pelviste yer almaktadır ancak vücudun herhangi bir yerinde de görülebilmektedir. En sık overlerde, vezikouterin ve rektouterin boşluklarda, sakrouterin ligamanlarda, uterusun posteriorunda ve ligamentum latumun arka yüzeylerinde görülür⁴⁻⁶.

Dismenore, disparoni, döngüsel barsak ya da mesane belirtileri, anormal uterin kanama, kronik ağrı, kronik yorgunluk ve subfertilite gibi semptomları vardır.

1.2. İnsidans

Endometriozisin genel popülasyonda prevalansını tam olarak tahmin etmek zordur. Bazı hastalar asemptomatik olurlar ve tıbbi yardım için başvurmazlar. Hastalığın kesin tanısı cerrahi yolla konulur. Bu nedenle kesin insidans belirlemek mümkün değildir. İnfertil ve pelvik ağrısı olanların %45-50'sinde, sadece infertil olanların %20-30'unda^{7,8}, infertilite nedeniyle laparoskopi yapılanların %2,1-78'inde ve sadece pelvik ağrı şikâyeti ile olanların %4,5-82'sinde endometriyozis bulunmuştur⁹.

1.3. Epidemiyoloji ve risk faktörleri

Endometriyozis tanısının konulduğu yaş ortalaması 25-35 yaş arasındadır¹⁰. Bu hastalık prevalansı yaşa göre çok değişkendir. Çoğu hastada asemptomatik seyretmekle birlikte bazı hastalarda farklı klinik gösterir¹¹.

Kronik pelvik ağrı ya da disparonisi olan adolesanlar ve 20 yaş altındaki kadınların yarısı veya daha fazlasında endometriyozise rastlanır¹².

Dünyada genel olarak reproduktif yaşta olan kadınların yaklaşık %10'unda endometriozis olduğu düşünülmektedir¹³. Müllerian anomaliler ve servikal ya da vajinal obstrüksiyonlar gibi nedenler 17 yaşından daha küçük kızlarda ortaya çıkan endometriyozisle ilişkilendirilebilir¹⁴. Tubal ligasyonlu asemptomatik hastalarda dört çalışma yapılmış ve bunlarda %1-7 arasında endometriyozise rastlanmıştır¹⁵⁻¹⁸. Başka bir çalışmada asemptomatik tubal ligasyon yapılanlarda %3-43 oranında endometriozis bulunmuştur¹⁹.

Benign nedenlerle laparoskopik veya abdominal histerektomi yapılan hastaların %15'inde, kronik pelvik ağrı şikayeti ile cerrahi yapılanların %25'ten azında cerrahi sınırdaki endometriozis olduğu görülmüştür²⁰.

Endometriozis prevalansının cerrahi olarak belirlenmesi amaçlanan bir çalışmada preoperatif endometriozis tanısı almış hastaların %57'sinde, pelvik ağrısı olanların %21'inde, pelvik ağrısı olmayan ve tanı almamış hastaların %8 'inde endometriozis bulunmuştur. Genital anomalisi olan adolesanların %40'ı endometriozis tanısı almış, infertil hastaların %50'sinde, pelvik ağrılı kadınların ve adolesanların %70'inde, endometriozis rapor edilmiştir²¹⁻²³.

Cerrahi gerektirecek endometriyozisli hastaların %5'inden azı postmenopozal ve östrojen tedavisi almış olanlardır^{24,25}.

Endometriozis gelişmesi için risk faktörleri nulliparite, endojen östrojene uzun süre maruz kalma, erken menarş, geç menopoz, kısa süreli adet döngüsü (<27 gün), menoraji, adet kanının çıkışının tıkanması (müllerian anomali), intrauterin diethylstilbestrole maruz kalma, yüksek vücut kitle indeksi, çocuklukta veya adolesan döneminde fiziksel veya cinsel istismara maruz kalma, yüksek miktarda doymamış yağ tüketimidir²⁶⁻³³.

Endometriozis riskini azaltan faktörler multiparite, uzun süren laktasyon, geç menarş, uzun süreli omega-3 yağ tüketimidir. Endometriozis Kafkasyalı ve Asyalı kadınlarda siyah ve İspanyol kadınlara göre daha sık rastlandığı için ırk da risk gruplarına dâhil edilmiştir³⁴⁻³⁶.

Genç kadınlarda menarş yaşı, ailede endometriozis öyküsü, astım öyküsü olması risk faktörleri arasındadır. Gebelerde yapılan bir çalışmada endometriozisin gebelik kaybı, gebelikte GDM ve gebeliğin hipertansif hastalığıyla ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır³⁷⁻³⁸.

1.4. Patogenez

Endometriozis patogenezi hala açıklanamamış esrarengiz bir hastalıktır. Çok sayıda teoriler ileri sürülmüş ancak bunların hiçbirisi hastalığın etyopatogenezi ile ilgili ikna edici bir açıklama getirememiştir.

Retrograd menstruasyon ve implantasyon, çölemik metaplazi, doğrudan transplantasyon ve vasküler disseminasyon gibi pek çok mekanizmalarla patogenez açıklanmaya çalışılmış ancak hiçbir mekanizma tüm endometriozis olgularını tek başına açıklayamamıştır.

Endometriozise ait klasik peritoneal implantlar ilk olarak 1800'lü yıllarda

tanımlanmıştır. Ancak 'endometriozis' deyimini ilk kez 1921'de John Sampson bulmuş, bu hastalığı seri kanamalı bir over kisti olarak tanımlamış ve "çikolata kisti" olarak adlandırmıştır. Peritoneal implantları ise overdeki endometriozisin tohumları olarak göstermiştir. Sampson endometriozisin menstürasyonla periton boşluğuna dökülen endometrial dokularla ilişkili olduğunu gösteren yazısı 1927 yılında yayımlanmıştır³⁹.

Menstruasyon sırasında dökülen endometrial dokuların fallop tüpleri ile periton boşluğuna taşındığını ve pelvik organların yüzeylerine implante olduğu retrograd menstruasyon ve implantasyon teorisi ile öne sürülmüştür. Adet sırasında laparoskopi yapıldığında, fallop tüpleri açık olan kadınların %75-90'ında periton boşluğunda kan gözlenebilmektedir⁴⁰.

Peritoneal sıvıdan alınan canlı endometrial hücreler hücre kültüründe yetiştirilebilmekte, yüzeye tutunup penetre olabilmektedir. Menstrüel akışı engelleyen mülleryan anomalileri olan kadınlarda endometriozis yaygınlığı akışı engellemeyen anomalileri olan kadınlara kıyasla daha fazladır.

Sampson'un retrograd menstruasyon ve implantasyon teorisi, premenarşal lezyonların varlığını açıklayamaz. Bronsens ve Benagiano yenidoğan kız çocuklarında endometriozis patogenezi araştırmışlardır. Sonuç olarak premenarşal dönemde de endometriozis oluşabileceğini göstermişler⁴¹.

Çölemik metaplazi teorisi, endometriozisin çölemik epitelden köken alan mezotelyal hücrelerinin (periton ve plevrada yer alır) spontan metaplastik değişimleri sonucu oluştuğunu öne sürmektedir⁴².

Çölemik metaplazi ile inguinal kanal, üriner ve gastrointestinal pelvis ve toraksta görülen endometriozis açıklansa bile endometrial hücrelerin vasküler ya da lenfatik yayılmayla da endometriozise neden olabileceğini gösteren kanıtlar mevcuttur^{43,44}. Embriyonel rest teorisi periton boşluğunda bulunan müllerian hücrelerin var olduğu ve bazı uyaranlarla endometrial dokuya dönüşebileceğini açıklamaktadır⁴⁵.

Bu hipoteze göre müllerian sistemin embriyonik göç ettiği tüm yol boyunca endometrial dokuya rastlanabilmektedir. Bu teori erkeklerde nadir de olsa görülen endometriozisi embriyolojik kadına özgü dokuların sonra da erkek genomu aktive olmasıyla gerileyen yapılar ile açıklayabilir. Tabi ki hala varsayımsaldır, kanıtlanmamıştır.

Lenfatik ve vasküler teori karın duvarı, beyin, akciğer, lenf düğümleri ve

ekstremiteler gibi yerlere endometriyel hücrelerin lenfatik veya hematojen yolla yayılabileceğini açıklamaktadır⁴⁶. Metastaz teorisi adet zamanı dökülen dokunun endometrial boşluktan sentinal lenf nodlarına ve oradan da lenfatik kanallar ve venlerden uzak bölgelere gittiğini ileri sürmektedir. Bu hipotez adenomyozisli kadınların uterus damarlarında endometrial dokuların bulunmasını açıklayabilir. Ayrıca tavşanlarda yapılan bir çalışmada endometrial dokunun intravenöz verilmesi ile pulmoner endometriozis oluşturulmuştur⁴⁷.

Kök hücre teorisi: kök hücre farklı yavru hücreler üreten kendini yenileyen hücrelerdir⁴⁸. Kemik iliğinden köken alan kök hücrelerinin farklı yerlerde endometrial dokuya dönüşebileceği ispatlanmıştır⁴⁹.

Endometrial dokunun epizyotomi onarımı, sezaryen ya da başka cerrahiler sırasında nakledilmesi ile karın veya epizyotomi skar dokusundaki ve perinedeki endometriozis açıklanabilir^{50,51}.

Endometriozise ailesel bir eğilim olduğu ve genetik bir temele sahip olduğu yapılan çalışmalarla doğrulanmıştır. Hasta kadınların birinci derece akrabalarında 6-7 kat daha fazla rastlanır⁵²⁻⁵⁴.

Endometriozisin genetik bir kökene sahip ve bu yatkınlığın karmaşık bir genetik geçiş ile aktarıldığını sonuç olarak çıkarmak mümkündür. Yatkınlık oluşturan genlerin allelik varyantları ile çevresel faktörler arasında etkileşimleri fenotipe yansımaktadır⁵⁵. Yatkınlık genlerine sahip kadınlarda implantasyon başarısızlığı, infertilite ve progesteron direnci olması gen ekspresyon profilleri oluşturularak gösterilmiştir^{56,57}.

Endometriozisin genetik geçişi ile ilişkili ilk çalışmalar rhesus maymunları üzerinde yapılmıştır⁵⁸. Bu çalışmada genetik duyarlı olanların çevresel faktörlerin etkisi ile endometriozis oluşmasında rolü olduğu gösterilmiştir. Ardından Ranney bir anket çalışması yapmış ve endometriozis açısından karşılaştırıldığında ailesel öyküsü olan ve olmayan endometriozis hastalarında anlamlı bir fark ortaya çıkmamıştır. Bu çalışmadan çıkarılan sonuç ailesel endometriozis öyküsü olsa bile eğer genetik yatkınlık yoksa endometriozis gelişme olasılığı normal popülasyonla aynıdır.⁵⁹ Simpson ve arkadaşları tarafından 123 histolojik olarak kanıtlanmış endometriozisli hastada yapılan çalışmada endometriozisin poligenik/multifaktoriyel bir hastalık olduğu görülmüştür. Yapılan bazı çalışmalarda endometriozisli hastaların anne ve kız kardeşlerinde hastalık oluşma riskinin 5-7 kat arttığı ortaya konmuştur⁶⁰. Kennedy ve arkadaşları MRI

ile tanısı konulmuş endometriozisli hastaların akrabalarının da risk taşıdıklarını belirtmiştir⁶¹. Endometriozisli hastalarda yapılan bir çalışmada 17. kromozom anöploidi heterojenitesinde artış olduğu görülmüştür⁶². Monozigot ve dizigot ikiz kardeşlerde yapılan çalışmalarda ikizlerin daha yüksek risk grubunda olduğu gösterilmiştir⁶³. Endometriozis ile ilişkili bazı over kanserlerinde bazı genlerde heterozigot kayıp olduğu görülmüştür⁶⁴. 10q23 yerleşen PTEN geni mutasyonları endometrioid ve over berrak hücreli karsinomlarda izlenmiştir⁶⁵.

Endometriozis gelişmesine yatkınlık yaratan genler, ektopik endometrial hücrelerin periton yüzeylerine yapışmasını ve invaze olmasını, canlı kalmasını, çoğalmalarını, yeniden damarlanmanın oluşmasını ya da inflamatuvar yanıtı kontrol eden moleküler süreçleri yönetmektedir.

İndüksiyon teorisi de çölemik metaplazinin menstrüel akım ya da başka bir uyaran tarafından indüklendiğini öne sürmektedir. Menarş öncesi dönemdeki bir kızda hiç adet görmemiş kadınlarda ve göreceli olarak az sayıda menstrüel siklusu olan adölesanlarda endometriozis görmek mümkündür^{66,67}.

Anatomik bir bozukluk yokluğunda sağlam endometrial hücrelerin toraksa erişimlerinin bulunmadığı için, implantasyon teorisi pulmoner (hemen her zaman sağ tarafta görülür) ve plevral endometriozisi açıklamakta yetersiz kalmaktadır⁶⁸.

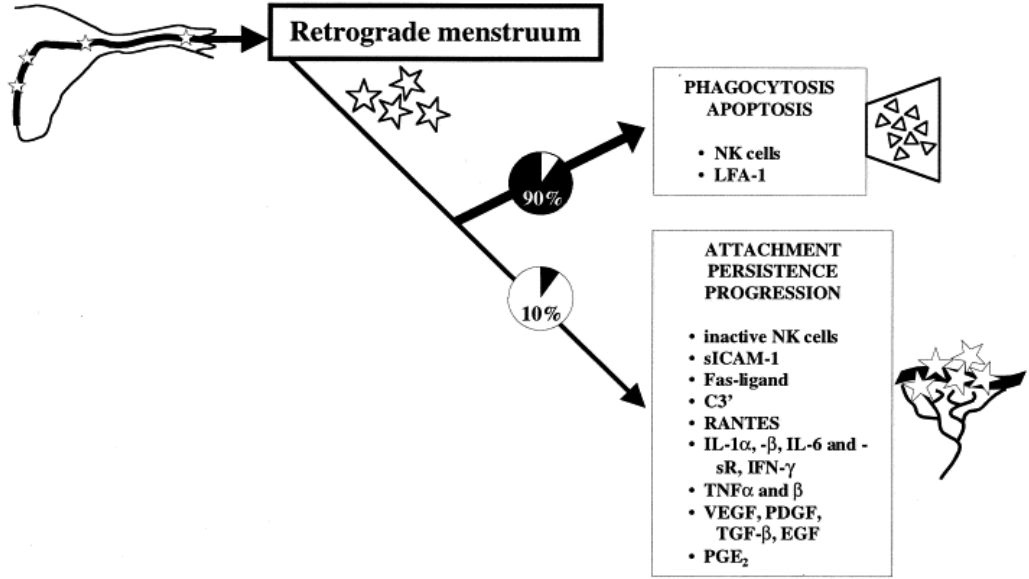
İndüksiyon teorisinin diğer bir açıklaması plevranın metaplazisinin, dejenere endometrial hücreler tarafından peritoneal sıvıya salınan uyarılar veya steroid hormonlar tarafından indükleniyor olmasıdır. Farklı yere entegre olmuş çölemik epitelde (erken embriyogenez esnasında mezenşimal ekstremite tomurcukları ile yakın komşuluk halindedir) oluşan metaplazi, diz, uyluk, başparmak gibi alışılmamış yerlerdeki endometriozisi açıklayabilmektedir⁶⁹⁻⁷¹. Bazı erkeklerde de nadiren yüksek doz östrojen tedavisi sonrası endometriozis oluşabileceği gösterilmiştir⁷². Uterus içerisindeki ve uterus dışındaki endometriumun, hem yapısal hem de işlevsel olarak tamamen farklı olması endometrial implantların normal endometrial dokunun transplantasyonu sonucu oluşması teorisini desteklememektedir. Endometrial bez ve stroma kollajen ağ içerisinde östradiol ile kültüre edilen over yüzey epiteli ve stromal hücreler tarafından gelişebilmektedir^{73,74}. Endometriotik dokularda normal endometriumla karşılaştırıldığında daha fazla östrojen, prostoglandin ve sitokin salgılanır⁷⁵⁻⁷⁷. Endometrioziste hücreler normal endometriumun menstrüel siklus zamanı yıkılması ve yenilenmesi için olan programlanmış hücre ölümüne dirençlidir⁷⁸.

Ektopik endometrial hücreler apoptoza normal endometrial dokudan daha fazla dirençlidir⁷⁹.

1.5. Endometriozis immünolojisi

Baş ağrıları, artralji ve miyaljiler, alerjiler, egzema, hipotiroidi, fibromiyalji, kronik yorgunluk sendromu ve vajinal kandidiazise yatkınlık gibi bazı klinik durumlar endometriozisin otoimmün hastalıklarla bir ilişkisi olduğunu düşündürmektedir⁸⁰. Endometriozis, hem hücrel hem de humoral immünitadaki değişiklikler ile ilişkilidir ve bu da, immün işlev bozukluklarının hastalık gelişimine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Endometriozis Derneği kendi üyeleri arasında yaptığı bir çalışmada multiple skleroz, romatoid artrit, SLE, Sjögren sendromu, hipotiroid, kronik yorgunluk sendromu ve astıma endometrioziste daha fazla rastlandığı gösterilmiştir⁸¹. Ancak farklı çalışmalarda bu ilişki gösterilememiştir⁸². Antinükleer antikorun endometrioziste sıklığının arttığı rapor edilmiştir⁸³.

Antijene özgüllüğü ve immünolojik hafızası olmayan makrofajlar, doğal immün yanıtın ana öğelerindendir. Dolaşıma kemik iliğinden monosite dönüşen progenitörler olarak katılırlar. Temel görevleri retrograd menstrasyon sonrasında kaviteye ulaşan hücrel artıkları ve apoptoza uğramış hücreleri fagosite ederek ortadan kaldırmaktır. Makrofajlar sitokin, büyüme faktörleri, enzimler ve prostaglandinler salgılar ki, bunlar da hem makrofajların büyüme ve gelişmelerine hem de diğer hücrelerin büyüme ve gelişmesine etki ederler.



Şekil 1. Lebovic. Endometriozisin immünolojisi . Fertil Steril 2001.

Menstrüasyon sırasında periton boşluğuna dökülen endometrial hücrelerin %90'ı fagositoz ve apoptoza uğrarken geri kalan %10 intraperitoneal fragmanlar halinde yapışır, persite ve progrese ederek endometriotik lezyonlar oluşturur. Bu olaylarda çeşitli proteinler rol alır⁸⁴ (Şekil 1).

Peritoneal sıvının doğal sakinleri olan makrofajların endometrioziste sayıları önemli oranda artmaktadır.

Makrofajlar matriks metalloproteinazlar (MMP) ve reseptör CD36 ekspresyonu yaparak fagositik aktivitelerini gerçekleştirir. CD36 hücrel ekspresyonu ve matriks metaloproteinazlar artıklarının yıkımı ve temizlenmesinde rol almaktadır^{85,86}. Endometriozisi olan kadınların periton sıvılarında endometriozis olmayan kadınlara göre daha fazla makrofaj olmasına rağmen bu makrofajların MMP-9 aktivitesinin ve ekspresyonun belirgin şekilde azaldığı, aynı zamanda CD36 ekspresyonunun azalmış olduğu görülmüştür. Bu nedenle hücrel artıkların temizlenme kapasitesi ve fagositik aktivite azalmıştır^{87,88}. Birçok peroksizom proliferasyon-aktivasyon reseptörü gama (PPAR- γ) agonistinin endometriozisin tedavisindeki yerinin araştırılmasının nedeni PPAR- γ aktivasyonunun CD36 ekspresyonunu tetiklemesidir⁸⁹. Yapılan çalışmalar peritoneal sıvıda PGE₂'nin MMP-9'u aktive etmesi, aktive olmuş MMP-9 ve CD36'nın periton makrofaj ekspresyonunu baskılayan temel faktörler olduğunu

kanıtlamıştır⁹⁰. Makrofajların fagositik fonksiyonlarının azalmasının endometriozisin patogeneğinde rolünün olduğu yapılan çalışmalarla ispatlanmıştır. Endometriozis hastalarının proliferatif döneminde endometriumunda olgunlaşmamış dendritik hücrelerin arttığı görülmüş ve bu dendritik hücrelerin CD68+ makrofajları ve CD1a pozitif olan T lenfositleri aktive ettiği yeni yapılmış çalışmalarla gösterilmiştir. Endometrial CD83+ olgun dendritik hücrelerin endometriozisli hastalarda menstrüel siklus sürecinde anlamlı derece azaldığını gösteren çalışmalar da mevcuttur⁹¹.

NK (Doğal katil) hücreler işlevlerini antikor bağımlı ve antikor bağımsız olarak iki farklı yol ile yaparlar. IgG reseptörleri taşıyarak ve IgG'ye bağlanan hücreleri hücre sel sitotoksikite etkisi ile yok ederler. NK hücreleri 'killer activating' ve 'killer-inhibiting' reseptörler ile sitotoksikiteyi aktive ve inhibe ederler. Endometriozisli hastalarının periton sıvılarında NK hücreleri ile ilişkili çok sayıda çalışma yapılmıştır⁹². Endometriotik lezyonlarda NK hücrelerinin bazı alt gruplarının sayılarının arttığı, bazılarının ise azaldığı, ayrıca NK hücrelerinde fonksiyonel değişiklikler olduğu görülmüştür. Şiddetli endometriozisi olan hastalarda sitotoksik aktivitenin azalmış olduğu gözlenmiştir⁹³. Bu azalmanın tam nedeni belli olmasa da NK hücrelerinde sitotoksik baskılayıcı (killer inhibitory reseptör;KIR) ekspresyonunun artmasının mekanizmalardan biri olduğu gösterilmiştir⁹⁴. Bir çalışmada KIR2DL1 adlı KIL reseptör alt grubunun periton sıvısında ve periferik dolaşımda arttığı ve NK hücre aktivitesini azalttığı gösterilmiştir⁹⁵. Nötrofillerin endometriozisli kadınların periton sıvılarında arttığı gösterilmiş olmasına rağmen endometriozis patogeneğinde nötrofil çoğalmasının ne derece rolünün olduğu anlaşılamamıştır⁹⁶.

İmmün sistemin patojenlere karşı en temel savunma mekanizmasını oluşturan nötrofiller dolaşımdaki granülositlerin %90'ını kapsamaktadır. Ayrıca anjiyogenezde ve dokunun tekrar oluşmasında önemli rol oynadıkları için endometriozisin de patogeneğinde katkılarının olduğu düşünülmektedir. Bu teoriyi destekleyen çalışmalarda nötrofillerin yara iyileşmesindeki ve hematopoesizde olan görevleri ileri sürülmüştür⁹⁷.

Endometriozisli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada laktoferin ve miyeloperoksidaz konsantrasyonlarının azalmasıyla nötrofillerin fonksiyonlarının bozulmuş olduğu sonucuna varılmıştır⁹⁸. Makrofajlar ve stromal hücreler tarafından salgılanan peptid-78'in (ENA-78) epiteliyal nötrofilleri aktive etmesiyle

endometrioziste normal nötrofil aktivasyonunun arttığı gösterilmiştir⁹⁹. Hirata ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TH17 hücrelerinin endometriotik dokulara taşınmasında IL-17 üretiminin artmasının rolü olduğu gösterilmiştir¹⁰⁰.

Kazanılmış immün yanıtı lenfositler oluşturur. B lenfositler kemik iliğinde olgunlaşarak, hücre dışı mikroorganizmalara karşı antikor özgül immünoglobulinler salgırlar. T lenfositler makrofajları aktive ederek virüs ile enfekte hücrelerin ya da malign hücrelerin, hücre içi mikroorganizmaların yok edilmesinde rol oynarken aynı zamanda B hücrelerinin immünoglobulin üretmesine de yardımcı olurlar. İki çeşit T hücresi vardır: sitotoksik / baskılayıcı hücreler ve yardımcı T hücreleri humoral immün yanıtta rol alırlar.

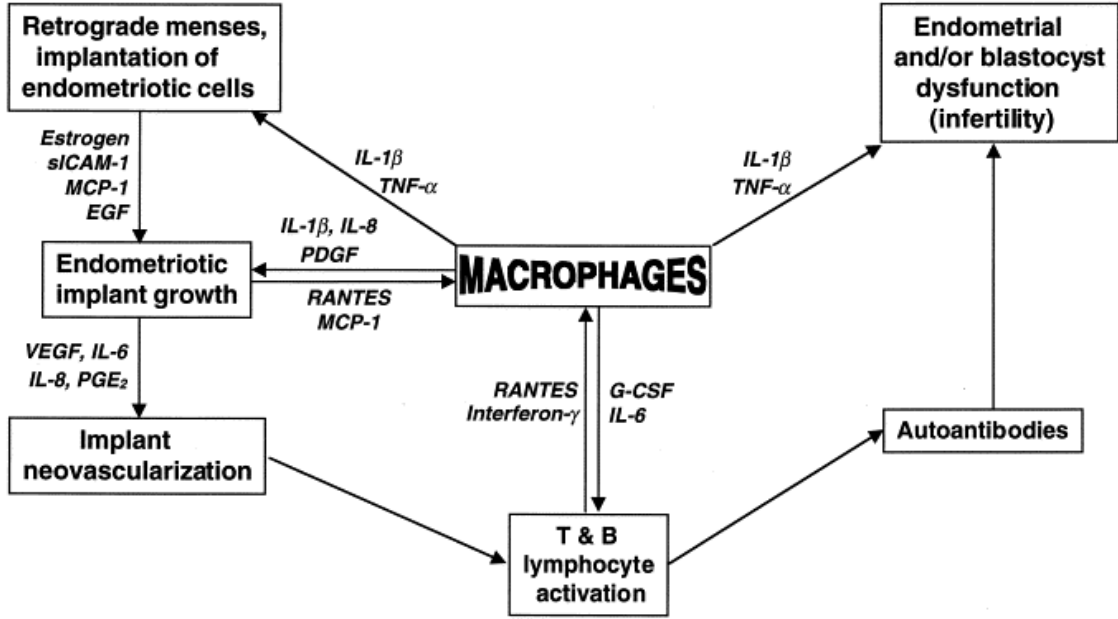
Bu iki tip T lenfositlerin endometriozisi olan kadınların periton sıvısı ve ektopik endometrial stromal dokularında artmış olduğu gösterilmiştir¹⁰¹. Endometriozis hastalarında periferik dolaşımda lenfosit yayılımının azaldığı çalışmalarda gösterilmiştir. Bu azalmayla birlikte lenfositlerin sitotoksik etkilerinin de azaldığı vurgulanmıştır. Bu azalmanın da endometriozis patogeneğinde önemli olduğu öne sürülmüştür¹⁰². Başka iki çalışmada endometriozis hastalarında lenfosit sayısı ve dağılımının değişmediği ve başka bir çalışmada da T helper/T sitotoksik lenfosit oranının arttığı öne sürülmüştür^{103,104}.

Endometriozis patogeneğinde hücreler immün yanıtta sorumlu hücrelerin sayısı ve işlevlerindeki değişikliklerden başka endometrial hücrelerin lökositler tarafından algılanmasıyla ilişkili olan farklı mekanizmalar da vardır. Bunlardan birine örnek olarak hücreler arası adezyon molekülü-1'in (intercellular adhesion molecule-1; ICAM-1) artışı gösterilebilir. ICAM-1 hücre yüzeyinde bulunan ve lökositlerin fonksiyon yapması için gerekli olan lökosit fonksiyon ilişkili antijen-1 (LFA-1)'e bağlanmasına neden olan bir moleküldür. Lökositler üzerinde olan bu antijene LFA-1'e hücreler arası adezyon molekülü bağlanarak lökositlerin ICAM-1'e bağlanma kapasitesini azaltır. Bu nedenle de lökositlerin aktive olması önlenir. Endometriozisde stromal hücrelerde soluble (s)ICAM-1 normal endometrial hücrelere göre daha fazla üretilerek immün sistemden kaçmaktadır¹⁰⁵. Endometriozis patogeneğinde FAS-FASL sisteminin dokularda ve hücrelerde apoptozu indüklemedeki rolü gösterilmiştir. Bu sisteminin TNF / sinir büyüme faktörü (NGF) reseptör ailesine ait tip 1 FAS (45 kDa'lık ismi APO-1 veya CD95 olarak da adlandırılan ve TNF süper familyasına ait olan tip 2 FASL (37kDa'lık) adlandırılan 2 tür membran proteini mevcuttur¹⁰⁶.

FASL ekspresyonu daha çok T hücrelerinin aktivasyonu ile, FAS'ın ekspresyonu ise T ve B hücrelerinin aktivasyonundan sonra artar. FAS T hücreler tarafından eksprese edildikten sonra ligandına bağlanarak apoptozu indükleyerek endometrial hücrelerin periton boşluğunda kalmasına neden olur¹⁰⁷. Endometrioziste antikor bağımlı diğer adıyla humoral immünitede de birbirinden farklı birçok değişiklikler izlenmektedir. Bunlara Thomsen-Friedenreich benzeri karbonhidrat antijene karşı oluşan antikorlar, endometrial antijenlere karşı gelişen IgG ve IgA, poliklonal olarak B lenfositlerde aktivasyon, B lenfosit fonksiyonlarında artış, insan koryonik gonadotropin reseptör, alpha-2-Heremans Schmid glikoproteinlerine karşı oluşan antikorlar, ektopik endometriyumda izlenen IgG ve kompleman birikmesi, peritoneal sıvıda kompleman artışı, karbonik anhidraz enzim, CA-125, serum transferrin gibi örnekler göstermek mümkündür¹⁰⁸.

Sitokinler ve büyüme faktörleri, lökositlerden ve diğer hücrelerden hücre dışı ortama salınan büyük ölçümlü çözünebilir olan protein ve glikoprotein ailesidir. Otokrin ve parakrin hücreler üzerinde etki ederek, hem immün sistem içinde hem de dışında kemotaksis, mitoz, anjiogenez ve farklılaşmayı düzenleyen mesajcılar olarak görev yapmaktadır. Bunlar endometriotik hücrelerin periton yüzeyine yapışmasını, implantasyonunu, anjiyogenezini ve yayılması uyararak endometriozis patogenezinde rol almaktadırlar. Yüksek duyarlılığa sahip enzyme-linked immünosorbent assay (ELİSA)'ın kullanıma başlaması ile endometriozis hastalarında periton sıvısında sitokinlerin ölçümü olanaklı hale gelmiştir. Bu sitokinlerin başlıcaları; IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, VEGF, TNF- α , transforme edici büyüme faktörü (transforming growth factor; TGF)-beta, interferon-gama (İNF-g), normal T hücrelerinde yapılan ve salınan (regulated on activation, normal T-cell expressed, and secreted; RANTES), monosit kemotaktik protein-1 (monocyte kemotaktik protein; MCP-1), makrofaj koloni uyarıcı faktör (macrophage colony-stimulating factor; MCSF) olduğu ve bunların miktarlarının endometriozis hastalarının peritoneal sıvısında arttığını gösterilmiştir. Sitokinler bir tarafta peritonda lökosit etkilerini düzenler iken diğer taraftan da ektopik endometrial hücreleri etkileyerek endometriozis patogenezinde katkıda bulunmaktadır¹⁰⁹. Endometriozis hastalarının periton sıvısındaki artmış sitokinler ektopik endometrial hücreler, mezotelyum, makrofajlar ve lenfositler tarafından salgılanır. Makrofajların periton sıvısında birikmesinde IL-8, RANTES, MCP-1 gibi kemotaktik maddeler rol alırlar. T helper 1 ve T helper 2 hücrel immünüteye farklı

etki ederler. T helper 1 hücreleri hücrel immüniteyi artırırken (IL-2, IL-12, İFN-g yaparak) T helper 2 hücreleri hücrel immüniteyi baskılar (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 salgılayarak) (Şekil 2). Endometrioziste T1 ve T 2 lenfositler farklı miktarlarda sitokin salgırlar. T helper 2 lenfositlerinin salgıladığı sitokinler daha baskın olarak hücrel immüniteyi baskılar ve bununla da patogeneizde önemli rol oynamaktadır¹¹⁰. Endometriotik implantlarda da sitokin sentezlenmektedir. Tsudo ve arkadaşları yaptıkları çalışmayla endometriotik hücrelerden sentezlenen IL-6'nın makrofajlardan sentezlenen IL-6 miktarı ile aynı olduğunu göstermiştir¹¹¹. IL-6 en fazla T lenfositlerinden olmakla birlikte, endotel hücreleri ve fibroblastlar tarafından da sentezlenir. İmmün sistemde B lenfositlerin uyarılması, T lenfositlerin farklılaşması, akut faz proteinlerinin sentezi ve diğer sitokinlerin salınımı gibi birçok olayda rol alır¹¹². IL-6 ekspresyonu endometrial stromal proliferasyonunu menstrüel siklusun sekretuar fazında inhibe ederken, proliferatif fazda bu etkisi görülmemiştir¹¹³. Yapılan çalışmalarda IL-6 seviyelerinin östrojenik aktiviteden olumsuz etkilendiği, proliferatif fazda düşük, sekretuar fazda yüksek olduğu gösterilmiştir. Ektopik endometriotik doku hücrelerinin stromasının IL-6'nın inhibitör etkilerine direnç gösterdiği bulunmuştur. Endometriozisin ciddiyeti ile IL-6'nın periton düzeylerinin ilişki olduğu bulunmuştur¹¹⁴. Endometriozisdeki endometrial implantlarda IL-6 reseptör konsantrasyonunun az olması, IL-6 tarafından bu implantların yayılımının baskılanamamasına neden olmaktadır.



Şekil 2. Makrofajlar endometriozisin immünolojisinde merkezi rol oynar. Endometriotik hücrelerle makrofajlar arasındaki etkileşime büyüme faktörleri, sitokinler ve kemokinler aracılık eder ve paradoksal olarak bu hücrelerin ölümünden ziyade hayattta kalmasına yol açar. (Lebovic. *Immunobiology of endometriosis. Fertil Steril* 2001)

Ayrıca endometrioziste endometriotik hücrelerde IL-1 reseptör ekspresyonunun arttığı, periton sıvısında IL-1 düzeylerinde artış olduğu ve bu IL-1'in makrofajlardan, lenfositlerden ve NK hücrelerinden salgılanarak inflamatuvar ve immün yanıtlarda rol aldığı gösterilmiştir¹¹⁵. Diğer bir güçlü anjiyojenik özellikleri olan sitokin mezotel hücreler, makrofaj ve endometrial hücrelerden salgılanan IL-8'dir. IL-8 endometriozisli hastalarda ektopik endometriumun büyümesine ve implantasyonuna yardımcı olur. Bunu endometrial stromal hücrelerin ekstraselüler matris proteinlerine bağlanmasını, MMP aktivitesini ve endometrial yayılımı artırarak yapmaktadır.¹¹⁶

Endometriozisli hastalarda hastalığın şiddeti ile periton sıvısındaki IL-8 seviyesinin yüksek olması arasında ilişki olduğu gösterilmiştir¹¹⁷. Makrofajlar tarafından sentezlenen IL-12 NK hücrelerini etkileyerek endometriyozis patogenezinde rol oynamaktadır. IL-12'nin p40 alt ünitesi endometriozisli olguların peritoneal sıvısında artmasına rağmen, bu hastaların periton sıvısındaki inflamasyon varlığını göstermede IL-12'nin etkinliği gösterilememiştir¹¹⁸.

IL-12 ve p40'ın, hastalığı olan ve olmayan kadınların periton sıvısında bulunduğunu, ancak endometriozisli hastalarda, serbest p40 seviyelerinin önemli

ölçüde daha yüksek olduğu ve serbest p40 / IL- 12 oranlarının hastalığın evresi ile ilişkili olduğu, IL-12'nin NK hücresi aracılı otolog endometrial hücrelere karşı sitotoksititeyi arttırdığı, p40'ın ise NK'nin IL-12 aracılığıyla endometrial hücrelere karşı aktive olmasının güçlü ve spesifik bir inhibitörü olduğu gösterilmiştir.

MCP-1 ve RANTES makrofajların periton boşluğunda sayıca artışına neden olan kemotaktik proteinlerdir. Bu proteinler lökosit, endometrial hücreler ve mezotelden sentezlenmektedir. Her ikisinin yapımı endometrioziste artmakta ve periton düzeyleri hastalığın evresi ile ilişki göstermektedir.

TNF- α immün hücreler (nötrofiller, lenfositler, makrofajlar ve NK hücreleri) tarafından üretildiği gibi hemopoetik olmayan hücreler tarafından da üretilir. Ancak TNF-beta (β) sadece lenfositler tarafından üretilmektedir. TNF- α ve TNF- β 'nin temel görevleri inflamasyon yanıtına yol açacak sitokin kaskadını başlatmaktır. TNF- α , IL-8 ekspresyonunu başlatarak, endometriyotik stromal hücrelerin yayılımı ile hastalığın başlamasında önemli rol oynamaktadır. Ek olarak, TNF- α , stromal hücrelerin mezotelyuma yapışmasında rol oynar^{119,120}.

TNF- α aktive olmuş makrofajlar ve T hücreleri tarafından sentezlenen bir transmembran öncü proteindir. Bu proteinin sitoplazmatik kuyruğu daha sonra çözünür TNF- α salmak üzere yarılanır. Önceleri TNF- α kaşeksin olarak bilinen, 1975 yılında tarif edilmiş ve çeşitli in vitro ve fare modellerinde yapılan çalışmalarla (dolayısıyla "tümör nekroz faktörü" adı) tümörleri parçalama yeteneği ile ispatlanmıştır.¹²¹ TNF- α 'nın üç monomeri, TNFR1 ve TNFR2 (diğer isimleri p55 ve p75) olmak üzere 2 tip reseptörü mevcuttur¹²². Bu reseptörler trimerik yapıdadırlar¹²³.

Reseptörlerin immün sistem üzerinde birkaç etkileri vardır:

- IL-1 β , IL-6, IL-8 ve granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) gibi inflamatuvar sitokinlerin salınmasını uyarırlar.
- Kemokinlerin (MCP-1, MIP-2, RANTES ve MIP-1 α) ve Endotelial adezyon moleküllerinin (ICAM-1, VCAM-1, E-selektin) ekspresyonunu artırır
- Hedeflenen organlara lökositlerin göçmesini koordine ederler

TNF- α monositlerin makrofajlara ayrılması, fagosom aktivasyonu, makrofaj aktivasyonu, nötrofil ve makrofajların alımı, granülom oluşumu ve granülom bütünlüğünün korunmasında rol almaktadır.

Birçok araştırmacı, endometriozisli hastalarda serum ve periton sıvı TNF- α seviyelerinde artış gözlemlenmiş ve özellikle periton sıvısında artışın hastalığın evresiyle ilintili olduğunu ortaya koymuştur¹²⁴.

Angiogeneizde pozitif ve negatif yönde etki eden proanjiojenik ve antianjiojenik faktörler vardır. Endometriozis patogenezinde de angiogenezin önemli rolü vardır. VEGF vasküler proanjiojenik olarak etki eder. Endotelial büyüme faktörü glikoprotein yapıda olan bir büyüme faktörüdür. Diğer büyüme faktörleri gibi bu da heparine bağlanarak etki eder. VEGFR-1 (Flt1), VEGFR-2 (Flk1 / KDR) ve VEGFR-3 (Flt4) olmak üzere 3 tip yüksek afiniteli transmembran tirozin kinaz reseptörleri vardır. Bu reseptörlere ligandların bağlanmasıyla dimerizasyon gerçekleşir ve reseptörün hücre içinde bulunan tirozin kinaz bölümü otofosforilasyonla aktiflenir^{125,126}.

VEGF-A endotelial hücreler, hematopoietik hücreler, inflamatuvar ve epitelial kökenli birçok hücreler tarafından üretilir ve vasküler endotelial hücreler üzerinde seçici olarak etki göstererek anjiyogenezi in vitro ve in vivo stimüle etmektedir. Endotel mitogenezinin uyarılması, damar geçirgenliğinin kontrol edilmesi (VEGF-A, vasküler geçirgenliği indüklemeye histaminden 50.000 kat daha güçlü olduğu ispatlanmıştır), monositler için kemotaktik etkileri bulunmaktadır¹²⁷. Bu etkinin mekanizması, Src kinaza bağımlı bir mekanizma yoluyla küçük venüllerin ve ince damarların endotelial hücrelerin fenestrasyonu gibi görünmektedir. Düz kas hücreleri, makrofajlar ve monositlerden salgılanır¹²⁸. Bunlardan başka anjiyogenik potansiyeli oldukça güçlüdür. Endometriozisli hastalarda periton sıvısının anjiyogenik aktivitesi ve VEGF düzeylerinde artış izlenmektedir¹²⁹. Endometriyumda VEGF gen ekspresyonunu hipoksi, IL-1, TGF- β , EGF, PGE2 ve östrojen arttırmaktadır¹³⁰. Ektopik endometriotik dokuların vaskülarizasyonunda önemli rol oynadığı gösterilmiştir¹³¹.

Endometriotik lezyonların cerrahi olarak çıkarılmasından sonra hastaların serumunda VEGF'nin azaldığı gösterilerek VEGF'nin endometriozis patogenezinde önemli bir rolünün olduğu ve ektopik endometriotik dokuların çevresinde oluşan neovaskülarizasyondan ilk olarak VEGF'nin sorumlu olduğu gösterilmiştir¹³².

Yakın zamanlı bir çalışmada, kabergolin adlı maddenin (VEGF-VEGF reseptör-2 birleşmesini engelleyerek neoanjiyogenezi baskılayan bir dopamin agonisti), insan endometriotik implantları taşıyan farelerde hastalığın evresinde

gerilemeye yol açtığı ortaya konmuştur. Hastalığın evresi ile VEGF seviyesi arasında ilişki bulunmaktadır.

Mast hücreleri, tüm vaskülarize organların ve çeşitli dokuların bağ dokusu içinde bulunan ve sayıları ve yoğunlukları, antijenlere ve yabancı organizmalara yanıtı göre değişmektedir. Aktif olduğunda bu hücreler dakikalar içinde sitoplazmik granüllerinden ve membran lipitlerinden diğer iltihap hücrelerini dokulara göç etmesine neden olan sitokinler ve kemokinlerle birlikte triptaz ve histamin gibi çeşitli vazoaktif araçları salgırlar. Bu hücreler dalak ve kemik iliği bulunan plöripotent CD34+ kök hücrelerinden köken almaktadır. Endometrioziste ağrı oluşumunun bir nedeni de bu hastalıkta artan mast hücreleri tarafından salgılanan TNF- α , VEGF ve bazı ürünlerin nöronları etkileyerek ağrı ve hiperaljezinin gelişmesine neden olmasıdır. Endometriotik lezyonlarda mast hücrelerinin (MC) ve aktif MC'lerin sayısı da artmaktadır¹³³.

Normal endometriyumda, aromataz östrojen sentezinde rol alır¹³⁴ ve siklooksijenaz-2 (COX-2) enzim aktivitelerinin düşük olması endometrial östrojen ve prostaglandin E2 (PGE2) düzeylerinin düşük olmasına neden olmaktadır. Progesteron 17- β hidrosistireoid dehidrogenaz (17- β HSD) aktivitesinin siklusun sekretuar fazında artması östradiolün daha az potent olan östrona dönüşümünü artırmasına neden olmaktadır. Endometriozisi olan kadınlarda aromataz artması ve 17- β HSD aktivitesinin azalması nedeniyle östrojen düzeyleri yükselmiştir. COX-2 aktivitesinin artması ise PGE2 seviyesinin yükselmesine neden olmuştur. Normal endometrium ve ektopik endometrium yüksek düzeyde bölgesel prostaglandin üretimi, yüksek düzeyde bölgesel östrojen üretimi, progesteron etkisine direnç göstermesi ile farklılaşırlar (Şekil 3).

Östrojenin, endometriozisin patogenezinde ne kadar rolünün olduğu tam olarak açıklanamamıştır. Endometriozis oluşmasını uyarırken aromataz inhibitörlerinin de gerilemesine neden olur¹³⁴. Bu hastalarda östrjen overden salgılanarak ovulasyonda periton boşluğuna geçer, cilt ve yağ dokusunda androjenlerin dönüşümü ve steroidejenik etkiyle bölgesel olarak üretilmektedir¹³⁵.

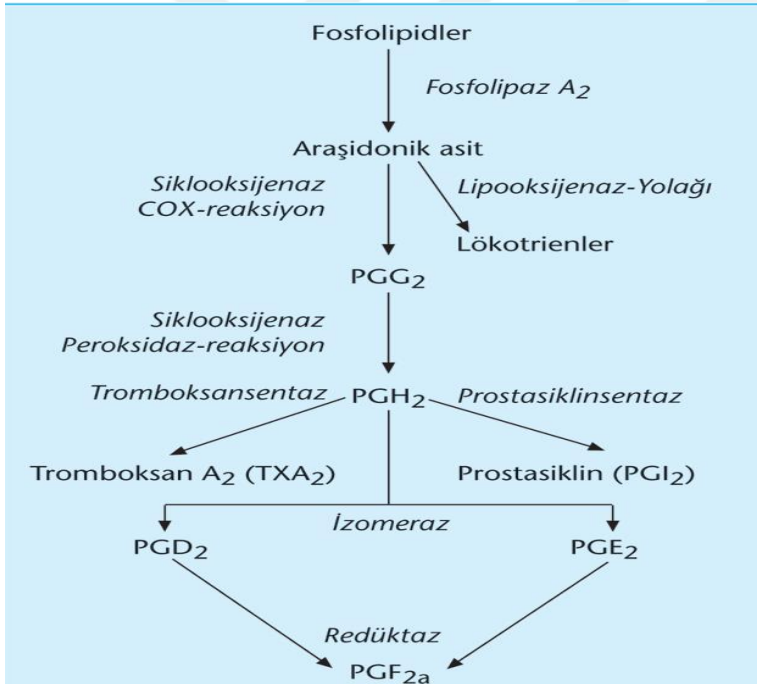
PGE2 reseptör tüm alttiplerini (EP1, EP2, EP3 ve EP4) kodlayan genlerin ekspresyonu hem normal endometriyumda hem de ektopik dokuda artmıştır. PGE2 tarafından EP2 uyarılarak hücre içi siklik adenzin monofosfat (cAMP) düzeylerini artırarak STAR ve aromataz ekspresyonlarını artırır¹³⁶.

Normal endometrial dokuda olmayan SF-1 endometriotik hücreler PGE

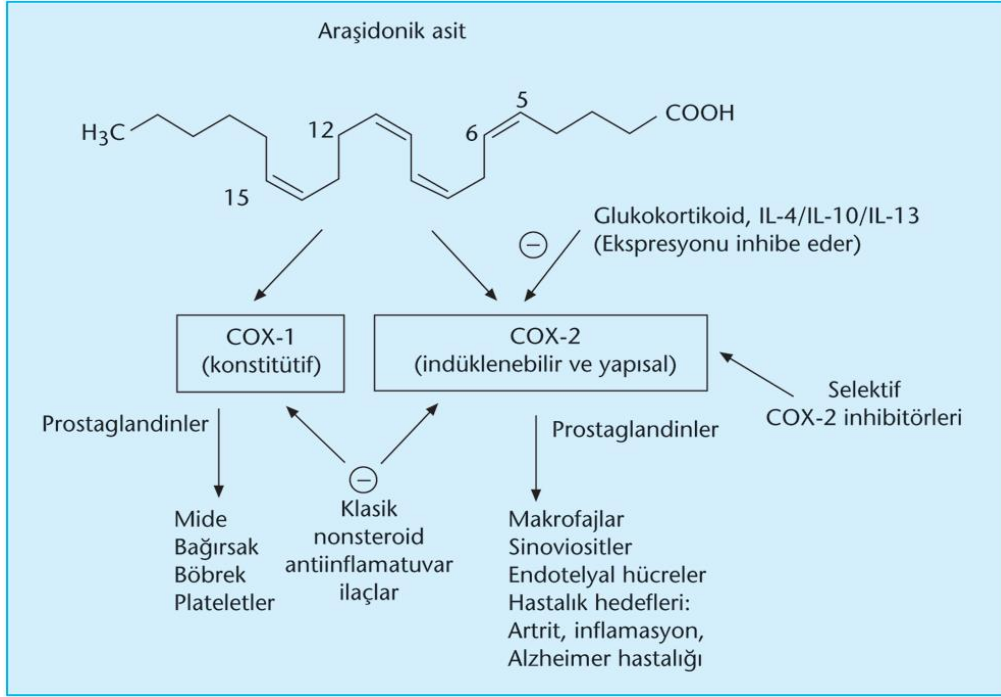
2'ye maruz kaldıktan sonra bir transkripsiyon kompleksine bağlanarak toplanır. Ardından da bu transkripsiyon kompleksi STAR ve CYP19A1 genlerinin promoter bölgeleri ile etkileşime geçerek bunların ekspresyonlarını artırmaktadır. STAR ile CYP19A1 genlerinin promoter bölgelerine baskılayıcı faktörlerin olması normal endometriyal hücrelerde PGE₂'ye steroidogenik cevabın olmaması ve SF-1'in olmamasına neden olmaktadır.

Endometriozisi olan kadınların uterin ve endometriotik dokularında PGE₂ ve prostaglandin F₂ α (PGF₂ α) fazla miktarda üretilerek, inflamasyon ve ağrı oluşmasına neden olmaktadır.¹³⁷

Prostaglandin sentezinde önemli olan PGH₂ siklooksijenaz enzimlerinin ikisi tarafından katalizlenir. Bunlardan COX-2 inflamasyon oluşmasında ve COX 1 bazal prostaglandin sentezinde rol almaktadır. Endometrioziste ağrı ve dismenore nedeni olarak PGF₂ α tarafından vazokonstrüksiyonun ve uterin kontraksiyonların uyarılmasını gösterilmektedir (Şekil 4).



Şekil 3. Prostaglandin sentezi



Şekil 4. Sikloksigenaz inhibisyonu ve indüksiyonu

Progesteron endometriyal stromal hücrelerin çoğalmasında siklusun sekretuar fazında artırmaktadır. Endometriozis olan kadınların ağrısı progestinlerin verilmesiyle azaltılabilir¹³⁸. Ayrıca progesteron reseptör (PR) modülatörleri de karışık agonistik ve antagonistik etkileri ile ağrının giderilmesini sağlayabilir¹³⁹.

Ektopik endometrial dokuların normal endometriyumla karşılaştırıldığında daha az miktarda progesteron reseptörlerine sahip olmasına rağmen bu dokularda progesteron üretimi yeterli sınırdadır¹⁴⁰. Progesteron siklusta endometrial epitelyal ve stromal hücreleri etkilemektedir¹⁴¹. Progesteron normal endometrial dokuda retinoik asit üretimini indükler ve östradiolu daha az potent olan östrona dönüştürür. Ektopik endometriyal dokularda ise progesteron retinoik asit üretimini artırmaz ve sonuç olarak 17-βHSD aktivitesi düşük düzeyde olur. Doku östrodiol miktarı artmasının nedeni bölgesel aromataz aktivitesinin artması ve 17-βHSD aktivitesinin düşük olmasıdır¹⁴².

Endometriozisi olan kadınlarda normalde implantasyon sırasında progesteron düzeyleri yükseldiğinde ekspresyonu azalan glikodelin gibi genlerin bulunması progesteron direnci olduğunu göstermektedir. Normal menstrüel siklusta PR-A ve PR-B proliferatif fazda yüksek, ovulasyonla birlikte azalırken endometriyal dokularda PR-A düzeyleri oldukça azalmış ve PR-B tespit

edilemez seviyelerdedir.

Endometrioma patogenezinine dair birkaç teori mevcuttur:

- 1) İnvaginasyon: adet döküntülerinden oluşan invertte olmuş pseudokistler.
- 2) Çölemik metaplazi: invajine olmuş ovaryan çölemik epitelinden kaynaklanan metaplazi olmuş glandular ve stromal yapı.
- 3) Folliküler: bazı araştırmacılar over follikülünden geliştiğini ileri sürmektedirler.

1.6. Tanı

Hastadan dikkatli alınan anamnez tanıyı koymada yardımcı olabilir. İnfertilite, siklik pelvik ağrı, perioovulatuvar ağrı, siklik olmayan pelvik ağrı, disparoni, diskezia ve dizüri gibi semptomları vardır. Bunlardan başka daha az sıklıkla rastlanan siklik nazal kanama, umbilikal kanama, siklik hemoptizi, siklik konstipasyon, idrar kaçırma gibi semptomları da olabilir. Yapılan bir çalışmada subfertilite (%22'ye karşı %36) ve ovaryan kitlelerin (%7'ye karşı %29) ileri evre endometrioziste, disparoninin (%51'e karşı %39) ise hafif ve minimal endometrioziste daha sık görüldüğü sonucu çıkarılmıştır²⁶. Bazı menstrüel bulgulara bakarak endometriozis öngörülemez ancak yeni başlayan, ilerleyen şiddetli dismenore ve ağrı endometriozis olabilceğini düşündürmelidir¹⁴³. Endometrioziste ağrı pelvise yayılan, künt, derin sızlayan, rektal baskı oluşturan aynı zamanda bulantı ve ishal ile birlikte görülebilmektedir¹⁴⁴. Endometriozis hastalarının yarısı ile üçte birinde ağrı adet arası dönemde de olur¹⁴⁵. Hastalığın şiddeti evresiyle korele olmayabilir¹⁴⁶.

Bimanuel muayene ile uterus, mesane, Douglas boşluğu ve adneksler değerlendirilir. Fiziksel muayene bulguları hastalığın yerleştiği yer ile ilişkili olarak farklı olmaktadır. Spekulum muayenesinde her iki fornikte dokununca kanayan kırmızı lezyonlar ve mavi implantlar görülebilmektedir. Sakrouterin ligamanlarda nodularite, hassasiyet, kalınlaşma ve endurasyon tek fiziksel bulgu olabilir¹⁴⁷. Fizik muayene menstrüel siklus sürecinde yapılırsa daha anlamlı olur ancak tanı için yeterli olmamaktadır¹⁴⁸.

Bu güne kadar kanda ve endometriumda bir çok belirteçlere bakılmış fakat hiçbiri endometriozisi değerlendirmede spesifik olmamıştır.

Endometriozis için patognomonik laboratuvar bulguları yoktur. Hastalığın tanısı için invaziv olmayan çeşitli üriner ve endometrial biyobelirteçler çalışılmış olsa da, hiçbiri klinik olarak yararlı değildir¹⁴⁹. Bunlar anjiyogenez ve büyüme

faktörleri (PROK-1), hücre adezyon molekülleri (integrin $\alpha3\beta1$, $\alpha4\beta1$, $\beta1$ and $\alpha6$), DNA-tamir molekülleri (hTERT), endometrial ve mitokondriyal proteom, hormonal belirteçler (CYP19, 17β HSD2, ER- α), inflamatuvar belirteçler (IL-1R2), miyojenik belirteçler (kaldesmon, CALD-1), sinirsel belirteçler (PGP 9.5, VIP, CGRP, SP, NPY, NF) ve tümör belirteçleri (Ca-125) olarak sıralanabilir.

Ca 125 diğer çölemik epiteli gibi endometriümdan da salınan yüksek moleküler ağırlıklı bir glikoproteindir. İleri evrede daha fazla miktarda bulunur¹⁵⁰. Ca 125 diğer jinekolojik ve nonjinekolojik durumlarda da yükselir. Normal menstrüel siklusta Ca 125 miktarı yükselir ancak folliküler fazda ve ovulasyonda en düşük düzeyde olur. Endometriozisin taramasında Ca 125 kullanılmasını savunan çok sayıda çalışma ve meta-analiz yapılmış, ancak cerrahiyi altın standart kabul eden çalışmalarda tarama için bu belirtecin performansının düşük olduğu rapor edilmiştir¹⁵¹. Ca 125'in tarama için yeterli duyarlılığa sahip olmadığı görülmüştür. Bu belirteç endometriozis için preoperatif hazırlık yapılmasında faydalı olabilir. 685 hastayı kapsayan bir çalışmada hastalığın şiddetinin artmasıyla Ca 125 düzeyin yükseldiği görülmüştür. Şiddetli endometriozisi olan hastalar introperatif değerlendirildiğinde bu hastalarda douglasının oblitere olduğu, omentumda yapışıklık olduğu görülmüş ve Ca 125'in 65 IU/mL'nin üzerinde olduğu durumlarda ameliyat öncesi barsak hazırlığı yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır¹⁵².

Ca 125 ile birlikte transvajinal ultrasonografi kullanılmasının endometrioma ile benign over kistlerinin ayırıcı tanısında faydalı olduğu gösterilmiştir.

Ca 125 tedavi etkinliğini değerlendirmede kullanılabilir ancak yeterli değildir. Daha önce endometriozis nedeniyle opere edilmiş hastanın takiplerinde Ca 125'in yükselmesinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir¹⁵³.

Görüntüleme:

1979 yılında Walsh ve diğerleri tarafından Ultrasonografi 25 hastada endometriozis ve adenomyozis tanısında kullanılmıştır. Uterus içerisinde olan sonolucent kan birikimi olan yerler adenomyozis olarak kabul edilmiştir. O zamanlardaki teknolojiye bağlı olarak ultrasonografi rüptüre ektopik gebelik, tuboovaryen abse, ovaryen kistlerin ve tümörlerin ayırımında yeterli değildi¹⁵⁴.

Bugün bazı yazarlar transvajinal ultrasonografinin rektosigmoid endometriozis tanısında daha güvenilir olduğunu ileri sürmekte ve düşük maliyeti

ve kolay uygulanabilirliği nedeniyle birinci basamak olarak kullanılmasını önermektedirler.

Transvajinal ultrasonografi endometriomanın saptanmasında kullanılabilir. Ancak küçük implantlar ve yapışıklıklar ultrasonografi ile görüntülenemez. Endometrioma, içerisinde düşük düzey ekojenik odaklar olan, multiloküler, hiper ekojenik kapsül ile çevrelenmiş, bazılarında nodüler yapılar ve internal septasyonları olan kistler şeklinde görüntülenmektedir¹⁵⁵. Transvajinal ultrasonografinin endometrioma tanısında %100 özgüllüğe ve %90 duyarlılığa sahip olduğu görülmüştür¹⁵⁶. Derin endometriozişte transvajinal ve transrektal ultrasonografi ile mesane, rektovajinal septum ve sakrouterin ligamanların tutulumu görüntülenebilir¹⁵⁷.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) hem endometrioma görüntülenmesinde hem de overin diğer kistlerinden endometriomanın ayırt edilmesinde kullanılabilir. MRG peritoneal implantların görüntülenmesinde güvenilir olmasa da transvajinal ultrasonografiden farklı olarak %30-40 oranında bu lezyonların saptanmasını sağlayabilir. %75 özgüllüğe ve %70 duyarlılığa sahip olduğu yapılan histopatolojik çalışmalarla kanıtlanmıştır¹⁵⁸.

Bilgisayarlı tomografinin endometriozişin rutin taramasında yeri yoktur¹⁵⁹.

Terapötik deneme ile tanı

Genellikle başta adolesanlar olmak üzere endometrioziş varlığını düşündüren dismenore ve pelvik ağrı gibi durumlarda ilk olarak medikal tedavi tercih edilmektedir¹⁶⁰.

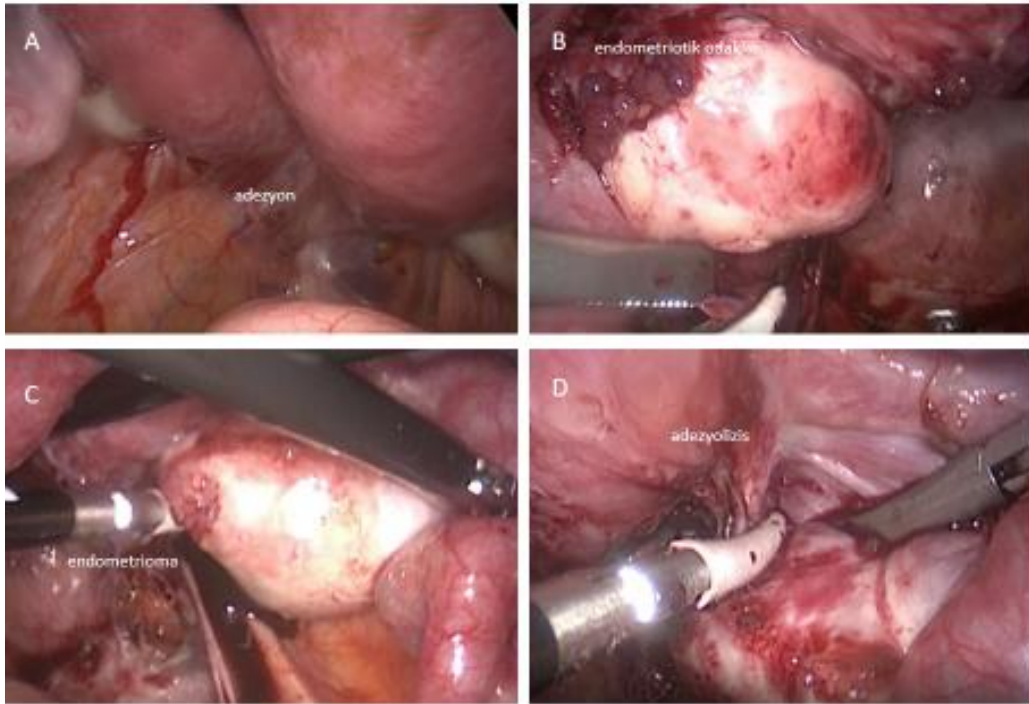
Tedavide östrojen/progestin ya da yalnız progestin içeren bir kontraseptif ve non-steroid antiinflamatuvar (NSAİ) ilaçlar tercih edilmektedir. Kronik pelvik ağrı ve endometrioziş şüphesi olan kadınlarda ampirik tıbbi tedavinin tanısai cerrahi müdahaleyi önlediğini savunan çalışmalarda cerrahi için herhangi bir endikasyon yoksa (örn: adneksiyel kitle) gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) medikal tedavide kullanılmasının uygun olduğu gösterilmiştir¹⁶¹.

GnRH agonisti ile ampirik tedaviyi destekleyen çalışmalar bu ilaçların NSAİ veya antibiyotik tedavisine cevap vermeyen, menstruasyonla ilişkili olmayan hastalara verilmesini savunmuştur. Yapılan bir çalışmada çalışma grubuna dâhil olan kadınlara tanısai laparoskopi yapılmış, %82'sinde tanı kanıtlanmış ve tedaviden sonra hastaların rahatladığı görülmüştür. Ancak bu hastalarla birlikte endometriozişi olmayan hastalarda semptomlarda gerileme

olması bazı hastalarda derin penetran hastalığın olmasıyla açıklanmıştır. Tedavinin gerileme oluşturmasının başka nedenleri arasında amenore, hipoöstrojeni ve bunun da ağrı eşiğini azaltması gibi düşünceler ileri sürülmüştür^{162,163}.

Laparoskopi eğer ektopik lezyonlar eksize edilerek histopatolojik inceleme yapılırsa endometriozis saptanmasında altın standart olarak değerlendirilmelidir.

Laparoskopi sırasında farklı görünümlü lezyonlara rastlanabilmektedir. Bu nedenle detaylı olarak sistematik değerlendirildiğinde tanı alan hasta sayısının iki kat daha fazla olduğu görülmüştür¹⁶⁴. Pelvisin birçok bölgesinde dağılmış farklı miktarlarda fibrozis ile çevrelenmiş ve hemosiderin depozitleri zengin olduğu için mavi siyah renkli “barut yanığı” gözüken implantlar izlenmektedir¹⁶⁵. Ayrıca beyaz ya da opak, kırmızı ya da alev benzeri ya da veziküler lezyonlarla birlikte az miktarda da olsa sarı-kahverenkli yamalar şeklinde peritoneal defektler de izlenebilmektedir¹⁶⁶. Hastalığın erken dönemlerinde damarlanmaları fazla olan proliferatif kırmızı lezyonlar saptanmaktadır¹⁶⁷(Şekil 5).



Şekil 5. Peritoneal lezyonlar ve endometriozise bağlı Overyan Endometrioma: A) Endometriyotik implant (barut yanığı) ve adezyon. B) kırmızı ve mavi siyah peritoneal lezyonlar ve adezyonlar. C) normal endometrioma kisti ve adezyonlar. D) adezyolizis.

kist içeriğinin drene olması. D) uterusun posterioruna ve tubaya dens adezyonlarla bağlı over kapsülünü şişiren bir endometrioma ve adezyolizis. Ameliyatta, endometriomayı, corpus luteum kistinden, hemorajik kistten veya basit bir kistten görsel olarak ayırt etmek zordur. Endometriomalarda kist sıvısı kalın ve koyu kahverengi olmasına rağmen hemosiderin (dolayısıyla “çikolata kistleri” adı) içerdiğinden, bu renk endometriomalara özgü değildir. (Mersin Üniversitesi Prof.Dr. Hakan Aytan’ın izniyle).

Yapılan çok sayılı çalışmalarla bir hastada aynı zamanda farklı lezyonlara rastlanması endometriyotik lezyonların doğal ilerleme göstermesi ile ilişkilendirilmiştir¹⁶⁸. Kronik ağrısı olan hastaların laparoskopi sırasında eksize edilen lezyonların %50-65’i histolojik inceleme ile doğrulanmıştır¹⁶⁹.

Endometriyotik implantlar adrenal kalıntılar, inflamatuvar değişiklikler, splenozis lezyonları, endosalpingiozis, mezotelyal hiperplazi, hemanjiomlar ve hemosiderin birikintileri ile karışabilir¹⁷⁰. Lezyonlardan biyopsi alınması tanının doğrulanmasını sağlayacak ve yanlış tedavi uygulanmasını engelleyecektir¹⁷¹.

İnfertil kadınlarda (%6-13) periton normal görünümde olsa bile mikroskobik olarak klinik önemi belirsiz olan ancak bazı hastalarda ilerleyen endometriozis saptanabilmektedir. Endometriomalar ise düzgün yüzeyli, koyu kahverenkli sıvı ile dolu genelde yapışıklıklarla birlikte ve genelde multiloküle olan kistlerdir. Şüpheli durumlarda overlerin delinmesi ve içeriğin aspire edilmesinin tanıda yardımcı olsa da overlerin dikkatli incelenmesiyle endometriomalar güvenle saptanabilir^{172,173}. Periton yüzeyinde çok sayıda izlenen implantlarla birlikte retroperitoneal yerleşen derin infiltratif lezyonlar veya rektovajinal septumda yerleşerek mülleryan kalıntılardan köken aldığı kavramını temsil eden derin lezyonlar da izlenmektedir.


Endometriyotik lezyonlar peritoneal, yumurtalık ve rektovajinal olmak üzere üç grup olarak ayrılmıştır¹⁷⁴.

1.7.Sınıflandırma:

Aslen Acosta ve ark. 1973 yılında, V. C. Buttram ile çalışırken ve endometriozis nedeniyle ameliyat edilen 107 infertil hastanın sonuçlarını analiz ettikten sonra ilk ASRM sınıflamasına göre geliştirilen basit bir şema tasarladı. (Şekil 6). Bu sınıflandırma temel olarak infertilite nedeniyle başvuran endometriyozis hastaları için kullanılmaya yöneliktir. DIE bu şemada dikkate

alınmamıştır.

2014 yılında Brezilya, São Paulo'daki Endometriozis XII Dünya Kongresi'nde WES endometriozis sınıflamasıyla ilgili fikir birliği sağlanmıştır¹⁷⁵. En çok kullanılan evreleme sistemi, DIE'yi görmezden gelen rASRM sınıflandırmasıdır (1997) (Şekil 7). 2003 yılında Kecktein ve 2013'te Haas, DIE için Enzian'ın rASRM'nin bir tamamlayıcısı olarak sınıflandırılmasını önermişlerdir (Şekil 8). 2010 yılında, Adamson ve Pasta, endometriozis ile ilişkili infertilite için EFl'yi tanıtmıştır (Şekil 9).

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


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

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


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

Additional Endometriosis: _____
Associated Pathology: _____

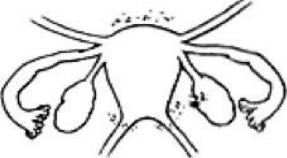
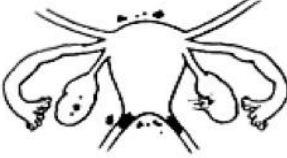




To Be Used with Normal
Tubes and Ovaries



To Be Used with Abnormal
Tubes and/or Ovaries



Şekil 6. Endometriozis ASRM Klasifikasyonu.

STAGE I (MINIMAL)			STAGE II (MILD)			STAGE III (MODERATE)		
								
PERITONEUM	Superficial Endo - 1-3cm	- 2	PERITONEUM	Deep Endo - >3cm	- 6	PERITONEUM	Deep Endo - >3cm	- 6
R. OVARY	Superficial Endo - <1cm	- 1	R. OVARY	Superficial Endo - <1cm	- 1	CULDESAC	Partial Obliteration	- 4
	Filmy Adhesions - <1/3	- 1		Filmy Adhesions - <1/3	- 1	L. OVARY	Deep Endo - 1-3cm	- 16
	TOTAL POINTS	4	L. OVARY	Superficial Endo - <1cm	- 1		TOTAL POINTS	26
				TOTAL POINTS	9			
STAGE III (MODERATE)			STAGE IV (SEVERE)			STAGE IV (SEVERE)		
								
PERITONEUM	Superficial Endo - >3cm	- 3	PERITONEUM	Superficial Endo - >3cm	- 3	PERITONEUM	Deep Endo - >3cm	- 6
R. TUBE	Filmy Adhesions - <1/3	- 1	L. OVARY	Deep Endo - 1-3cm	- 32**	CULDESAC	Complete Obliteration	- 40
R. OVARY	Filmy Adhesions - <1/3	- 1		Dense Adhesions - <1/3	- 8**	R. OVARY	Deep Endo - 1-3cm	- 16
L. TUBE	Dense Adhesions - <1/3	- 16*	L. TUBE	Dense Adhesions - <1/3	- 8**	L. TUBE	Dense Adhesions - <1/3	- 4
L. OVARY	Deep Endo - <1 cm	- 4		TOTAL POINTS	51	L. OVARY	Dense Adhesions - >2/3	- 16
	Dense Adhesions - <1/3	- 4				L. OVARY	Deep Endo - 1-3cm	- 16
	TOTAL POINTS	29					Dense Adhesions - >2/3	- 16
							TOTAL POINTS	114

*Point assignment changed to 16
**Point assignment doubled

Determination of the stage or degree of endometrial involvement is based on a weighted point system. Distribution of points has been arbitrarily determined and may require further revision or refinement as knowledge of the disease increases.

To ensure complete evaluation, inspection of the pelvis in a clockwise or counterclockwise fashion is encouraged. Number, size and location of endometrial implants, plaques, endometriomas and/or adhesions are noted. For example, five separate 0.5cm superficial implants on the peritoneum (2.5 cm total) would be assigned 2 points. (The surface of the uterus should be considered peritoneum.) The severity of the endometriosis or adhesions should be assigned the highest score only for peritoneum, ovary, tube or culdesac. For example, a 4cm superficial and a 2cm deep implant of the peritoneum should be given a score of 6 (not 7). A 4cm deep endometrioma of the ovary associated with more than 3cm of superficial disease should be scored 20 (not 24).

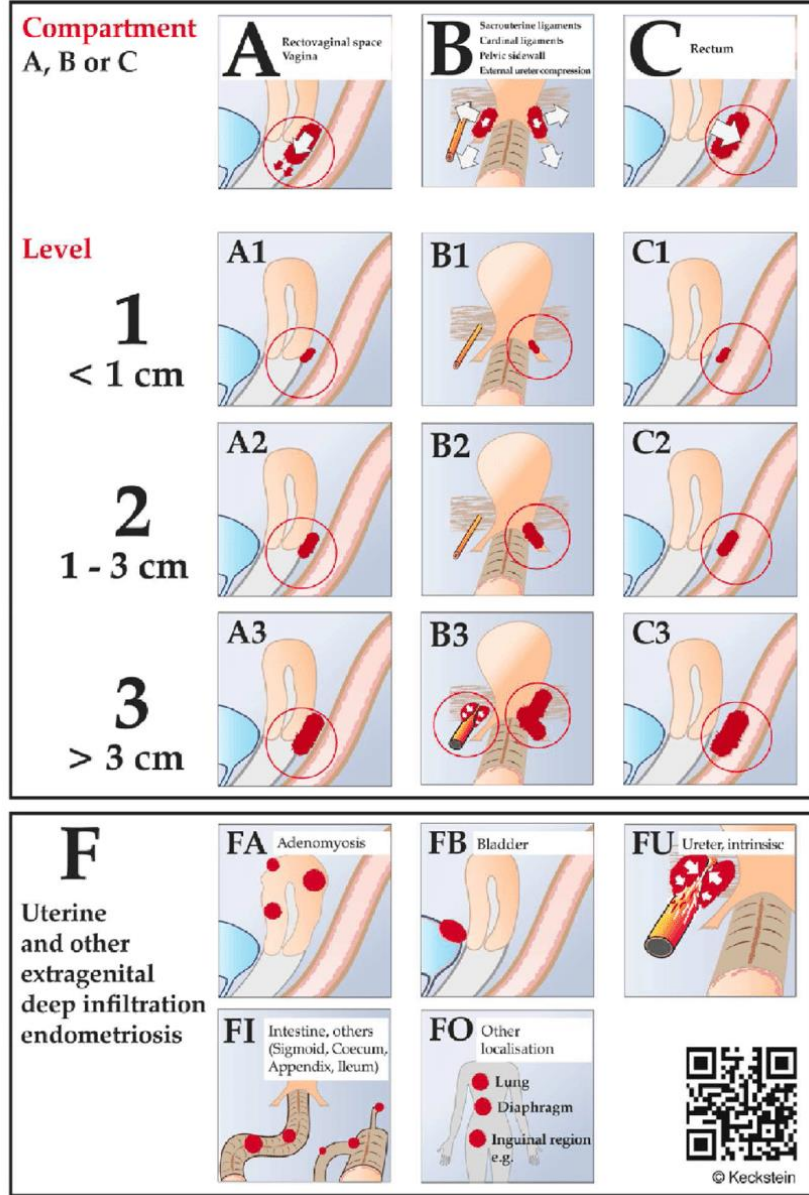
In those patients with only one adnexa, points applied to disease of the remaining tube and ovary should be multiplied by two. **Points assigned may be circled and totaled. Aggregation of points indicates stage of disease (minimal, mild, moderate, or severe).

The presence of endometriosis of the bowel, urinary tract, fallopian tube, vagina, cervix, skin etc., should be documented under "additional endometriosis." Other pathology such as tubal occlusion, leiomyomata, uterine anomaly, etc., should be documented under "associated pathology." All pathology should be depicted as specifically as possible on the sketch of pelvic organs, and means of observation (laparoscopy or laparotomy) should be noted.

Şekil 7. ASRM Endometriozis klasifikasyonu.

ENZIAN 2012

Classification of Deep Infiltrating Endometriosis (according to the Endometriosis Research Foundation, SEF)



Şekil 8. Enzian endometriozis klasifikasyonu.

Enzian sınıflaması DİE için kullanılmıştır.

Fertilite indeksi

Adamson, ASRM modifiye sınıflandırmasının 2010 yılında, endometriozis ile ilişkili fertilite durumunun daha iyi teşhisine izin veren bir tamamlayıcı olarak gösterilen EFI'yi tanıttı¹⁷⁶. Hobo ve ark. gibi diğer bazı yazarlar tarafından EFI onaylanmıştır¹⁷⁷. Bu endeks sadece laparoskopik bulguları (ameliyat sonunda en az fonksiyonel skor) değil aynı zamanda kısırlığın süresi, hastanın yaşı ve önceki gebelikler gibi doğurganlığı etkileyen diğer hususları da içermektedir.

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI) SURGERY FORM

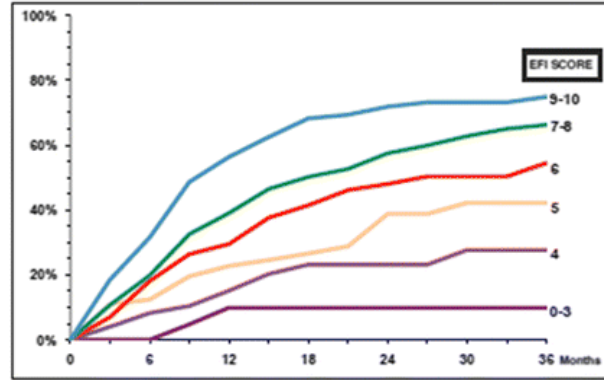
LEAST FUNCTION (LF) SCORE AT CONCLUSION OF SURGERY

Score	Description	Left	Right		
4	= Normal			Fallopian Tube	<input type="text"/>
3	= Mild Dysfunction			Fimbria	<input type="text"/>
2	= Moderate Dysfunction			Ovary	<input type="text"/>
1	= Severe Dysfunction				
0	= Absent or Nonfunctional				
To calculate the LF score, add together the lowest score for the left side and the lowest score for the right side. If an ovary is absent on one side, the LF score is obtained by doubling the lowest score on the side with the ovary.					
		Lowest Score	<input type="text"/>	+	<input type="text"/>
			Left		Right
				=	<input style="border: 1px dashed black;" type="text"/>
					LF Score

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI)

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

ESTIMATED PERCENT PREGNANT BY EFI SCORE



Şekil 9. EFİ

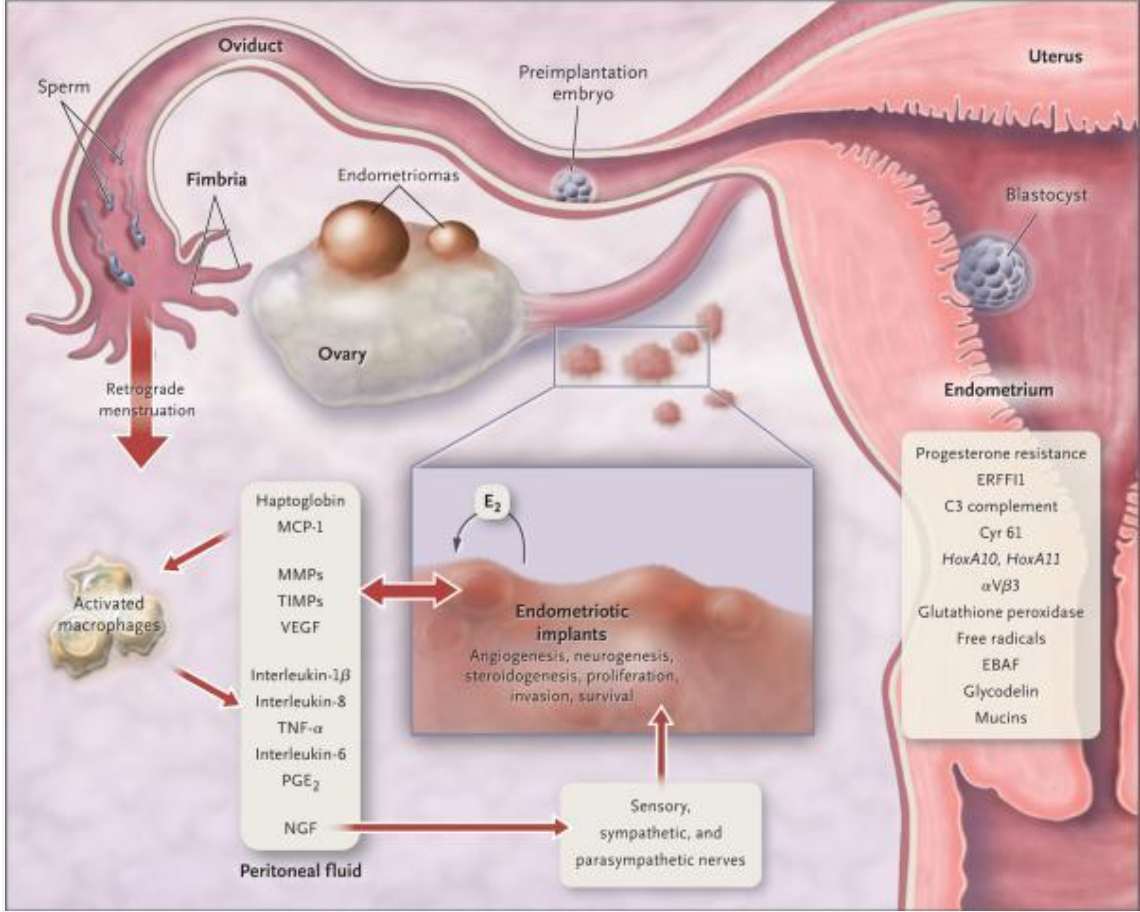
Mevcut tüm sınıflandırmaların ana dezavantajı, hastalığın tanı, tedavi prognozu, nüks, progresyon, ağrı ve infertilite ile ilişkili prediktif bir sonuç vermiyor olmasıdır. Sınıflandırmaların son güncellemesinde Adamson, Amerikan Jinekolojik Laparoskopistler Derneği'nin daha fazla acıya odaklanacak bir kategorizasyon sistemi geliştirdiğini bildirmektedir. ASRM revize çizelgeleri

tarafından “şiddetli” olarak sınıflandırılacak olan bazı hastalar çok az ağrı çekerler ve gebe kalamazlar. Diğerleri, sadece yüzeysel kırmızı ve mavi lezyonlar ve küçük adezyonlarla, şiddetli ağrı yaşarlar¹⁷⁶. Klinik sonucu öngören en iyi sınıflandırma sistemi EFİ olarak kabul edilmiştir. 2007 yılında AGGL tarafından yeni bir tablo oluşturmaya karar verilmiş¹⁷⁸.

1.8.Endometriozis Semptomları:

Bir kohort çalışmasında endometrioziste “Viseral sendrom” denilen 7 semptomun korelasyonu rapor edilmiştir. Bunlar dizüri, ağrılı dışkılama, irregüler kanama, yorgunluk, kabızlık veya ishal, karın ağrısı, bulantı ve kusma gibi semptomlardır. Çalışmaya alınan hastaların %22,7’sinde bu bulgulardan 5 veya 7’sine rastlanmıştır. Pelvik ağrı sık olan bir durumdur. Bu da endometriuma benzer dokunun abdominal kavitede inflamasyon ve adezyonlara neden olmasına bağlıdır^{179,180}.

Endometriozisli hastalarda artmış morbidite ve hastanede tedavi ihtiyacı nedeniyle sağlık harcamaları önemli derecede artmıştır ve endometriozis hastaları hastalığı olmayan referans kadınlara kıyasla daha düşük iş verimine sahiplerdir^{181,182}. Endometriozisli kadınlarda interstisyel sistit ile uyumlu idrar semptomları ve bağırsak tutulumu olmadan gastrointestinal sistemle ilişkili şikâyetler de rapor edilmektedir^{183,184}.



Şekil 10. Endometriozisin infertilite ve ağrıya ilişkili

İnfertilite ve ağrının endometriozisle ilişkisi: Retrograd transplante olmuş endometriyel doku ve kan hücreleri peritoneal yüzeyi istila etmiştir. Duyusal, sempatik ve parasempatik sinirlerde inflamasyonla ilişkili sinyal oluşur. Endometriyal implantlar östradiol (E2), prostaglandin E2 (PGE2), makrofaj çeken monosit kemotaktik protein 1 (MCP-1), nörotrofik peptitler (sinir büyümesi faktörü [NGF]), doku remodeling için enzimler (matriks metaloproteinler) [MMP'ler] ve MMP'lerin (TIMP'ler) doku inhibitörleri ve vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) ve interlökin-8 gibi proanjiojenik maddeler salgırlar. Aynı zamanda makrofaj yapışmasını ve fagositik fonksiyonu azaltan haptoglobulin salgırlar. Lezyonlar ve periton sıvısında bol miktarda bulunan aktive edilmiş makrofajlar proinflamatuvar sitokinler (IL-1 β , IL-8, IL-6 ve TNF- α) salgırlar. Lokal (ve sistemik) östradiol lezyonda PGE2'nin üretimini, NGF ve diğer nörotrofinlerin üretimini uyarak ve sürekli inflamatuvar ağrıya katkıda bulunan ve nöronal apoptozu engelleyen nöroseptörlerin çimlenmesini teşvik ederek ağrı liflerini aktive eder. Endometrial kanama faktörü (EBAF) yanlış ekspre edilir ve uterus

kanamasına katkıda bulunabilir (Şekil 10).

İnfertilite, inflamatuvar sürecin gamet ve embriyolar üzerindeki toksik etkilerinden, fimbriyal fonksiyonun kısıtlanması, progesteronun etkisine dirençli ve embriyonik implantasyon için sakıncalı olan ötopik endometriumdan kaynaklanır. HoxA10 ve HoxA11 genleri ve $\alpha V\beta 3$ integrin progesteron tarafından regüle edilmez ve bu nedenle embriyo endometriuma implante olamaz. Endokrin bozucu kimyasallar progesteron direncine ve belki de immün fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunabilir ERFF11 (ErbB reseptör geri bildirim inhibitörü 1) yapısal olarak eksprese edilir ve aşırı mitojenik sinyal vardır¹⁸⁵.

1.9. Endometriozis Tedavisi

Endometriozis hastalarının çoğu asemptomatik olduğu için tedavi kararları kişiselleştirilir ve klinik olarak ağrı, kısırlık, kitle gibi semptomlar ve semptomların şiddeti, hastalığın kapsamı ve yeri, üreme istekleri, hasta yaşı, ilaç yan etkileri, cerrahi komplikasyon oranları ve maliyet dikkate alınarak yapılır.

Endometrioziste ilk olarak ağrı tedavisinde ağrının oluşmasına neden olan mekanizmaları azaltma planlanmalıdır. Bu tedaviler siklik ovaryen hormonlarının sekresyonunun inhibisyonu, östradiol sentezi ve aktivasyonunun inhibisyonu, mens kanamasının azaltılması veya ortadan kaldırılmasını, inflamasyonun en aza indirilmesini sağlayan çeşitli ilaçlarla yapılmaktadır.

- **Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)**

Endometriozis ile ilişkili olan ağrıların tedavisinde kullanılmaktadır. Hastaların ağrılarını azaltarak hastanın hayat kalitesinin artırılması ve cerrahi müdahelenin azaltılması sağlanmaya çalışılmaktadır.

Primer dismenorede ilk tercih edilen ilaçlardır. Aynı zamanda fertilitte isteği olan hastalarda kullanılır. Bu ilaçlar COX 1 ve COX 2 enzimlerini inhibe ederek prostaglandin sentezini engellemek suretiyle etkisini gösterir. Ağrısı hafif veya orta derecede olan ve ultrasonografi ile endometrioma kistinin olduğunu gösteren kanıtı olmayan kadınlar için NSAİİ'ler ve sürekli hormonal kontraseptif ile tedavi tercih edilmektedir. Bu tedavilerin çok az yan etkisi olması, birçok kadın için semptomların hafifletilmesini sağlaması ve düşük riskli olması nedeniyle hastalığın tedavisinde ilk seçilen gruplardır.

Çoğu zaman bu ilaçlar kontraseptiflerle birlikte kullanılmaktadır. Gebelik isteği olan kadınlar için, selekoksib, rofecoxib ve valdecoxib gibi COX-2 inhibitörlerinin yumurtlamayı önleyebileceğini veya geciktirebileceği bazı

çalışmalarla öne sürülmüştür.

- **Oral kontraseptifler (OKS)**

Endometriozise bağlı ağrıların tedavisinde ilk basamak tedavilerdendir. Kombine (östrojen ve progestin) kontraseptifler iyi tolere edilirler, kullanımları kolaydır, kontrasepsiyon sağlarlar, uzun süreli kullanılmaya uygundur ve nispeten ucuzdurlar. Ayrıca bu ilaçların endometrial ve yumurtalık kanser riskini azaltmak gibi faydaları vardır¹⁸⁶. Bu ilaçlar ovulasyon supresyonu, amenore ve endometrial desidualizasyon oluşturarak “yalancı gebelik” yaratırlar. Prostaglandin sentezini azaltırlar, endometrial dokunun proliferasyonu baskırlar. Ektopik endometrial dokunun büyümesini azaltır, apoptozunu artırırlar. Kontrasepsiyon gereksinimi olan kadınların tedavisinde ilk tercih edilen ilaçtır. Sürekli ve kesintili tedavi edilebilir. Sürekli kullanımında endometriozise bağlı kadınların %75-90'ında ağrıda azalma görülmektedir. Kombine östrojen-progestin tedavisinin kombine oral kontraseptif hapları (COC'ler), vajinal halkaları ve transdermal yamaları gibi çeşitli kullanım şekilleri vardır.

- **Progestinler**

Bu ilaçlar anjiyogenezi, implantasyonu, matriks metalloproteinazların ekspresyonunu inhibe ederek ektopik endometrial dokunun implantasyonunu ve büyümesini önlerler. Aynı zamanda implantlarda metabolik aktivite ve inflamatuvar yanıtı azaltabilen birkaç antiinflamatuvar in-vitro ve in-vivo etki göstermektedir. Endometriozisin semptomatik tedavisi için kullanılan progesteron önce desidualizasyona, ardından atrofiye neden olarak endometrial gelişimi inhibe eder¹⁸⁷. Oral, kas içi, deri altı, intravajinal veya intrauterin yolla farklı bileşikler uygulanabilir, bunların her biri belirli avantajlara veya dezavantajlara sahiptir. Medroksiprogesteron asetat ya da öncüsü noretindron olan 19-nortestosterondan türetilmiş çok sayıda progestin vardır. Endometriozisle ilişkili ağrının tedavisinde çok sayıda progestin kullanılmıştır¹⁸⁸. Medroksiprogesteron asetat oral (20-100 mg/gün) olarak ya da enjeksiyon şeklinde (3 ayda bir 150 mg im) kullanılmaktadır. Bulantı, sıvı tutulumu, meme hassasiyeti, depresyon, kilo alımı ve irregüler kanama gibi yan etkileri mevcuttur. %35-50 oranında kırılma kanamaları oluşmakta ve bu kanamalar 7-10 gün boyunca 1,25 mg/gün konjuge östrojen ya da 2 mg/gün mikronize östradiol verilmesiyle durdurulmaktadır. Hastalarda %5 oranında ilacın yan etkisi olarak depresyon görülebilmektedir. Bu depresyon ilacın kesilmesine gerek olabilecek kadar ciddi boyutta görülebilir. Yapılan bir

çalışmada altı ay boyunca 100 mg/gün medroksiprogesteron asetat verilen hastaların %50'sinde ektopik implantların kaybolduğu, %6'sında remisyon olduğu, plasebonun da aynı etkiyi %13 oranında oluşturduğu görülmüştür.¹⁸⁹ Endometrioziste kullanılan megesterol asetat (40 mg/gün) ve noretindron asetatın (5-15 mg/gün) yan etkilerinin medroksiprogesteron asetat ile aynı olduğu görülmüştür¹⁹⁰. Bu ilaçlardan başka levonorgestrel salınımlı intrauterin araç ve cilt altı etonorgestrel implantlar derin infiltratif rektovajinal endometriozis ile ilişkili ağrıyı azaltarak hastalığın tedavisinde seçenekler arasındadır^{191,192}.

Progesterinler yüksek dozda kullanıldığında ortaya çıkan hipogonadal durum hipotalamik-hipofizer-overyan aks üzerinde oluşturduğu baskılayıcı etkiyle ilişkilidir. İlaç 6-12 ay kullanıldığında %2-4 oranında spinal kemik mineralizasyonunu azaltmaktadır. Bu süreden daha uzun kullanıldığında kemik yoğunluğunda daha fazla azalma olur ancak kırık riski oluşması beklenmez ve ilaç tedavisi kesildiğinde bu azalma düzelmektedir¹⁹³.

- **Gonadotropin-salgilatıcı hormon (GnRH) agonistleri**

Bu gruba nafarelin, leuprolide, buserelin, goserelin ve triptorelin gibi ilaçlar dâhildir. Doğal GnRH dekapeptidinin 6.pozisyonunda olan L-aminoasitin D-aminoasit ile değiştirilmesi ile GnRH agonistleri oluşturulur. Bu aminoasit değişimi ile agonistin yarılanma ömrü uzar. Hipotalamustan pulsatil olarak GnRH salgılanarak hipofizden FSH ve LH hormonlarının salgılanmasına neden olur. GnRH analogları hipofizdeki reseptöre bağlanarak etki ederler. Doğal GnRH ile kıyaslandığında daha uzun yarılanma ömrüne sahip oldukları için hipofiz over ekseninde down regülasyon yaparak hipoöstrojenizm oluştururlar¹⁹⁴.

GnRH sabit dozda verildiğinde ilk olarak gonadotropinlerin artmasına (flare), devamında reseptörlerin azalmasıyla hipofizi uyarılmaya desensitize etmektedir. Uzun süreli kullanıldığında “yalancı menopoz” ya da “tıbbi ooferektomi” oluşturmaktadır. İntramüsküler, subkutan ya da intranazal olarak kullanılırlar. Bu grupta olan ilaçlar farklı dozlarda ve rejimlerde kullanılmaktadır. Örneğin leuprolid asetat 3,75 mg aylık, 11,25 mg 3 aylık intramüsküler, nafarelin acetate 200 mcg günde üç kez intranazal verilir. Tedavi edilen hastalardan %75'i 4 hafta sonra, neredeyse tamamı da 8 hafta sonra hipogonadal duruma ulaşır. Hipogonadizm oluşan hastalarda vajinal kuruluk, baş ağrıları, cilt yapısında değişimler, depresyon, irritabilite, yorgunluk ve kemik mineral azalması gibi durumlar izlenmektedir. Kadınların %80'inden fazlası vazomotor belirtiler, %30'u

ise vajinal belirtiler ve baş ağrısı bildirmektedir. Standart GnRH agonist tedavi rejimi ile kemik mineralizasyonu kaybı önemli boyutlardadır; kemik kaybı hem lomber vertebralarda (trabeküler kemik) hem de femur boyununda (kortikal kemik) gelişmektedir ve aylık %1'i bile geçebilmektedir.

- **Gonadotropin-salgılatıcı hormon antagonistleri**

Bu ilaçlar hipofizde gonadotropin hormon üretilmesini baskılayarak hipoöstrojenizm durumu oluşturur¹⁹⁵. Hipoöstrojenizme bağlı olarak endometrial proliferasyon inhibe edilir. Bu gruba elagolix, cetrorelix dâhildirler¹⁹⁶. GnRH analoglarından farklı olarak etkilerini hemen gösterirler. Oral ve enjeksiyon şeklinde kullanılmaktadırlar. Elagolix'in en sık görülen yan etkisi sıcak basmasıdır. Bundan başka doza bağlı olarak gece terlemeleri, vazomotor semptomlar, vajinal kuruluk, kemik kaybı gibi yan etkileri de mevcuttur. Orta ve şiddetli endometriozise bağlı pelvik ağrıların tedavisinde etkili olabileceği onaylanmıştır. 150 mg günde bir kez ve 200 mg olarak günde üç kez kullanılmaktadır.

- **Danazol**

Danazol ABD'de endometriozis tedavisi için ilk kullanılan ilaç olmuştur. 17 alfa-etiniltestosteronun isoksazol türevidir. Etkisini siklus ortasındaki lüteinaz enzimi inhibe etmek ve kronik anovulasyon oluşturmakla gösterir. Serbest testosteron düzeylerini steroidogenik enzimleri inhibe ederek yükseltmektedir. Ayrıca hem hipofizden gonadotropin sekresyonunun inhibisyonunu sağlar, hem de östrojen üreten overyan enzimleri doğrudan inhibe ederek, bu yolla da endometriotik implantların büyümesini inhibe eder.

Sonuç olarak bu ilaç etkisini östrojen düzeyini düşürerek, androjen düzeylerini ise yükseltmekle göstermektedir. Tedavi sırasında oluşan amenore peritoneal yayılımı önlemektedir¹⁹⁷. Hastaların %90'ında endometriozis ile ilişkili ağrının azaldığı görülmüştür. Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada hastalığın ilaç alanların %60, plasebo uygulananların ise %18'inde gerilediği görülmüştür.

Danazol 400-800 mg/gün dozunda kullanılmaktadır. Yorgunluk, akne, ciltte yağlanma, atrofik vajinit, hirsutizm, sıcak basmaları, meme boyutlarında azalma, kas krampları duygusal durum bozukluğu ve sıvı tutulumu gibi yan etkileri vardır.

Danazol gebe kadınlara kontrendikedir çünkü dişi fetüslerde virilizasyon oluřturmaktadır¹⁹⁸. Seste androjenik etki ederek geri dönüşümü olmayan kalınlaşma oluřturabilmektedir¹⁹⁹.

- **Aromataz inhibitörleri**

Aromataz inhibitörleri endometriozis tedavisi için onaylanmamıştır ancak yapılan çalışmalarla etkili olabileceği gösterilmiştir²⁰⁰. Bu ilaçlar hem periferik östrojen üretimini hem de endometriotik ve overlerdeki östrojen üretimini baskılayarak etkisini göstermektedir. 1 mg/gün anastrozol, 2.5mg/gün letrozol verilmesinin endometriozis ile ilişkili ağrının tedavisinde etkili olduğu görülmüştür. 2008'de sekiz çalışmayı içeren bir derlemede endometriozis ile ilişkili ağrının tedavisinde aromataz inhibitörlerinin kullanımı incelenmiş, aromataz inhibitörlerinin etkisini kanıtlayan sınırlı sayıda kanıt bulunduğu saptanmıştır²⁰¹. Uzun süreli kullanıldığında kemik kaybına neden olabileceği olasılıklar arasındadır. FSH düzeylerini yükselterek çok sayıda overyan kistlerin oluşmasına neden olabileceği için premenapozal kadınlarda kullanılmamalıdır. Bu yan etkinin oluşmasını önlemek amaçlı GnRH ve noretindron asetat (5mg/gün) aromataz inhibitörü ile kombine olarak kullanılmalıdır.

- **Selektif progesteron reseptör modülatörleri (SPRM)**

SPRM'ler, progesteron reseptör ligandlarının yeni sınıfını oluşturur. İn vivo olarak çeşitli progesteron hedef dokuları üzerinde progesteron agonisti, antagonisti veya karışık agonist / antagonist etki ederek klinikte uygun etki oluşturur. Mifepreston, asoprisnil, ulipristal asetat, tanaproget bu gruba dâhildir. Bu ilaçların dokulara özgü etki ettiği uzun bir süredir bilinmesine rağmen, 1980'lerin sonlarına ve 1990'ların başına kadar bu etkinin neye bağlı olduğu açıklanamamıştır. Daha sonra nükleer reseptörle etkileşen koaktivatörlerin ve çekirdek kompresörlerin, ligand ile etkileşen proteinlerin keşfi genin transkripsiyonel aktivasyonunu indüklemek veya inhibe etmek için hedef genin promotörüne bağlanan reseptör kompleksi nükleer reseptör agonistleri ve antagonistlerinin PR'da farklı konformasyonel değişiklikleri indüklediğine dair ve COX2 ve MMP ekspresyonunu azaltarak endometrial lezyonların küçülmesine neden olur. Altı aylık tedavi sonrasında endometrium incelik ve hastalığın semptomlarının gerilemesine neden olur. Asoprisnil 5, 10, 25 mg olan dozlarda kullanıldığında menstrüel olmayan ağrı ve dismenorenin azalmasına neden olur. Endometriozisin uzun süreli tedavisi için bu ilaçların subkutan implantları da

mevcuttur^{202,203}.

- **Selektif östrojen reseptör modölatörleri (SERM)**

Seçici östrojen reseptör modölatörleri (SERM'ler), östrojen reseptörüne (ER) spesifik, yüksek afiniteli bağlanarak etkilerini gösteriler. Dokuya özgü olarak agonist ve antagonist etki eden bileşikler içeren gruptur. Raloksifen, bazedoksifen, kloroindazol, oksabisiklohepten gibi ilaçlar bu grupta yer almaktadırlar. Östrojen reseptörü üzerine agonist etkiyle tedavi ederler. Raloksifenin endometrial stimölasyon yapmadan kemik yoğunluğu üzerindeki yararlı etkisinin olması bu ilacın endometriozisli kadınlar için etkili bir tıbbi tedavi olabileceğini düşündürmektedir.²⁰⁴

- **İmmünomodölatörler**

Etanersept, İNF-2b, Loksoribin, Lipoksin, Rapamisin, infliksimab, pentosifilin gibi ilaçlar bu grupta bulunmaktadırlar. İmmünomodölatörler inflamasyon ve anjiogenez üzerinden etkilerini gösterirler. Henüz çalışma aşamasındadır etkileri. Gruba dâhil olan ilaçların farklı yollarla çeşitli sitokinleri veya VEGF'yi inhibe ederek patogenezi etkileyerek hastalığın gerilemesine neden olduğu yapılan çalışmalarla ispatlanmıştır²⁰⁵.

- **Antilipidler**

Lipid miktarını azaltan yani antilipid olarak kullanılan ajanlar çeşitli sınıfları kapsamaktadır (Tablo 1). Bu ilaçların endikasyonu altta yatan lipid anormalliğine göre belirlenmektedir. Antilipidemik etkilerine ek olarak bu grup ilaçların bir kısmının antiinflamatuvar, antianjiogenik etkileri ile endometrioziste faydalı olabilecekleri öne sürülmüştür. Deneysel olarak oluşturulan hayvan endometriyozis modellerinde statin grubuna dâhil atorvastatin ve simvastatinin endometriotik odakları küçülttüğü gösterilmiştir²⁰⁶. Yine kolesterol emilim inhibitörü grubuna dâhil ezetimibin de benzer antiinflamatuvar ve antianjiogenik özellikleri olduğu rapor edilmiştir.

Tablo 1. Antilipidlerin sınıflaması;

Fibrik asit türevleri	Fenofibrat Gemfibrozil
Safra asidi tecrit maddeleri	Kolestramin, Kolestipol, Colesevelam
Statinler	Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin Pravastatin, Rosuvastatin.Simvastatin
PCSK9 inhibitörleri	Alirocumab, Evolocumab
Kolesterol emilim inhibitörleri	Ezetimib, Neomisin, Probucol
Nikotinik asit (niasin)	

- **Ezetimib**

Ezetimibe, 2002 yılında FDA onayı almış, oral alınan kolesterol emilim inhibitörüdür. Sentetik bir 2-azetidion ajanıdır. Ezetimibe, yaklaşık 22 saatlik yarı ömre sahiptir, bu yüzden günde bir kez kolesterol düşürücü bir diyetle veya yemeksiz oral olarak uygulanabilir. Diğer statinlere karşı intolerans olduğunda kullanılabilir. Yan etkileri diyare ve miyaljidir. Ezetimib siklosporin seviyesini artırır, fibratlar ise ezetimibin düzeyini yükseltir. Ezetimib tek başına kullanıldığında karaciğer enzimlerinde belirgin yükselme olmaz ancak diğer statinlerle birlikte kullanılırsa anlamlı düzeyde yüksletebilir. Ezetimib gebelikte ve ciddi karaciğer disfonksiyonlarında kontrendikedir. Tek doz 10 mg/gün olarak kullanılmaktadır. Herhangi bir dozda herhangi bir statin ile kombine edildiğinde LDL-C'yi %15 ila %20 oranında düşürürken, monoterapi şeklinde LDL-C'yi %14 ila %25 oranında düşürmektedir.

Ezetimib, ne sitokrom p450 inhibitörü ne de sitokrom p450 indükleyicisidir. Bu nedenle diğer ilaçlar ve ajanlarla metabolizması etkilenmemektedir²⁰⁷. Glukuronid metaboliti olan ezetimib oral uygulamayı takiben, bağırsakta 4-hidroksifenil grubunun glukuronidasyonu ile hızla metabolize edilir. Plazma ve idrarda daha baskındır. Barsakta emilmemiş ezetimible birlikte glukuronidize olmuş ezetimibin hidrolizi ile unkonjuge ezetimib de bulunur. Majör ezetimib metaboliti benzilik hidroksil grubunun oksidasyonu ile oluşan SCH 57871 (keton-glukoronid) ayrıca 4-hidroksifenil glukoronittir (keton-glukoronid). İnsan jejunum mikrozomlarında ezetimib iki glukuronide dönüşmektedir.

NPC1L1 (hücre içi kolesterol taşıyıcı 1 gibi NPC1) bağırsak sınırında bağımlı kolesterol taşınmasını engelleyen ve diyet ve safra kolesterollerinin

emilimini engelleyen bir lipit düşürücü maddedir. NPC1L1 insanlarda karaciğerde ve ince bağırsakta bolca mevcuttur. Ayrıca kemirgenlerin bağırsaklarında da ifade edilir.²⁰⁸

Genetik değişkenlik ezetimib farmakokinetikasını etkileyebilir.

Ezetimib öncelikle polipeptit A1 (UGT1A1) olarak adlandırılan UDP glukuronosiltransferaz 1 ailesi üyesi tarafından metabolize edilir.

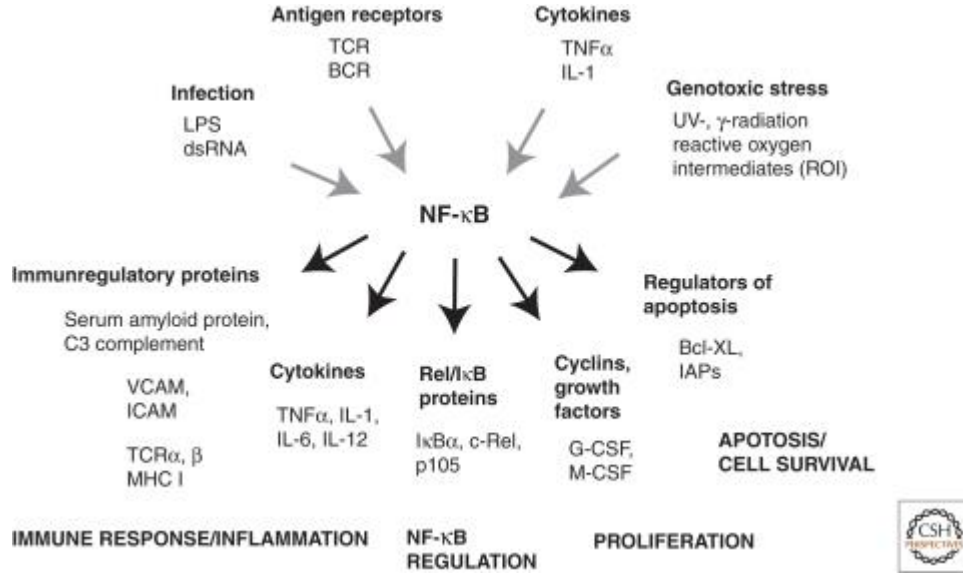
İnsanlarda dolaşımdaki plazma kolesterolünü %15-20 azalmasına neden olan güçlü bir kolesterol ve fitosterol alım inhibitörü olan EZE, 3-hidroksi-3-metilglutaryil CoA (HMG CoA) redüktaz inhibitörleri (statinler) ile birlikte uygulama, kolesterol sentezi, kolesterol plazma seviyelerinde daha fazla azalmasını sağlamaktadır. Bu azalmayı hem barsakta hem de karaciğerde eksprese edilen Niemann-Pick C1 benzeri 1 (NPC1L1) proteininin inhibisyonu yaparak oluşturur²⁰⁹.

Barsak duvarında glukuronid metaboliti olarak lokalize edilir ve ardından emilerek dolaşıma katılır. Daha sonra yeniden barsak duvarına geri döner²⁰⁸.

Ezetimibin moleküler baskılayıcı etkisine rağmen inflamasyon etkisi tam olarak açıklanamamıştır. Bu ajan inflamasyon üzerine olan etkisini Nuclear factor- κ B'yi (NF- κ B) inhibe etmekle yapmaktadır²⁰⁹.

NF- κ B olgun B ve plazma hücrelerinde lightB hafif zincirinin ekspresyon regülatörü olarak Sen ve Baltimore tarafından tanımlanmıştır. Daha sonra eksojen uyarılara yanıt olarak çeşitli hücre tiplerinde bu faktörün aktivitesinin indüklenebilirliği gösterilmiştir²¹⁰. Hem fizyolojik hem de patolojik süreçlerde önemli role sahip olduğu kanıtlanmıştır.

NF- κ B inflamatuvar, bağışıklık, hücre proliferasyonu, diferensiasyon ve hayatta kalma etkisi mevcuttur²¹¹.



Şekil 11. NF-κB uyarıcıları ve hedef genler. NF-κB, bağışıklık ve inflamatuvar yanıtların merkezi bir aracısı olarak işlev görür ve stres yanıtlarına ve hücre proliferasyonu ve apoptozun düzenlenmesine dâhil olur. İlgili NF-target B hedef genleri, organizmanın bu çevresel değişikliklere etkili bir şekilde yanıt vermesine izin verir. NF-κB indükleyicileri ve κB'ye bağlı hedef genler için temsili örnekler verilmiştir (Baeuerle ve Henkel 1994, Hayden ve ark.2006).

NF-κB inhibisyonu sonucunda bu faktörün transkripsiyonuna bağlı inflamatuvar süreçler, sitokinlerin, kemokinlerin, hücre adezyon moleküllerinin, kompleman kaskadının faktörleri ve akut faz proteinlerinin transkripsiyonu azalmaktadır (Şekil 11).

Ezetimible daha önce de yapılan çalışmalarda ilacın VEGF pozitif hücrelerin sayısını ve VEGF miktarını azaltarak angiogenezi azaltığı gösterilmiştir²¹².

MATERYAL VE METOD

Ezetimibin endometriozis üzerine olan olası etkileri randomize kontrollü prospektif olarak tasarlanan bu çalışmada deneysel sıçan endometriozis modeli oluşturularak araştırıldı. Bu amaçla Mersin Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulundan onay alındıktan sonra (Onay numarası. 992903) yine Mersin Üniversitesinin Deney Hayvanları Laboratuvarından temin edilen toplam 18 adet 180-200 g ağırlığında cinsel açıdan olgunlaşmış, gebe olmayan Wistar albino türünde sıçan kullanılarak endometriozis modeli oluşturuldu. Tüm işlemler National Institute of Health "Guide for the care and Use of Laboratory Animals" kurallarına uygun olarak gerçekleştirildi. Model oluşturulmadan önce sıçanlar 12 saatlik aydınlık/karanlık döngülerine sahip olan kontrollü bir ortamda ayrı ayrı kafeslere yerleştirilerek standart yemle beslenildi. Sıçanların aynı ortamda kalmaları sağlanarak işlem zamanı aynı östrus fazında olmaları sağlandı. Hayvanların bakımı ve takibi Mersin Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarında yapıldı.

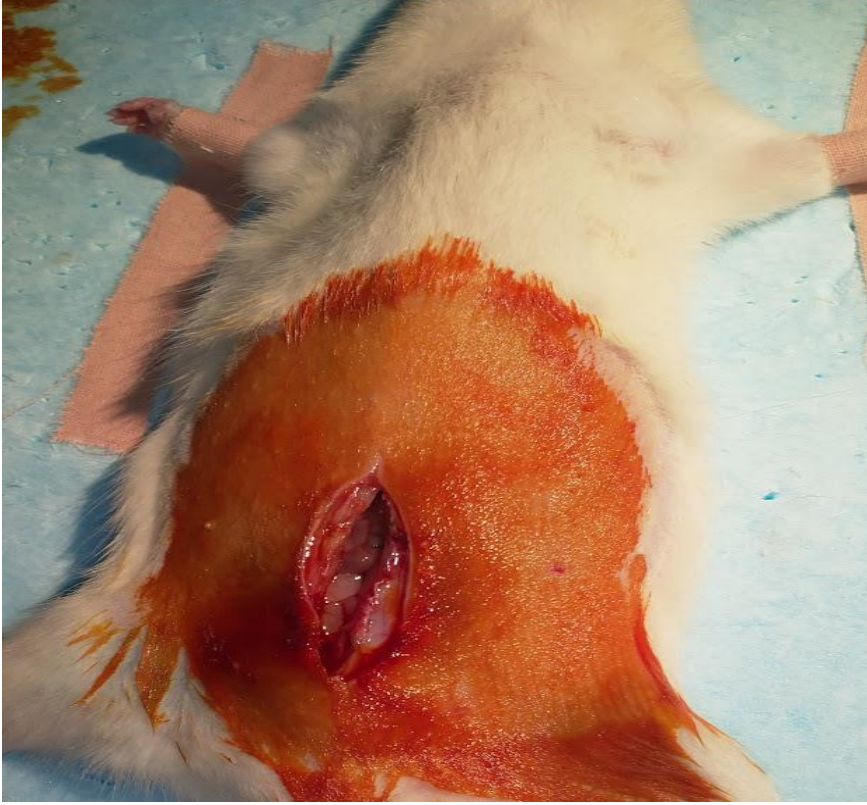
1.Endometriozis Modeli Oluşturulması

Aşama 1:

Endometriozis modeli Wilson tarafından önerildiği gibi karın duvarının damarlarla zengin olan iç yüzeyine otolog bir uterus dokusu fragmanı nakledilmek suretiyle sıçanlarda cerrahi olarak oluşturulmuştur²¹³. Tüm sıçanlara ketamin hidroklorür + ksilazin hidroklorür (İP 90 mg/kg ve 7 mg/kg Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) ile anestezi uygulandı. Ameliyattan önce karın ön duvarı tıraş edildikten sonra %10 povidon iyot ile antisepsi sağlandı (Resim 1). Steril tekniklerle karın ön duvarına 5 cm'lik orta hat dikey kesi yapılarak uterusun her iki boynuzu görüntülendi (Resim 2). Sağ boynuzdan yaklaşık 1 cm'lik distal kısım rezeke edilerek 37 °C'de steril salin içerisinde yerleştirildi, uzunlamasına ayrıldı ve 5x5 mm kare halinde bir uterus segmenti elde edildi.



Resim 1. Povidon iyot ile antisepsi sağlanması.



Resim 2. Orta hat vertikal insizyon.

Bu oluşturulmuş uterus segmenti abdominal sağ duvarın iç yüzeyine seroza peritona, endometriyum batına bakacak şekilde 4/0 prolene ile ortadan tek suture ile suture edildi (Resim 3). Karın duvarını kapatmadan önce yapışmayı azaltmak ve kurumayı önlemek için karın boşluğuna 2 ml salin uygulandı. Ardından karın duvarı periton ile fasya kontinue, cilt ise tek tek olacak şekilde 3/0 vicryl ile iki kat şeklinde kapatıldı (Resim 4). Oda havasının kurutma işleminin etkisini kontrol etmek için her hayvan için operasyon 20 dakika olarak sınırlandırıldı. Standardizasyon amacıyla tüm sıçanlarda endometriozis modeli aynı araştırmacı tarafından oluşturuldu.



Resim 3. Endometriozis modeli.



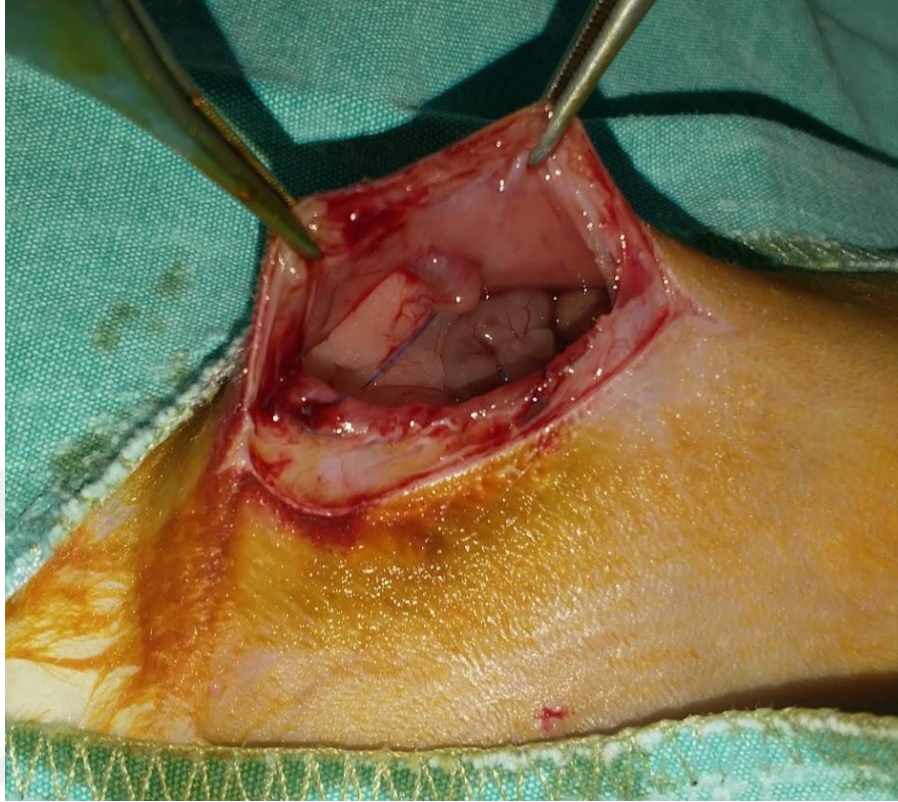
Resim 4. İnsizyon hattının sütürasyonu.

Aşama 2:

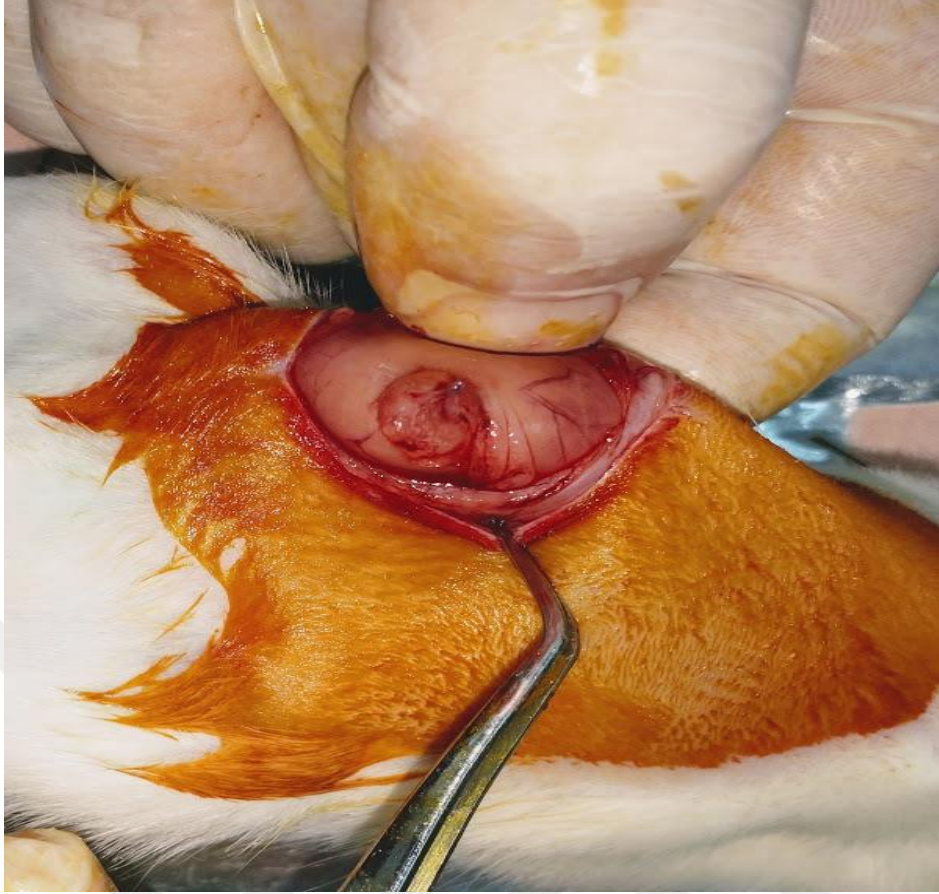
Operasyondan sonra dört haftalık bir iyileşme sürecinde hayvanlar ayrı ayrı kafeslerde takip edildi. Ameliyattan sonra dört hafta boyunca hayvanlar kafeslerinde yalnızca beslenerek herhangi bir ilaç verilmeden takip edildi. Bu süreçte sanlar her gün olası komplikasyonlar açısından gözlendi.

Dört hafta tamamlandığında endometriyal dokunun nasıl olduğunu gözlemek ve tedavi öncesi boyutlarını ölçmek için tüm sanlar intraperitoneal olarak uygulanan ketamin hidroklorür + ksilazin hidroklorür (İP 90 mg/kg ve 7 mg/kg) anestezisi ile uyutulduktan sonra yeniden laparotomi ile karn boşlukları açılarak endometriotik odaklar gözlendi (Resim 5,6,7,8). Batn açıldığında bazı hayvanların karn yağ dokusunun endometriyotik implantlara yapık olduğu görüldü. Ardından varsa adezyonlar açıldı. Tüm sıçanlarda endometriotik implantların boyutu aynı araştırmacı tarafından metrik bir cetvel kullanılarak en, boy ve yükseklik lerek milimetre cinsinden ayrı ayrı not edildi ve tüm sıçanlarda implantlar dijital kamerayla fotoğraflandı (Resim 9). İmplantların hacimleri elipsoid formül kullanılarak en, boy, yüksekliğin ve 0,52'nin çarpımı ile

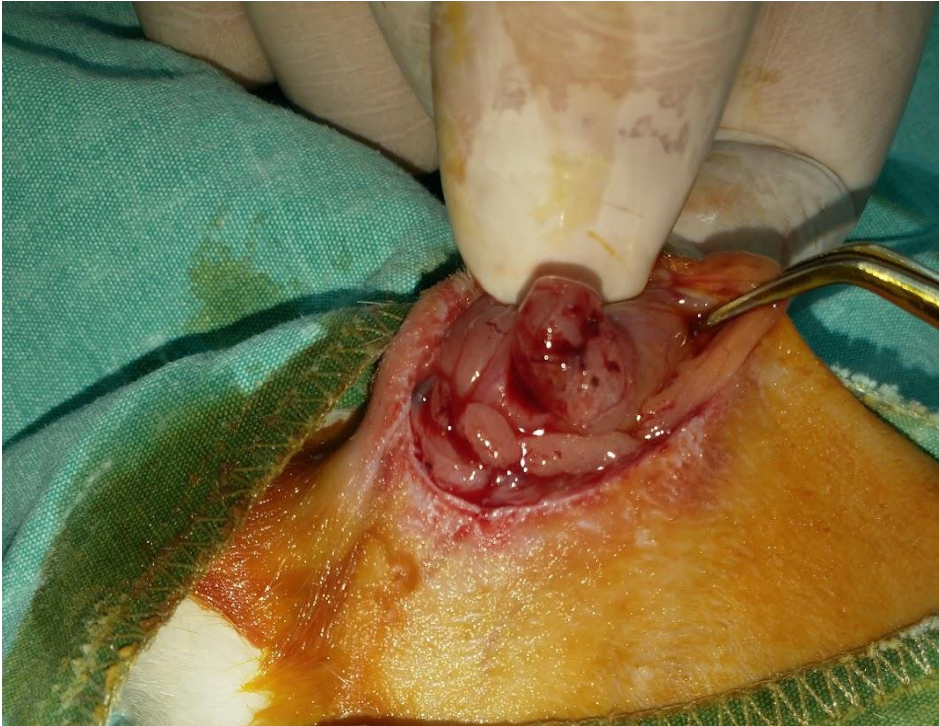
hesaplandı (en x boy x yükseklik x 0,52). Ölçüm sonrası sıçanın batını önceki gibi çift kat kapatıldı ve yine sıçanlar ayrı ayrı kafeslerde yerleştirildi.



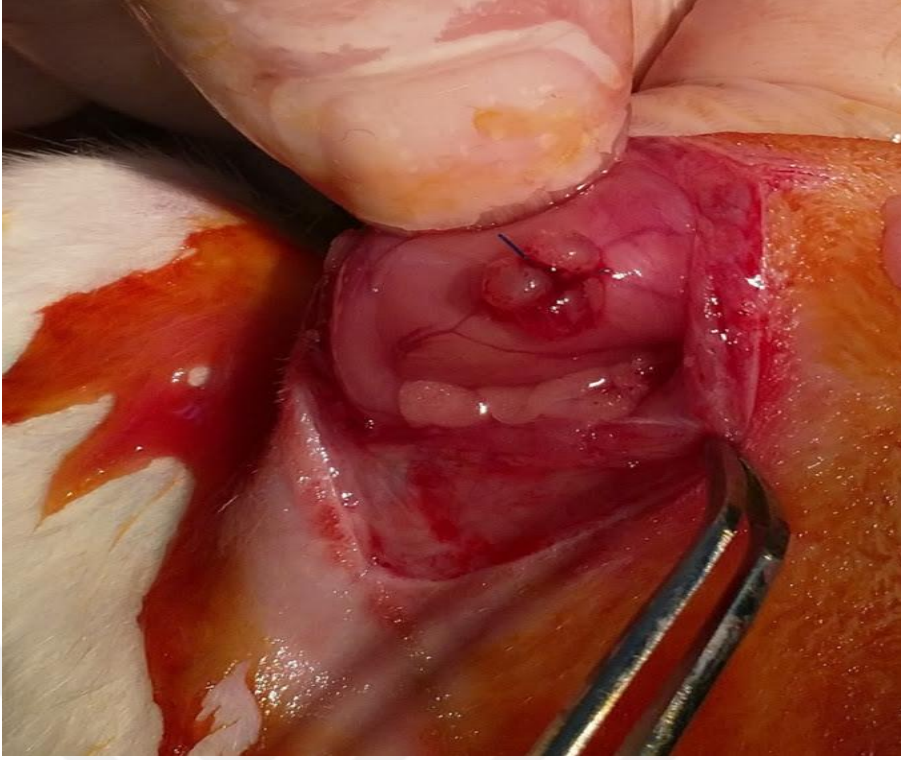
Resim 5. Tedavi öncesi endometriotik implant



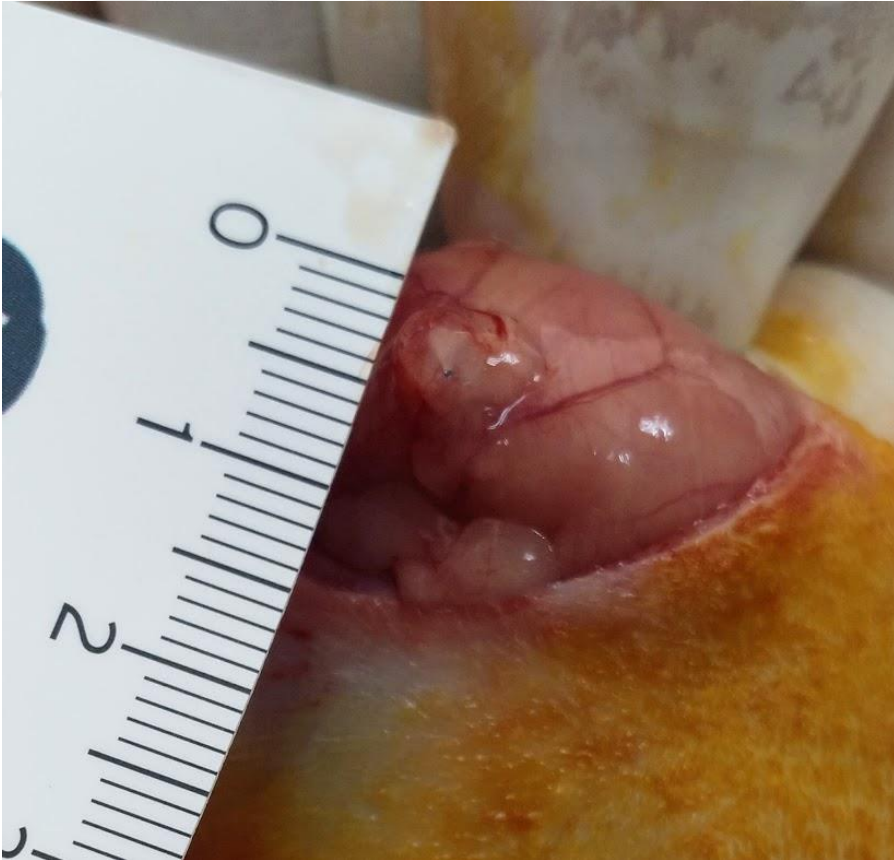
Resim 6. Tedavi öncesi endometriotik implant



Resim 7. Tedavi öncesi endometriotik odak ve adezyon



Resim 8. Tedavi öncesi endometriotik implant

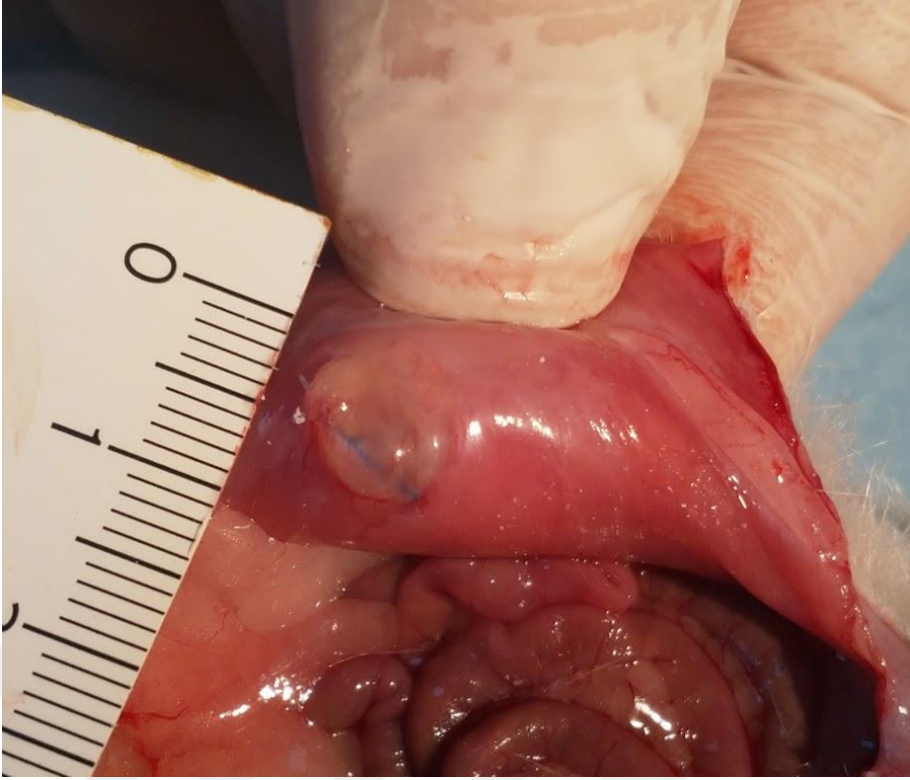


Resim 9. Tedavi öncesi endometriotik odakların boyutlarının ölçülmesi

Aşama 3:

Sıçanlar ikinci operasyondan sonra toparlanmaları için 5 gün gözlemlendi. Daha sonra bilgisayar bazlı bir program kullanılarak sıçanlar her grupta 9 tane olacak şekilde çalışma ve kontrol grubu şeklinde randomize edildi. Kontrol grubu olarak randomize edilen sıçanlara günlük 1 ml/kg serum fizyolojik plasebo olarak oral yoldan verildi. Oral uygulama bir gastrik tüp kullanılarak gavaj yöntemi ile yapıldı. Çalışma grubundaki sıçanlara günlük 1 mg/kg ezetimib gavaj yöntemiyle yine bir gastrik tüp kullanılarak verildi. Tüm hayvanlar bu şekilde dört hafta boyunca günlük ilaç veya plasebo alarak takip edildi.

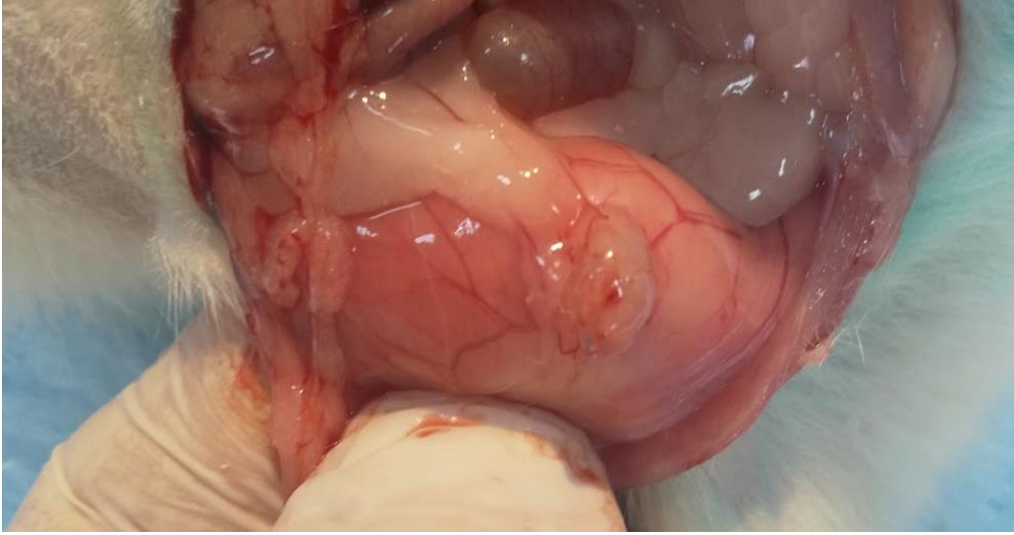
Yirmi sekiz gün tamamlandığında tüm sıçanlar intraperitoneal olarak uygulanan ketamin hidroklorür + ksilazin hidroklorür (İP 90 mg/kg ve 7 mg/kg) anestezisi ile uyutuldu. Ağrılı uyarılara yanıt vermemeleri beklendikten sonra yeniden laparotomi ile karın boşlukları açıldı. Gruplar ve sıçanlar hakkında bilgisi olmayan, daha önce ilk ölçümü yapan araştırmacı tarafından aynı metrik cetvel kullanılarak, aynı tekniklerle implantların boyutu en, boy ve yükseklik olarak milimetre cinsinden kör olarak ölçüldü (Resim 10,11). Yine bazı hayvanların karın yağ dokusunun endometriyotik implantlara yapışık olduğu görüldü (Resim 12). Ölçümler adezyonlar açıldıktan sonra yapıldı. Ektopik dokular dijital kamera ile fotoğraflandı (Resim 13,14,15,16). Daha sonra endometriotik implantlar tamamen çıkartıldı ve denekler sakrifiye edildi.



Resim 10. Tedavi sonrası kontrol grubu endometriotik implant



Resim 11. Tedavi sonrası endometriotik implant ve adezyon



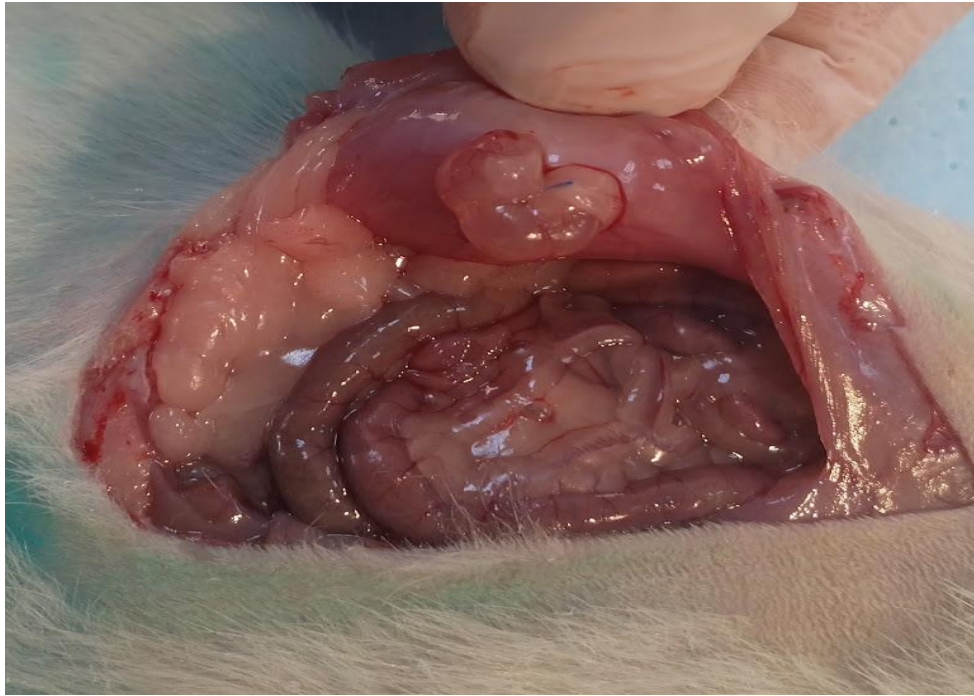
Resim 12. Tedavi sonrası çalışma grubu endometriotik implant ve adezyon



Resim 13. Tedavi sonrası çalışma grubu endometriotik implant



Resim 14. Tedavi sonrası çalışma grubu endometriotik implant



Resim 15. Kontrol grubu endometriotik implant



Resim 16. Tedavi sonrası endometriotik implant

2.1. Histopatolojik inceleme

Çıkarılan dokular ışık mikroskopik incelemeler için %10'luk tamponlanmış nötral formalin solüsyonuna alındı.

2.1.1. Mikroskopik İncelemeler

Doku Takibi ve Işık Mikroskopik İncelemeler için Yapılan Boyamalar nötral formalinde 48 saat bekletilip tespit edilen dokular akarsuda yıkandı ve daha sonra aşağıdaki rutin doku takip protokolüne göre takip edildi.

- | | |
|---------------------|-----------|
| 1. Etil Alkol (%70) | 45 dakika |
| 2. Etil Alkol (%80) | 45 dakika |
| 3. Etil Alkol (%90) | 45 dakika |

4. Etil Alkol (%96)	45 dakika
5. Etil Alkol (%96)	45 dakika
6. Etil Alkol (%96)	45 dakika
7. Etil Alkol (%96)	45 dakika
8. Ksilol	15 dakika
9. Ksilol	15 dakika
10. Ksilol/Parafin (1/1)	1 saat
11. Parafin	1 saat
12. Parafin	2 saat
13. Bloklama	

Blok haline getirilen dokulardan, ışık mikroskopisi ve immünohistokimyasal incelemeler için rotary mikrotom (Leica, 2125RT) ile 5 µm kalınlığında kesitler adeziv lamlara alındı.

Alınan kesitler 58°C'lik etüvde 1 saat deparafinizasyon işleminden sonra kimyasal deparafinizasyon için ksilene alındı. Deparafinize olan kesitler giderek azalan alkol serilerinden geçirildi ve sonra distile suya alınarak rehidrate edildi. Dokuların genel morfolojisini incelemek için kesitlere Hematoksilen-Eozin (HE); bağ dokusu ve fibrozis açısından değerlendirme yapmak için Masson's Trichrom (MT); mast hücresi sayımı için ise Toluidine Blue (TB) boyamaları yapıldı.

2.1.2. İmmünohistokimyasal İşaretlemeler

Deparafinizasyon ve rehidratasyon işlemlerinden sonra antijen maskelenmesini ortadan kaldırmak amacıyla kesitler, Tris-EDTA (100X, Abcam, ab93684) 1X solüsyonunda mikrodalgada kaynatıldı ve mikrodalga içinde soğuması sağlandı. Sonra sıcak suda bekletilen kesitler PBS ile yıkandı ve endojen peroksidaz aktivitesini engellemek için %3'lük H₂O₂ içinde 10 dk bekletildi. Tekrar PBS ile yıkanan kesitler hidrofobik bariyer kalem ile çevrildi ve normal keçi serumu damlatılarak 8 dakika bekletildi. Daha sonra Anti-VEGF (1/500, Abcam, ab53465) veya TNF-α (1/100, Abcam, ab6671) antikoru damlatılarak +4°C'de bir gece inkübe edildi. İnkübasyonun ardından PBS ile yıkanan kesitlere anti-tavşan IgG sekonder antikor (1/200, Thermo Scientific, 65-6140) damlatıldı ve oda ısısında 30 dakika beklendi. Süre sonunda tekrar PBS ile yıkama yapıldı ve ardından kesitlere HRP (Horse radish peroxidase, 1/200, Thermo Scientific, 43-4323) damlatılarak 10 dakika daha beklendi ve kromojen

diamino benzidin (DAB, Abcam, ab64238) ile inkübasyon sağlandı. Distile su ile yıkanan kesitler zemin boyama için hematoksilende 1 dakika bekletildi ve daha sonra entellan ile kapatıldı. İmmünohistokimyasal değerlendirmeler için kesitlerin boyanma yoğunluğu kuvvetli (++++), orta (+++), zayıf (++) , yok (+) olarak skorlandı.

Bütün ışık mikroskopisi incelemeleri kamera ataçmanlı Olympos BX50 marka ışık mikroskopu ile yapıldı ve fotoğraflar çekildi.

İstatistiksel analiz:

Araştırma öncesi gruplarda olması gereken sıçan sayısını belirlemek için G power programı kullanılarak power analizi gerçekleştirildi. Bunun için literatürde daha önce endometriozis modelinde VEGF kullanılan çalışmalar baz alındı²¹⁴. İlaç verilen grup ile kontrol grubu arasındaki 1,67 birimlik VEGF skorunun istatistik açısından anlamlı olabilmesi için tip 1 hata 0,01, testin gücü 0,90 alınarak her iki grupta 7 sıçana ihtiyaç olacağı saptandı. Olası sıçan kaybı da hesaplanarak her gruba toplam 9 sıçan dâhil edildi. İstatistiksel analiz SPSS programı (SPSS 21, demo, Chicago, Illinois, USA) kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermedikleri Shapiro-Wilk testi kullanılarak test edildi. Normal dağılım gösteren veriler ortalama \pm standart sapma ile gösterildi. Boyutların değişimi eşleştirilmiş örneklem t testi ile yapıldı. Normal dağılım göstermeyen veriler ortanca (minimum-maksimum) şeklinde gösterildi. Bağımsız gruplar arasındaki karşılaştırmalar normal dağılım gösteren veriler için t testi, normal dağılım göstermeyen veriler için Mann-Whitney-U testi kullanılarak yapıldı. Anlamlılık seviyesi olarak p değeri <0,05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma süresince hiçbir sıçanda anestezi veya cerrahi işleme bağlı komplikasyon gelişmedi. Randomizasyon ile oluşturulan kontrol ve çalışma gruplarında ilaç uygulanmadan önce elde edilen endometriotik implantların boyutlarının istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği tespit edildi ($174,7 \pm 88,3$ 'e karşı $145,3 \pm 120,5 \text{ mm}^3$, $p= 0,001$).

Sıçanlarda oluşturulan endometriotik implantların boyutlarının ilaç/plasebo öncesi ve sonrası ölçümleri tablo 1'de sunulmuştur. Buna göre ezetimib verilen çalışma grubunda implantın yüksekliği ve hacminde anlamlı bir küçülme olduğu tespit edildi. Kontrol grubunda ise boyutlardaki azalmanın anlamlı olmadığı tespit edildi (Tablo 2).

Tablo 2. Çalışma ve kontrol gruplarında oluşturulan endometriotik odakların boyutlarının ilaç öncesi ve ilaç sonrası karşılaştırması;

	Çalışma Grubu				Kontrol Grubu			
	En	Boy	Yükseklik	Hacim	En	Boy	Yükseklik	Hacim
İlaç Öncesi	$7,1 \pm 1,8$	$6,3 \pm 2,2$	$5,6 \pm 1,7$	$145,3 \pm 120,5$	$7,1 \pm 2$	$7,3 \pm 1,3$	$6,2 \pm 1,5$	$174,7 \pm 88,3$
İlaç sonrası	$5,8 \pm 1,1$	$5,9 \pm 3,6$	$4,2 \pm 1,4$	$89,8 \pm 60,1$	$6,3 \pm 1,5$	$6,3 \pm 1,6$	$5,8 \pm 1,5$	$129,6 \pm 79,7$
P	0,05	0,482	0,022	0,001	0,174	0,053	0,225	0,055

İmmünohistokimyasal olarak bakılan VEGF ile TNF- α seviyeleri ve endometrium, myometrium ve serozadaki mast hücre sayıları karşılaştırıldı (Tablo 3). VEGF ve TNF- α seviyelerinin çalışma grubunda anlamlı olarak daha düşük seviyede olduğu bulundu. Yine çalışma grubundaki sıçanların endometrium, myometrium ve perimetriumunda bulunan mast hücre sayılarının kontrol gruba göre anlamlı olarak daha az olduğu tespit edildi (Tablo 3).

Tablo 3. Tedavi sonrası çalışma ve kontrol gruplarında oluşturulan endometriotik odaklarda VEGF, TNF- α ve mast hücre sayılarının karşılaştırması;

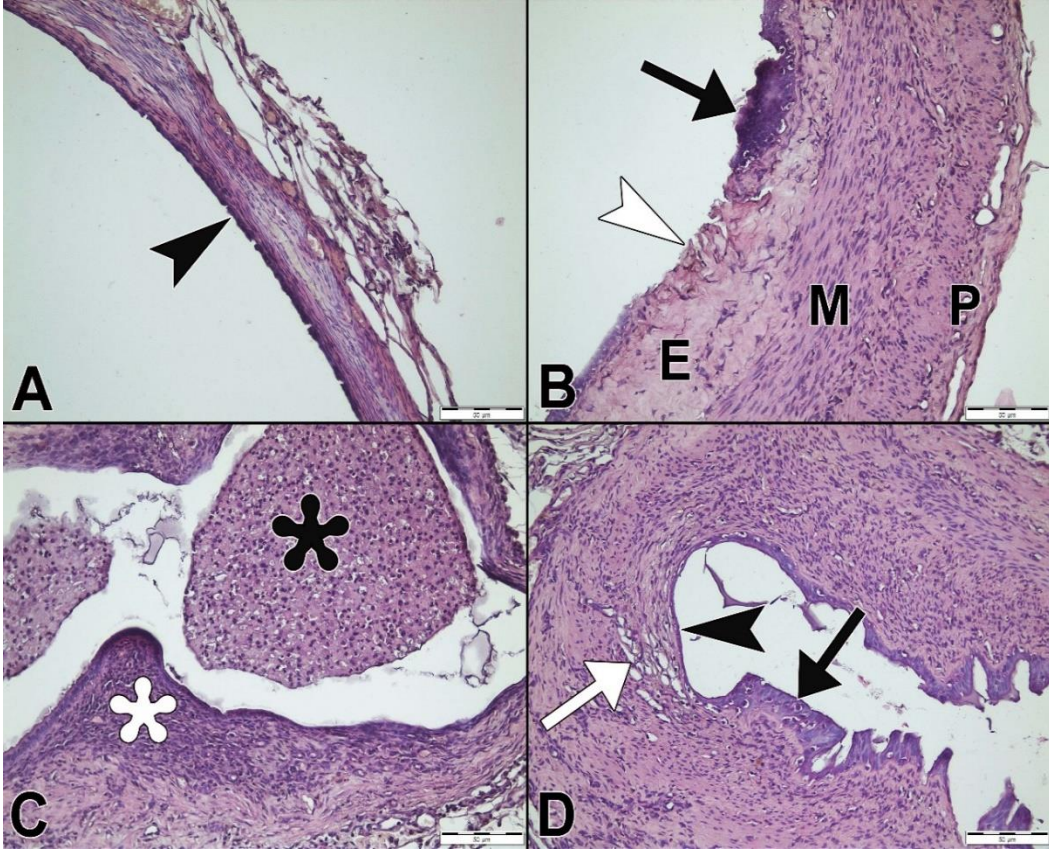
	Kontrol grubu	Çalışma grubu	P değeri
VEGF	4(3-4)	2(2-3)	0,002
TNF-alfa	4(3-4)	2(1-3)	0,029
Endo. mast hücre	3(2-8)	2(1-3)	0,006
Miyo. mast hücre	3(2-10)	2(0-3)	0,014
Seroza mast hücre	28(20-30)	21(12-27)	0,04

Dokuların genel morfolojisini incelemek amacıyla yapılan HE boyamasında kontrol grubunda yapılan incelemelerde bazı deneklerde endometrium epitelinin neredeyse tamamının uterus lümenine dökülmüş olduğu görüldü. Lümeninde görülen dökülmüş hücreler arasında lökosit apoptotik cisimler de bulunmaktaydı. Normalde tek katlı prizmatik olması gereken epitel bazı deneklerde iki ya da daha çok kat sayısına sahip hiperplazik odaklar şeklindeydi. Bazı alanlarda ise epitelin incelerek yok olduğu dikkat çekti. Özellikle epitel incilmesi ve kaybı olan kısımların altındaki bağ dokusunda vaskülarizasyonda artış ve vasküler dilatasyon görüldü. Epitel altı bağ dokusunda ve perimetriumda lökosit infiltrasyon alanları bulunmaktaydı. Bazı deneklerde uterus duvarında inceme ve epitel boyunda kısalmalar izlendi (Resim 17,18). Ayrıca kontrol grubunda hiç endometrial beze rastlanmadı. Çalışma grubunda (ezetimib verilen grup) yapılan incelemeler sonucunda kontrol grubuna benzer olarak bazı alanlarda epitel kaybının yanı sıra epitelde hiperplazik odakların bulunduğu görüldü. Çalışma grubunda epitel kaybı olan alanların altındaki bağ dokusunda vaskülarizasyon izlenmedi (Resim 19).

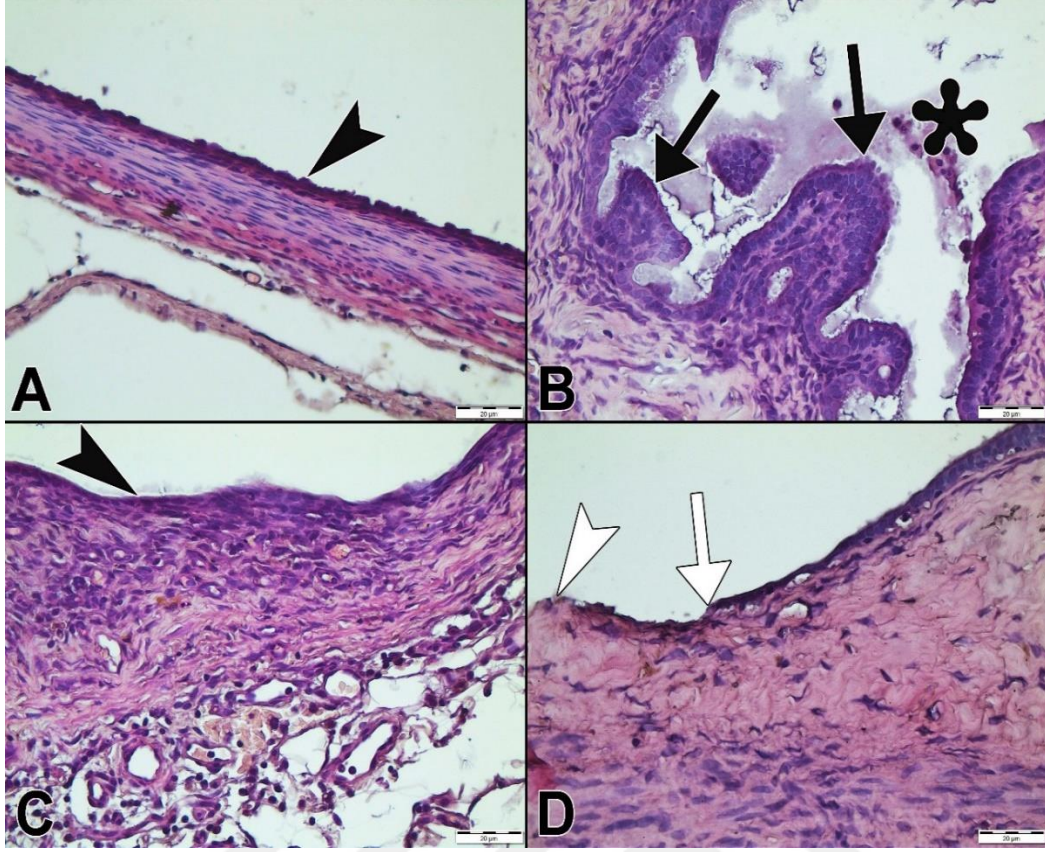
Dokulardaki fibrozis alanlarının olup olmadığını incelemek için MT boyaması yapıldı. Kontrol ve çalışma grubunda epitel altı bağ dokusunda fibrotik alanlar bulunmaktaydı. Kontrol grubunda bu alanlar ilaç grubuna kıyasla daha yoğundu (Resim 20 ve Resim 21).

Mast hücreleri TB boyası ile metakromazi gösterdiğinden dolayı bu hücrelerin gruplar arasındaki değişimlerini incelemek amacıyla dokulara TB boyaması yapıldı. Her gruptaki deneklerin endometrium, miyometrium ve perimetriumundan X20 büyütmede seçilen beş farklı alanda (her bir denekte 15 farklı alanda olmak üzere) mast hücresi sayımı yapıldı. Kontrol grubu (Resim 22) ile çalışma grubu (Resim 23) karşılaştırıldığında çalışma grubu mast hücre

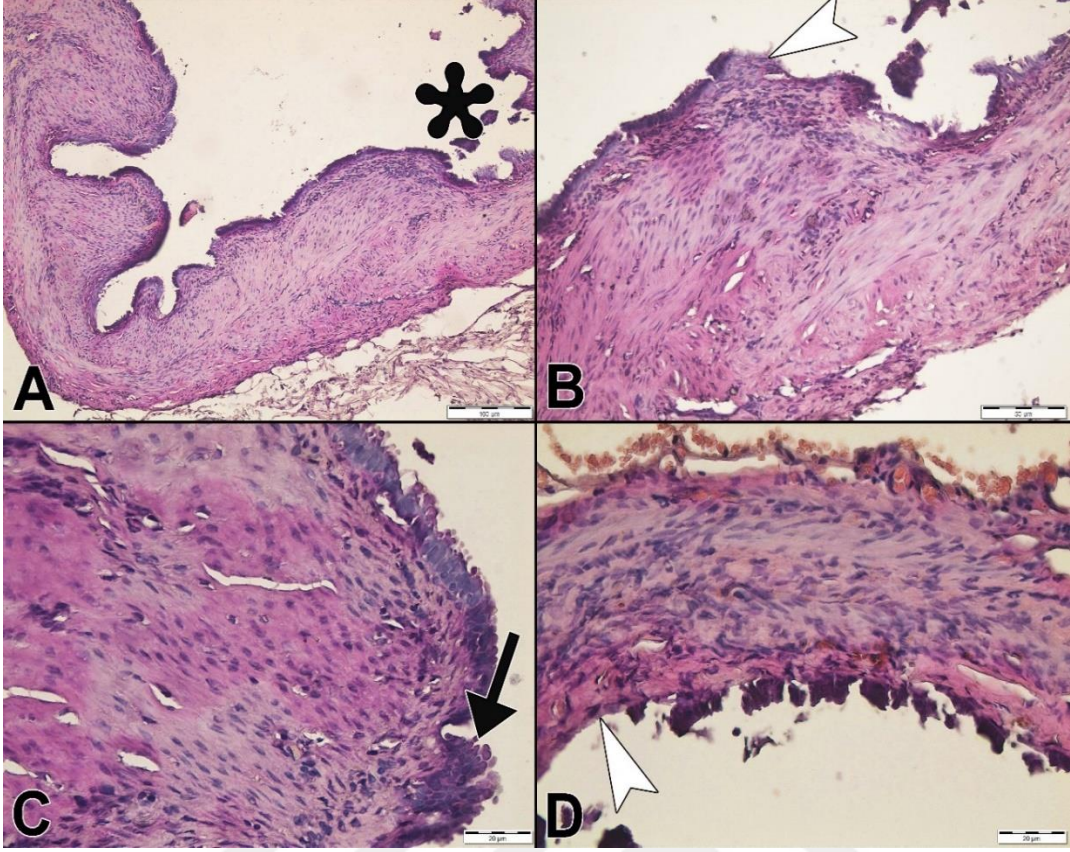
sayısının anlamlı olarak azalmış olduğu görüldü. İmmünohistokimyasal olarak işaretlenen TNF- α ve VEGF antikorlarının skorlamaları gruplar arasında karşılaştırıldığında; kontrol grubundaki TNF- α (Resim 24) ve VEGF (Resim 25) ekspresyonunun çalışma grubuna (Resim 26,27) oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış olduğu tespit edildi.



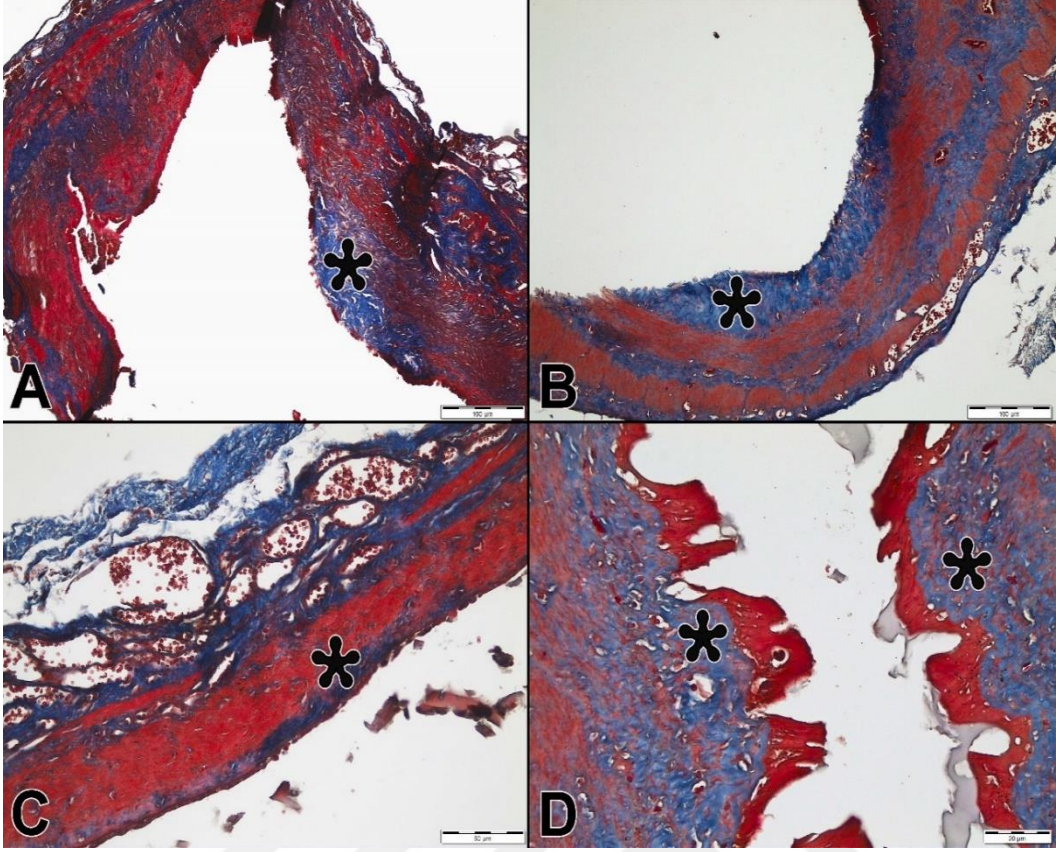
Resim 17. Kontrol grubu HE boyaması. E: Endometrium, M: Miyometrium, P: Perimetrium, epitel boyunda kısalma (siyah ok başı), epitel kaybı (beyaz ok başı), hiperplazik odaklar (siyah ok), lümene dökülmüş hücreler (siyah yıldız), lökositler (beyaz yıldız) ve vaskülarizasyonda artış (beyaz ok). (A), (B), (C), (D) X200.



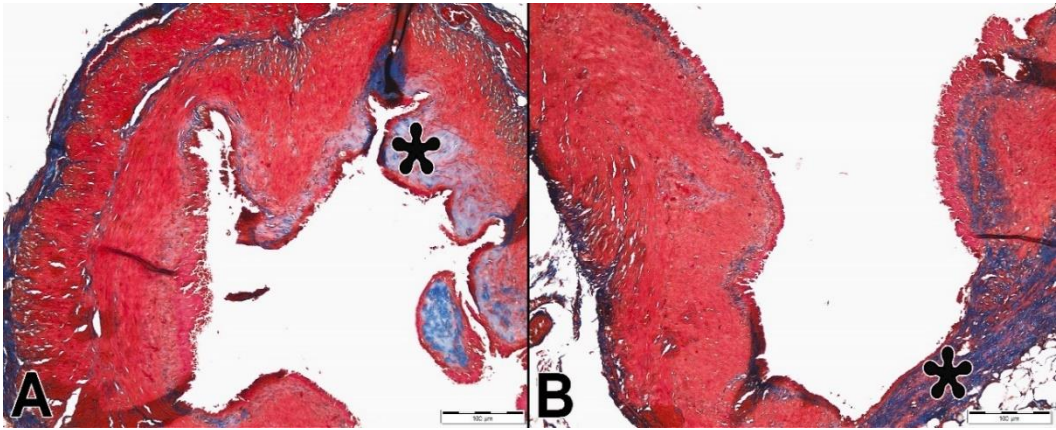
Resim 18. Kontrol grubu HE boyaması. Epitel boyunda kısalma (siyah ok başı), epitel kaybı (beyaz ok başı), hiperplazik odaklar (siyah ok), lümene dökülmüş hücreler (siyah yıldız), incelerek kaybolan epitel (beyaz ok). (A), (B), (C), (D) X400.



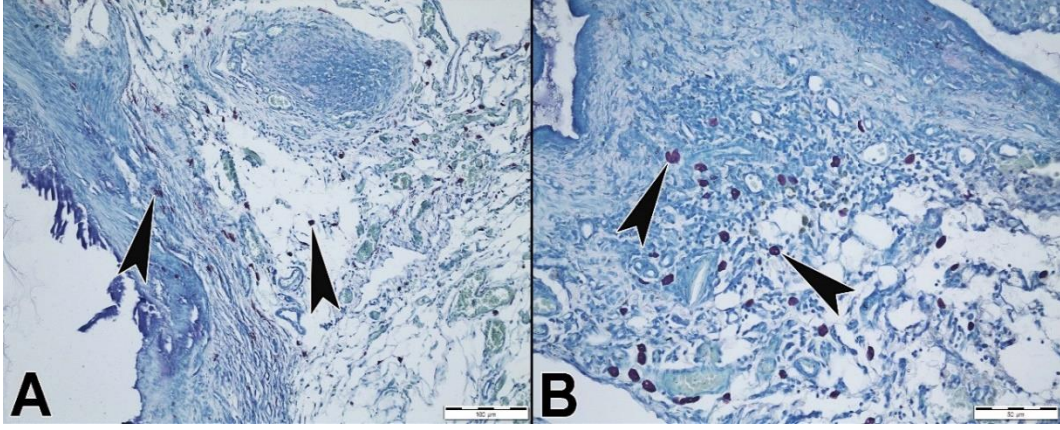
Resim 19. Çalışma grubu HE boyaması. Epitel kaybı (beyaz ok başı), hiperplazik odaklar (siyah ok), lümeneye dökülmüş hücreler (siyah yıldız). (A) X100, (B) X200, (C) ve (D) X400.



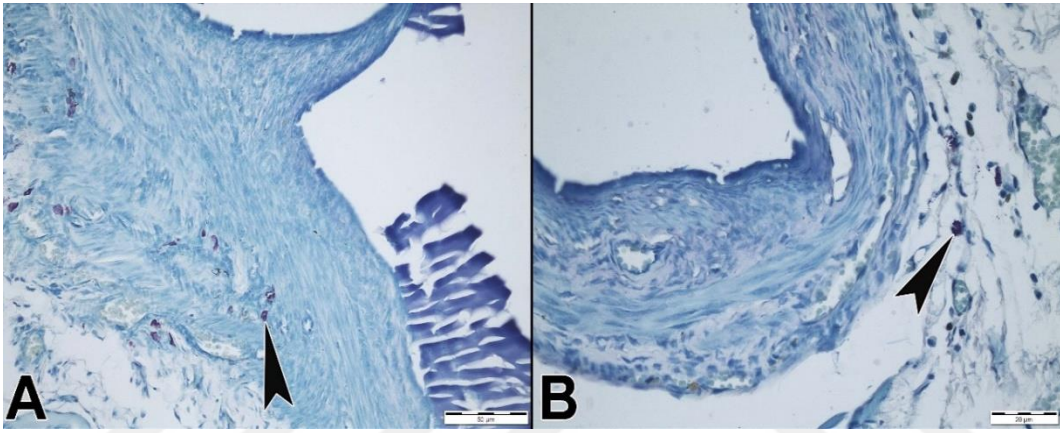
Resim 20. Kontrol grubu MT boyaması. Fibrotik alanlar (siyah yıldız). (A) ve (B) X100, (C) X200, (D) X400.



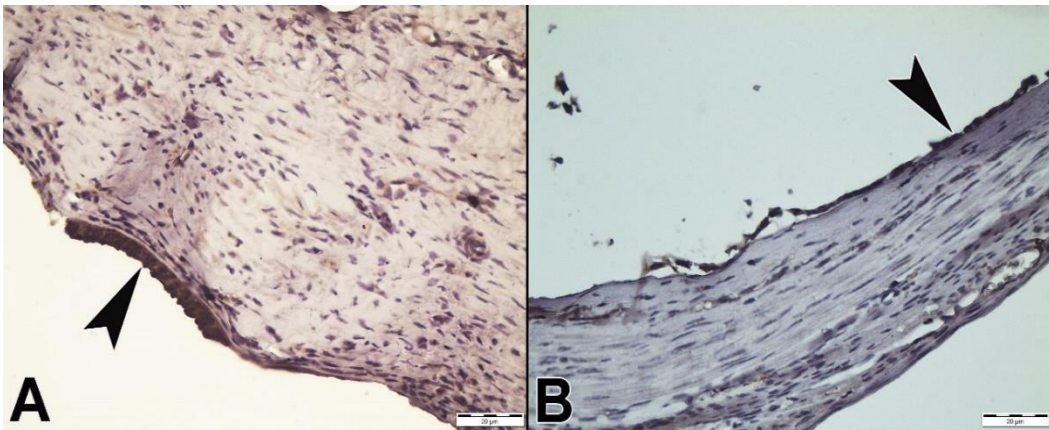
Resim 21. Çalışma grubu MT boyaması. Fibrotik alanlar (siyah yıldız). (A) ve (B) X100.



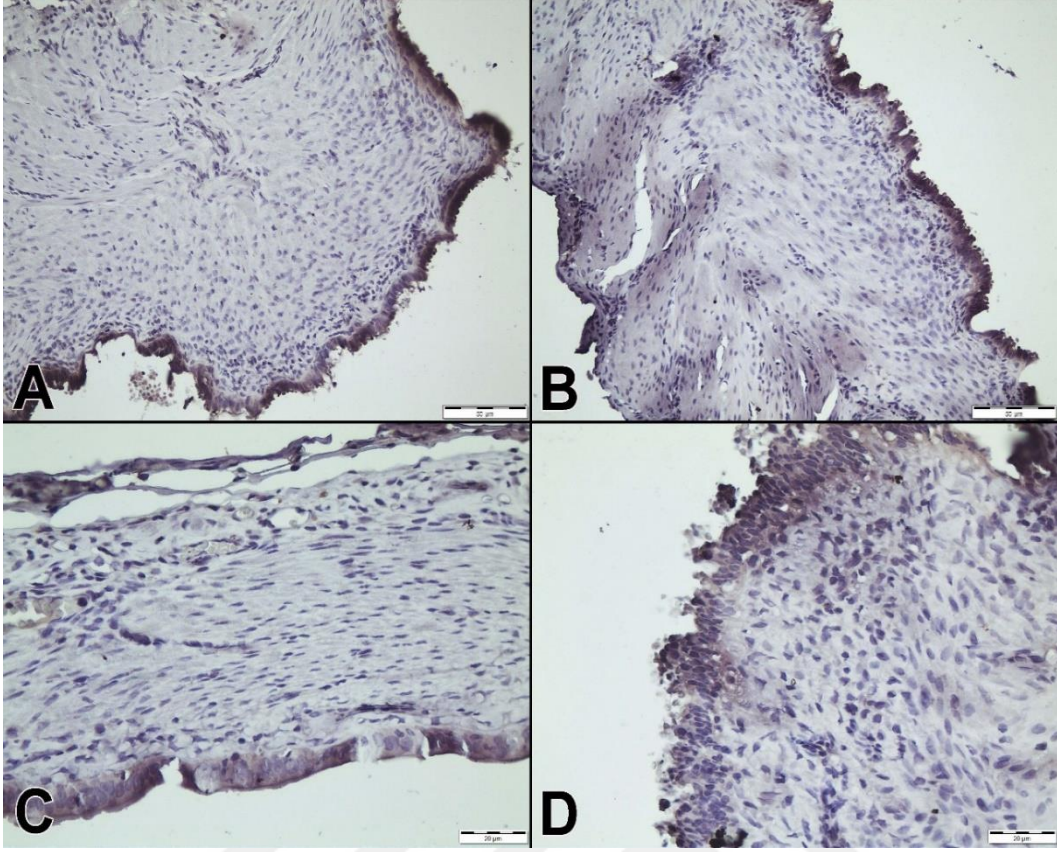
Resim 22. Kontrol grubu TB boyaması. Mast hücreleri (siyah ok başı). (A) X100, (B) X200.



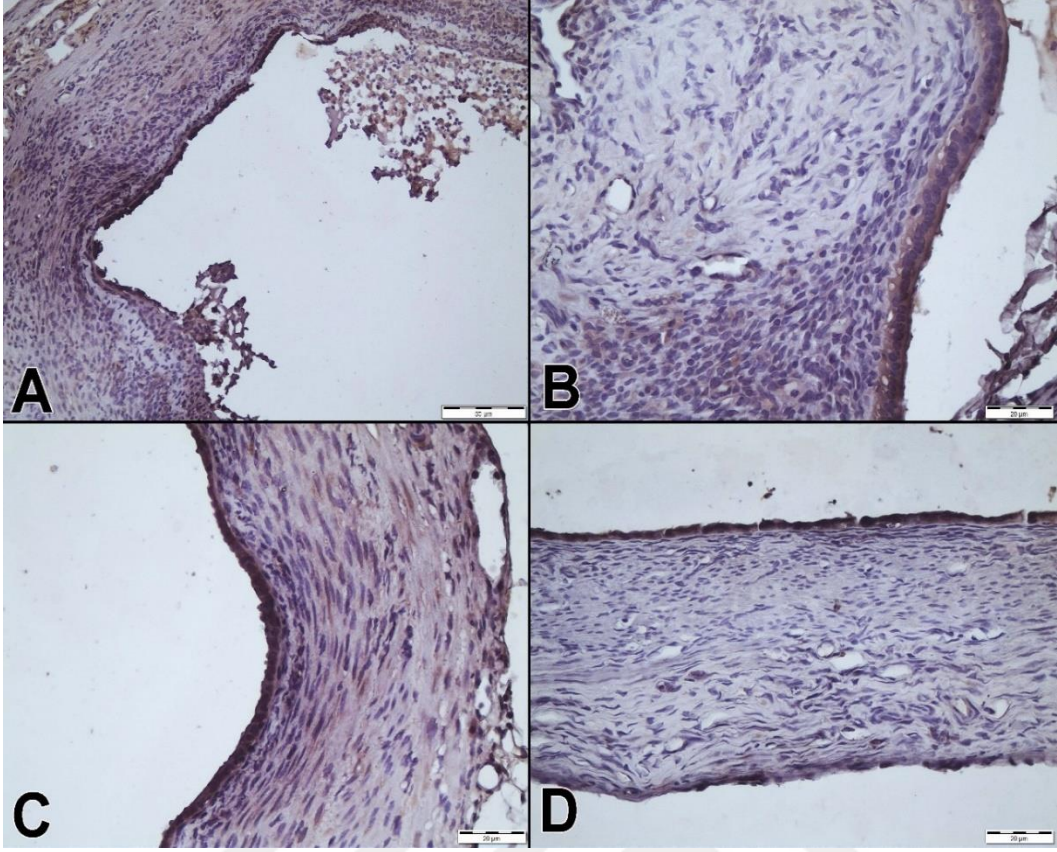
Resim 23. Çalışma grubu TB boyaması. Mast hücreleri (siyah ok başı). (A) X200, (B) X400.



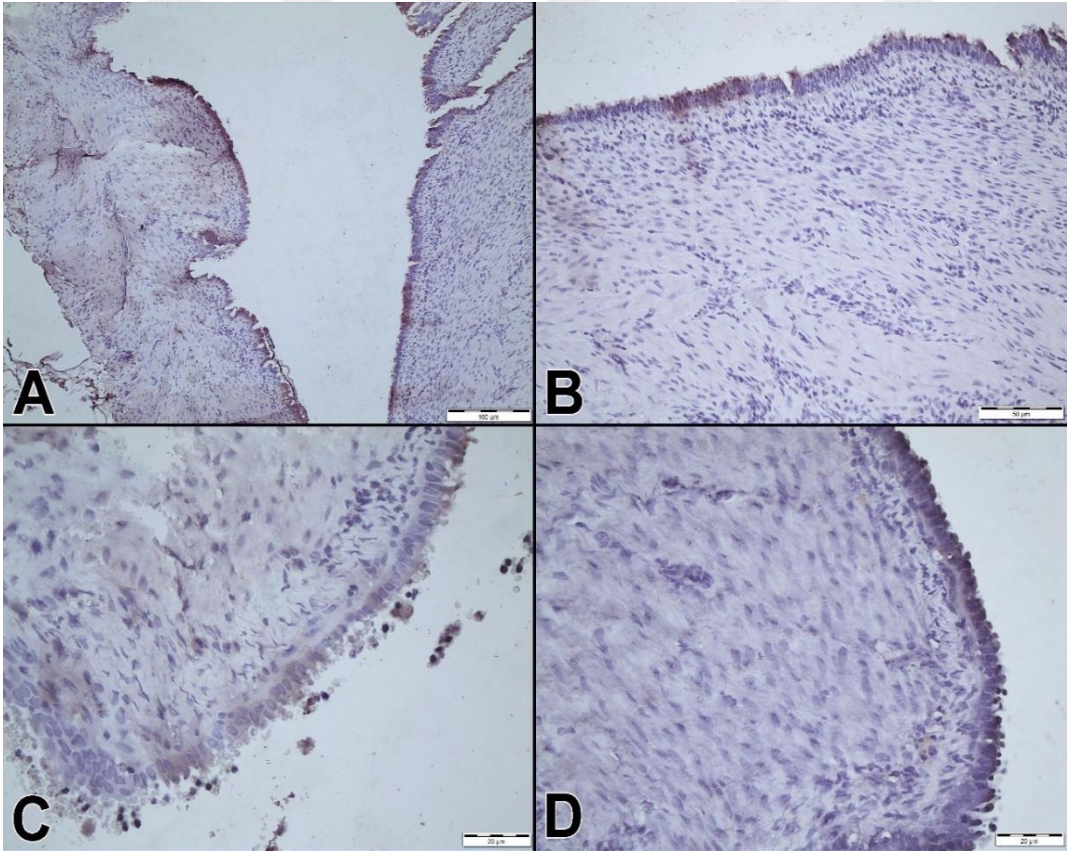
Resim 24. Kontrol grubu TNF- α işaretlemesi. Pozitif işaretlenme (siyah ok başı). (A) ve (B) X400.



Resim 25. Çalışma grubu TNF- α işaretlemesi. (A) ve (B) X200, (C) ve (D) X400.



Resim 26. Kontrol grubu VEGF işaretleme. (A) X200, (B), (C) ve (D) X400.



Resim 27. Çalışma grubu VEGF işaretleme. (A) X100, (B) X200, (C) ve (D) X400.

TARTIŞMA

Endometriozis endometrial stroma ve glandların uterin kavite dışında olması ile tanımlanan, ilerleyici, östrojen bağımlı benign bir hastalıktır. Toplumda nispeten sık görülmekte ve önemli sağlık sorunlarına ve sağlık harcamalarına neden olmaktadır. Patogenezi hakkında birçok teori olsa da hala tam olarak hastalığı her yönü ile açıklayabilecek ideal bir teori mevcut değildir. Hastalığın nedeni tam olarak bilinmediğinden dolayı kesin tedavisi de mümkün olmamakta, uygulanan tedaviler başlıca şikâyete odaklanmaktadır. Temel şikâyetler de daha çok ağrı ve infertilite olarak hekimlerin karşısına çıkmaktadır. Bu şikâyetlerin de patogenezinde inflamasyon ve anjiogenezin olduğu bugün için kabul edilmektedir.

Güncel endometriozis tedavisi adet döngüsünü ve stimulasyonunu kesintiye uğratmak ve endometrial dokunun atrofisini indükleyen östrojen sentezini suprese etmek üzerine dayalıdır. Progestinler, oral kontraseptif, progestinlerin ve androjenik ajanların, aromataz inhibitörleri, gonadotropin salgılatıcı hormon analoglarının hepsi endometriozis tedavisinde rol almaktadır. Ancak bu tedavilerden hiçbiri hastalığı kesinlikle ortadan kaldıramaz ve ilacın yan etkilerine rağmen uzun süreli kullanım gerektirirler. Bu hastalık için yeni tedavi yöntemlerine ihtiyaç olduğu açıktır ve bu nedenle birçok farklı yeni tedavi yöntemleri araştırılmaktadır²¹⁵. Tedavi yöntemlerinin bir kısmı endometrioziste arttığı görülen anjiogenez ve inflamasyonu inhibe etmek üzerine yoğunlaşmıştır.

Endometriozis patogenezinde anjiogenezin ne kadar rolü olduğunu gösteren birçok çalışma yapılmıştır. Retrograd menstürasyon ile periton boşluğuna dökülen endometrium hücrelerinin tutunması, transplantasyonu, hayatta kalması ve proliferasyonunda anjiogenezin önemli olduğu görülmüştür. Endometriotik dokuda VEGF, IL-8, placental growth factor gibi faktörlerin etkisiyle dens vaskülarizasyon oluşur ve hastalığın progresyonuna neden olur²¹⁶.

İnsan endometriumunun farelere implante edilerek yapılan çalışmada farelere sflt - 1 ve insan VEGF'e karşı oluşturulmuş saf antikor uygulanmış, her iki anjiostatik ajanın da vaskülarizasyon ve endometriotik lezyonun büyümesinin inhibe ettiği görülmüştür²¹⁷.

Yine tavuk korioallantoik membrana insan endometriyumu implante edilerek oluşturulan endometriozis modelinde endometriumun güçlü angiojenik

etkiye sahip olduğu gösterilmiştir²¹⁸. Rhesus maymunlarında yapılan çalışmada endostatin ve diğer antiangiogenik ajan uygulamalarının endometriozis oluşumu üzerine negatif etkili olduğu ortaya konulmuş ve angiogenezin rolü net olarak gösterilmiştir²¹⁹. Hamsterlarda rifampisin anti-VEGF etkisi ile hayvanların sırtına implante edilmiş endometriotik odaklarda endotelial hücre proliferasyonunu ve endometriyal dokudaki mikrodamarları azaltarak lezyonların gerilemesine yol açtığı rapor edilmiştir²²⁰.

Benzer şekilde antiinflamatuvar ajanların endometriozis tedavisinde rollerinin olduğu birçok çalışmada rapor edilmiştir. Farklı nonsteroid antiinflamatuvar ajanların endometriotik lezyonlar üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir fare endometriozis modelinde farelere selekoksib, indometazin, naproksen, sulindak, rofekoksib ve ibubrifen tedavisi verilmiş ve kontrol grubuna oranla tüm deneklerde endometriotik lezyonların boyutunun azaldığı gösterilmiştir. NSAİ ilaçların endometriozis tedavisinde ağrı kesici özelliklerinin yanında hastalığın progresyonunu engelledikleri rapor edilmiştir²²¹.

De novo pirimidin sentezinin seçici bir inhibitörü olan Leflunomidin antiinflamatuvar etkisi endometriozis modelinde kullanılmış ve TNF- α , IL-1 gibi proinflamatuvar belirteçlerin azaldığı ve implant boyutlarının küçüldüğü görülmüştür²²².

Yine klotrimazolun ektopik endometriotik implant boyutlarında belirgin küçülmeye neden olduğu ve immünohistokimyasal olarak VEGF, VEGFR, PGE2 ve TNF- α miktarlarını anlamlı olarak azalttığı rapor edilmiştir²²³. Tüm bu çalışmalarda antiinflamatuvar ajanların endometriozis üzerinde törapetik etkilerinin olduğunu göstermektedir.

Mast hücreleri doku inflamasyonda önemli role sahiptir. Bu hücreler aktif olduklarında dakikalar içinde sitoplazmik granüllerinden ve membran lipitlerinden diğer iltihap hücrelerinin dokulara göç etmesine neden olan sitokinler ve çeşitli vazoaaktif araçları salgırlarlar²²⁴. Bu hücreler dalak ve kemik iliği bulunan plöripotent CD34 + kök hücrelerinden köken almaktadır^{225,226}

Mast hücreler salgıladıkları sitokinlerle nöronları etkileyerek ağrı oluşmasına neden olurlar. Endometrioziste ağrı oluşumun bir nedeni de bu hastalıkta artan mast hücreleri tarafından salgılanan TNF- α , VEGF ve bazı ürünlerin nöronları etkileyerek ağrı ve hiperaljezinin gelişmesine neden olmasıdır. Endometriotik lezyonlarda mast hücrelerinin (MC) ve aktif MC'lerin sayısı da artmaktadır²²⁷.

Mast hücre stabilizatörü olan ketotifen ile yapılan çalışmada ilacın antinositif ve antiinflamatuvar etkileri nitisitif davranışı, biyokimyasal ve histopatolojik parametreler ile değerlendirilerek endometriozis patogenezinde mast hücrelerinin rolü olduğu gösterilmiştir²²⁸.

Endometriozis olan hastalardaki mast hücreleri E2 etkisi ile toplanmakta ve bazı büyüme faktörleri salgılayarak endometriozis semptomların ortaya çıkmasına neden olmaktadır²²⁹.

Antilipidemi için kullanılan ilaçlarla yapılan çalışmalarda bu ilaçların VEGF'yi inhibe ederek ektojik dokunun angiogenezisini negatif etkilediği ve hastalığın gerilemesine neden oldukları ispatlanmıştır²³⁰. Diğer antilipidemi tedavisi için kullanılan ajanlarla yapılan çalışmalarda ektojik endometriotik dokularda TNF- α azalmış ve implantlarda histopatolojik olarak gerileme olduğu ortaya çıkmıştır²³¹. Literatürde antilipidemik ajanlardan statin grubuna dahil atrovastatinin ve simvastatinin VEGF ve TNF- α 'yı inhibe ederek endometriotik lezyonları küçülttükleri rapor edilmiştir^{206,232}.

Yine bir antilipidemik ajan olan ve kolesterol emilim inhibitörü ezetimibin inflamasyonu inhibe ettiği, bunu nükleer faktör kappa β ve TNF- α 'yı inhibe etmek suretiyle gerçekleştirdiği rapor edilmiştir. Ezetimibin inflamatuvar belirteçlerle birlikte VEGF'i de etkilediği gösterilmiştir²³³. Ratlarda yapılan bazı çalışmalarda ezetimibin IL-6 ve bazı intersellüler ve vasküler hücre adezyon moleküllerini azalttığı ispatlanmıştır²³⁴. Buradan hareketle bu çalışmada antiinflamatuvar ve antianjiyogenik özelliği olan bu ajanın endometriozis üzerine törapetik etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır. Bunun için sıçan endometriozis modeli oluşturulmuş ve kontrol grubuna oranla ezetimib alan sıçanlarda endometriotik implantların boyutlarının anlamlı olarak küçüldüğü bulunmuştur. Ezetimib tedavisi alan sıçanlarda kontrol grubuna göre endometriotik implantlardaki VEGF ve TNF- α seviyeleri ile mast hücre sayısının anlamlı olarak azalmış olduğu tespit edilmiştir.

Ezetimib hücresel boyutlarda olan inflamasyon üzerine olan etkisini Nuclear factor- κ B (NF- κ B) inhibe etmekle yapmaktadır²³⁵. NF- κ B'nin inflamasyon, bağışıklık, hücre proliferasyonu, diferensiasyon ve hayatta kalmada rolü büyüktür. Bu faktör inhibe edildiğinde transkripsiyonuna bağlı olan TNF- α gibi inflamatuvar süreçler de etkilenmektedir.

Yapılan birçok çalışmayla da ezetimib tedavisi ile TNF-alfa miktarının azaldığı ispatlanmıştır. Diğer antilipidemik ilaçların ve ezetimibin tek başlarına

veya birlikte kullanılmasını araştıran çalışmada monoterapi ile kombine terapi arasında önemli farklılıklar ortaya olmasa da, bu ilaçların, TNF- α ve IL-6 gibi proenflamatuar sitokin düzeylerinde bir azalmaya neden oldukları ve bu azalmanın da kliniğe yansıdağı rapor edilmiřtir²³⁶.

Bu veriler literatürde mevcut iken ezetimib gibi kolesterol emilim inhibitörü ilaçların daha önce endometriozis üzerine olan etkilerini araştıran bir çalışmaya literatür taramasında rastlanmamıştır.

Endometriozis zerindeki ilaç çalışmaları etik olarak insanlar üzerinde olamayacağı için deneysel hayvan modelleri oluşturulmuştur. Bu amaçla sıklıkla rat modelinin seçilmiş olduğunu görmekteyiz. Vernon ve Wilson sıçanlarda otolog uterin doku fragmanının karın duvarının i yüzeyi ve mezenterik kan damarlarına bitişik ince bağırsakların arteriyel kaskadlarına, endometriozis modeli oluşturmak için farklı yollar denemiş en sonunda ucuz, rasyonel ve her türlü ilaçların kullanılabileceği bir model oluşturmayı bařarmıřlardır²¹³.

Böyle çalışmalarda modelleri sıçanlarda oluşturmanın avantajı ucuz olması ve cinsel döngülerinin 4-5 gün olmasıdır. Dezavantajı ise boyutlarının küçük olması ve hayvan deneylerinin insan deneyine eşdeğer olmamasıdır²³⁷. Çalışmamızda bu model kullanılmış ve sonuçlar sıçan dokuları üzerinde değerlendirilmiştir. Bu da tüm hayvan deneysel çalışmalarında olduğu gibi çalışmamızın temel limitasyonunu oluşturmuştur. Çalışmadan elde edilen verilerin insanlara uyarlanamayacağı akılda tutulmalıdır. Unutulmamalıdır ki türler arası farklar olduğu kadar aynı tür içindeki canlılarda bile farklılıklar olabilmektedir. Bu heterojeniteyi azaltmak için inbred hayvan kullanmak bir yöntem olsa da çalışmamızda inbred hayvan kullanmak bakım şartları ve elde edilmesi açısından mümkün olmamıştır.

Çalışmanın güçlü noktalarına bakılacak olunursa başarılı oluşturulan bir deneysel hayvan modelinde, randomizasyon ile gruplara ayrılan sıçanlara çok uygun bakım şartları altında ilaçların eksiksiz uygulanması ve nispeten subjektif olan boyut ölçümüne daha objektif bir kriter olan histopatolojik incelemenin de dahil edilmesi olduğu görülür. Yine ezetimibin ilk defa endometriozis modelinde uygulanmış olması, mast hücrelerine de ilk defa bakılmış olması da çalışmanın güçlü yönlerindedir.

Sonuc olarak insanlarda güvenli bir şekilde antilipidemik bir ajan olarak kullanılan, bir kolesterol emilim inhibitörü olan ezetimib, deneysel olarak

sıçanlarda oluşturulan endometriozis modelinde endometriyotik implantların boyutlarını anlamlı olarak azaltmış, bunu da VEGF, TNF- α seviyeleri ve mast hücre sayısını belirgin olarak azaltmak suretiyle oluşturmuştur. Antiinflamatuvar ve antianjiyogenik özelliği ile ezetimibin endometriyozis tedavisinde tek başına veya diğer ajanlarla birlikte potansiyel bir yeri olabilir.



SONUÇ VE ÖNERİLER

Endometriozis benign, östrojen bağımlı bir hastalıktır. Endometriozis tedavisinde medikal ve cerrahi yöntemleri mevcuttur, fakat halen ideal bir tedavi yöntemi mevcut değildir. Yeni tedavi yöntemleri araştırılmakta ve son yıllarda inflamasyon ve anjiogenez mekanizmaları üzerinde durulmaktadır.

Sonuç olarak insanlarda güvenli bir şekilde antilipidemik bir ajan olarak kullanılan, bir kolesterol emilim inhibitörü olan ezetimib, deneysel olarak sıçanlarda oluşturulan endometriozis modelinde endometriyotik implantların boyutlarını anlamlı olarak azaltmış, bunu da VEGF, TNF- α seviyeleri ve mast hücre sayısını belirgin olarak azaltmak suretiyle oluşturmuştur. Antiinflamatuvar ve antianjiyogenik özelliği ile ezetimibin endometriyozis tedavisinde tek başına veya diğer ajanlarla birlikte potansiyel bir yeri olabilir.

KAYNAKLAR

1. Bi MC, Song XJ, Shi H, et al. Effect of atorvastatin on diabetic rat endothelial cells and retinal lesions. *Genet Mol Res.* 2015 May 22;14(2):5462-7. doi: 10.4238/2015.May.22.16.
2. Miura K, Ohnishi H, Morimoto N, et al: Ezetimibe suppresses development of liver tumors by inhibiting angiogenesis in mice fed a high-fat diet. *Cancer Sci.* 2019 Feb;110(2):771-783.
3. Qin L, Yang YB, Yang YX et al: Anti-inflammatory activity of ezetimibe by regulating NF- κ B/MAPK pathway in THP-1 macrophages. *Pharmacology.* 2014;93(1-2):69-75
4. Jenkins S, Olive DL, Haney AF, Endometriosis: pathogenetic implications of the anatomic distribution, *Obstet Gynecol* 67:335, 1986
5. Ishimura T, Masuzaki H, Peritoneal endometriosis: endometrial tissue implantation as its primary etiologic mechanism, *Am J Obstet Gynecol* 165:210, 1991
6. Gruppos Italiano per lo Studio Dell'Endometriosi, Prevalence and anatomical distribution of endometriosis in women with selected gynaecological conditions: results from a multicentric Italian study, *Hum Reprod* 9:1158, 1994
7. Balasch J, Creus M, Fabregues F, et al: Visible and non-visible endometriosis at laparoscopy in fertile and infertile women and in patients with chronic pelvic pain: a prospective study. *Hum Reprod* 1996;11:387. 3.
8. Eskenazi B, Warner M, Bonsignore L, et al: Validation study of nonsurgical diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril* 2001;76:929.
9. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24:235-58.)
10. Hediger ML, Hartnett HJ, Louis GM, Association of endometriosis with body size and figure, *Fertil Steril* 84:1366, 2005.
11. Hickey M1, Ballard K, Farquhar C. Endometriosis. *BMJ.* 2014 Mar 19;348:g1752.

12. Reese KA, Reddy S, Rock JA, Endometriosis in an adolescent population: the Emory experience, *J Pediatr Adolesc Gynecol* 9:125, 1996.
13. Shafrir AL, Farland LV, Shah DK, et al: Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;51:1. Epub 2018 Jul 3
14. Huffman JW, Endometriosis in young teen-age girls, *Pediatr Ann* 10:501, 1981.
15. Sangi-Haghpeykar H, Epidemiology of endometriosis among parous women. *Poindexter AN 3rd Obstet Gynecol.* 1995;85(6):983.
16. Strathy JH, Molgaard CA, Coulam CB, Endometriosis and infertility: a laparoscopic study of endometriosis among fertile and infertile women. *Melton LJ 3rd Fertil Steril.* 1982;38(6):667)
17. Kirshon B Contraception: a risk factor for endometriosis., *Poindexter AN 3rd Obstet Gynecol.* 1988;71(6 Pt 1):829
18. Mahmood TA Prevalence and genesis of endometriosis., *Templeton A Hum Reprod.* 1991;6(4):544.
19. Moen MH, Muus KM. Endometriosis in pregnant and non pregnant women at tubal sterilization. *Hum Reprod* 1991 May;6(5):699-702
20. Pain. Mowers EL, Lim CS, Skinner B, et al: Prevalence of Endometriosis During Abdominal or Laparoscopic Hysterectomy for Chronic Pelvic *Obstet Gynecol.* 2016;127(6):1045.
21. Dovey S, Sanfilippo J Clin Endometriosis and the adolescent. *Obstet Gynecol.* 2010 Jun;53(2):420-8
22. Chatman DL, Ward AB J Endometriosis in adolescents. *Reprod Med.* 1982;27(3):156.
23. Goldstein DP, deCholnoky C, Emans SJ, Leventhal JM J Laparoscopy in the diagnosis and management of pelvic pain in adolescents. *Reprod Med.* 1980;24(6):251.
24. Punnonen R, Klemi PJ, Nikkanen V, Postmenopausal endometriosis, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 11:195, 1980.
25. Djursing H, Petersen K, Weberg E, Symptomatic postmenopausal endometriosis, *Acta Obstet Gynecol Scand* 60:529, 1981.

26. Sinaii N, Plumb K, Cotton L, et al: Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease. *Fertil Steril.* 2008;89(3):538.
27. Treloar SA, Bell TA, Nagle CM, Purdie DM Early menstrual characteristics associated with subsequent diagnosis of endometriosis., Green AC *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(6):534.e1. Epub 2009 Dec 22
28. Giudice LC1. Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2010 Jun 24;362(25):2389-98. doi: 10.1056/NEJMcp1000274.
29. Nnoaham KE, Webster P, Kumbang J, Kennedy SH, Is early age at menarche a risk factor for endometriosis? A systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Zondervan KT Fertil Steril.* 2012 Sep;98(3):702-712.e6. Epub 2012 Jun 22.
30. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, et al: Reproductive history and endometriosis among premenopausal women., Hunter DJ *Obstet Gynecol.* 2004;104(5 Pt 1):965.
31. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Michels KB, in utero exposures and the incidence of endometriosis. *Hunter DJ Fertil Steril.* 2004;82(6):1501.
32. Harris HR, Wieser F, Vitonis AF, et al: Early life abuse and risk of endometriosis, Missmer SA *Hum Reprod.* 2018;33(9):1657.
33. Missmer SA, Chavarro JE, Malspeis S, et al: A prospective study of dietary fat consumption and endometriosis risk, Hankinson SE *Hum Reprod.* 2010 Jun;25(6):1528-35. Epub 2010 Mar 23
34. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Marshall LM, Hunter DJ *Am J* Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *Epidemiol.* 2004;160(8):784
35. Parazzini F, Cipriani S, Bianchi S, Gotsch F, Zanconato G, Risk factors for deep endometriosis: a comparison with pelvic and ovarian endometriosis. *Fedele L Fertil Steril.* 2008;90(1):174.
36. Farland LV, Eliassen AH, Tamimi RM, et al: History of breast feeding and risk of incident endometriosis: prospective cohort study. *BMJ.* 2017;358:j3778. Epub 2017 Aug 29.

37. Matalliotakis M, Goulielmos GN, Matalliotaki C, Trivli A, Matalliotakis I, Arici A.J Endometriosis in Adolescent and Young Girls: Report on a Series of 55 Cases *Pediatr Adolesc Gynecol*. 2017 Oct;30(5):568-570.
38. Farland LV, Prescott J, Sasamoto N, et al: Endometriosis and Risk of Adverse Pregnancy Outcomes.*Obstet Gynecol*. 2019 Sep;134(3):527-536.)
39. Sampson JA: Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1927; 14(4): 422–469)
40. Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj SG, Talbert LM, Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis, *Obstet Gynecol* 64:151, 1984.
41. Brosens I, Benagiano G: Is neonatal uterine bleeding involved in the pathogenesis of endometriosis as a source of stem cells? *Fertil Steril*. 2013; 100(3): 622–3.
42. Burney RO, Giudice LC: Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril*. 2012; 98(3): 511–9.
43. Comiter CV, Endometriosis of the urinary tract, *Urol Clin North Am* 29:625, 2002.
44. Ueki M, Histologic study of endometriosis and examination of lymphatic drainage in and from the uterus, *Am Obstet Gynecol* 165:201,1991.
45. 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
46. Sampson JA *Am J Pathol*, Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation. 1927 Mar; 3(2):93-110.43)
47. Hobbs JE, Bortnick AR. Endometriosis of the lung: an experimental and clinical study. *Am J Obstet Gynecol*. 1940;40:843.
48. Gargett CE Review article: stem cells in human reproduction. Gargett CE *Reprod Sci*. 2007 Jul; 14(5):405-24
49. Sasson IE, Taylor HS, Stem cells and the pathogenesis of endometriosis, *Ann N Y Acad Sci* 1127:106, 2008.

50. Scholefi eld HJ, Sajjad Y, Morgan PR, Cutaneous endometriosis and its association with caesarean section and gynaecological procedures, *J Obstet Gynaecol* 22:553, 2002.
51. Kanellos I, Kelpis T, Zaraboukas T, Betsis D, Perineal endometriosis in episiotomy scar with anal sphincter involvement, *Tech Coloproctol* 5:107, 2001
52. Stefansson H, Geirsson RT, Steinthorsdottir V, et al: Genetic factors contribute to the risk of developing endometriosis, *Hum Reprod* 17:555, 2002.
53. Kennedy S, Hadfi eld R, Westbrook C, et al:, Magnetic resonance imaging to assess familial risk in relatives of women with endometriosis, *Lancet* 352:1440, 1998.
54. Coxhead D, Thomas EJ, Familial inheritance of endometriosis in a British population: a case control study, *J Obstet Gynaecol* 13:42, 1993.
55. Kennedy S, Genetics of endometriosis: a review of the positional cloning approaches, *Seminars Reprod Med* 21:111, 2003.
56. Burney RO, Talbi S, Hamilton AE, et al: Gene expression analysis of endometrium reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women with endometriosis, *Endocrinology* 148:3814,2007.
57. Kao LC, Germeyer A, Tulac S, et al: Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility, *Endocrinology* 144:2870, 2003.
58. Zondervan KT, Weeks DE, Colman R, et al: Familial aggregation of endometriosis in a large pedigree of rhesus macaques. *Hum Reprod.* 2004 Feb; 19(2):448-55.
59. Ranney B Endometriosis. IV. Hereditary tendency. *Obstet Gynecol.* 1971 May; 37(5):734-7.
60. Simpson JL. Elias S, Malinak LR, Buttram VC. Heritable aspects of endometriosis. 1. Genetics studies. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137:327-31.
61. Kennedy S, Hadfield R, Barlow D, etal: Use of MRI in genetic studies of endometriosis. *Am J Med Genet.* 1997 Aug 22; 71(3):371-2.

62. Kosugi Y, Elias S, Malinak LR, et al: (1999) increased heterogeneity of chromosome 17 aneuploidy in endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 180:792-797.
63. Genetic influences on endometriosis in an Australian twin sample. sueT@qimr.edu.au. Treloar SA, O'Connor DT, O'Connor VM, Martin NG. *Fertil Steril*. 1999 Apr; 71(4):701-10.
64. Jiang X, Hitchcock A, Bryan EJ, et al: Microsatellite analysis of endometriosis reveals loss of heterozygosity at candidate ovarian tumor suppressor gene loci. *Cancer Res*. 1996 Aug 1; 56(15):3534-9
65. Sato N, Tsunoda H, Nishida M et al: Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of the tumor suppressor gene PTEN in benign endometrial cyst of the ovary: possible sequence progression from benign endometrial cyst to endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary. *Cancer Res*. 2000 Dec 15; 60(24):7052-6.)
66. Clark AH, Endometriosis in a young girl, *JA MA* 136:690, 1948.),
67. Schiffrin BS, Erez S, Moore JG, Teen-age endometriosis, *Am J Obstet Gynecol* 116:973, 1973
68. Foster DC, Stern JL, Buscema J, Rock JA, Woodruff JD, Pleural and parenchymal pulmonary endometriosis, *Obstet Gynecol* 58:552, 1981.
69. Fujii S, Secondary müllerian system and endometriosis, *Am J Obstet Gynecol* 165:219, 1991.
70. Gruenwald P, Origin of endometriosis from the mesenchyme of the coelomic walls, *Am J Obstet Gynecol* 44: 470, 1942
71. Das Gupta S, Pal SK, Saha PK, Dawn CS, Endometriosis in the thumb, *J Indian Med Assoc* 83:122, 1985.
72. Schrodt GR, O AM, Ibanez J, Endometriosis of the male urinary system: a case report, *J Urol* 124:722, 1980
73. Redwine DB, Was Sampson wrong?, *Fertil Steril* 78:686, 2002.
74. Matsuura K, Ohtake H, Katabuchi H, Okamura H, Coelomic metaplasia theory of endometriosis: evidence from in vivo studies and an in vitro experimental model, *Gynecol Obstet Invest* 47(Suppl1):18, 1999.
75. Noble LS, Simpson ER, Johns A, Bulun SE, Aromatase expression in endometriosis, *J Clin Endocrinol Metab* 81:174, 1996.

76. Noble LS, Takayama K, Zeitoun KM, et al: Prostaglandin E2 stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells, *J Clin Endocrinol Metab* 82:600, 1997.
77. Tseng JF, Ryan IP, Milam TD, et al: Interleukin-6 secretion in vitro is up-regulated in ectopic and eutopic endometrial stromal cells from women with endometriosis, *J Clin Endocrinol Metab* 81:1118, 1996.
78. Dmowski WP, Ding J, Shen J, et al: Apoptosis in endometrial glandular and stromal cells in women with and without endometriosis, *Hum Reprod* 16:1802, 2001.
79. Garcia-Velasco JA, Arici A, Apoptosis and the pathogenesis of endometriosis, *Seminars Reprod Med* 21:165, 2003.
80. Barrier BF, Immunology of endometriosis, *Clin Obstet Gynecol* 53:397, 2010.
81. Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML, Nieman LK, Stratton P, High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis, *Hum Reprod* 17:2715, 2002.
82. Matorras R, Ocerin I, Unamuno M, et al: Prevalence of endometriosis in women with systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome, *Lupus* 16:736, 2007.
83. Pasoto SG, Abrao MS, Viana VS, et al: Endometriosis and systemic lupus erythematosus: a comparative evaluation of clinical manifestations and serological autoimmune phenomena, *Am J Reprod Immunol* 53:85, 2005.
84. Dan I Lebovic M.D.(M.A.) a Michael D Mueller M.D. b Robert N Taylor M.D., Ph.D. Immunobiology of endometriosis Presented at the 55th Annual Meeting of the American Society for Reproductive Medicine, Toronto, Ontario, Canada, September 25–30, 1999.
85. Osteen KG, Yeaman GR, Bruner-Tran KL. Matrix metalloproteinases and endometriosis. *Semin Reprod Med* 2003;21:155-64.
86. Linton MF, Fazio S. Class A scavenger receptors, macrophages, and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:489-95

87. Critchley HO, Kelly RW, Brenner RM, Baird DT. The endocrinology of menstruation--a role for the immune system. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:701-10
88. Chuang PC, Wu MH, Shoji Y, Tsai SJ. Downregulation of CD36 results in reduced phagocytic ability of peritoneal macrophages of women with endometriosis. *J Pathol* 2009;219:232-41. doi: 10.1002/path.2588
89. Huang JT, Welch JS, Ricote M, et al. Interleukin-4-dependent production of PPARgamma ligands in macrophages by 12/15-lipoxygenase. *Nature* 1999;400:378-82.
90. Wu MH, Shoji Y, Wu MC, et al: Suppression of matrix metalloproteinase-9 by prostaglandin E(2) in peritoneal macrophage is associated with severity of endometriosis. *Am J Pathol* 2005;167:1061-9
91. Schulke L, Berbic M, Manconi F, et al: Dendritic cell populations in the eutopic and ectopic endometrium of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2009;24:1695-703. doi: 10.1093/humrep/dep071.
92. Kikuchi Y, Ishikawa N, Hirata J, et al: Changes of peripheral blood lymphocyte subsets before and after operation of patients with endometriosis, *Acta Obstet Gynecol Scand* 72:157, 1993.
93. Ho HN, Chao KH, Chen HF, et al: Peritoneal natural killer cytotoxicity and CD25+ CD3+ lymphocyte subpopulation are decreased in women with stage III-IV endometriosis, *Hum Reprod* 10:2671, 1995
94. Wu MY, Yang JH, Chao KH, et al: Increase in the expression of killer cell inhibitory receptors on peritoneal natural killer cells in women with endometriosis, *Fertil Steril* 74:1187, 2000.
95. Maeda N, Izumiya C, Yamamoto Y, et al: Increased killer inhibitory receptor KIR2DL1 expression among natural killer cells in women with pelvic endometriosis. *Fertil Steril* 2002;77:297-302.
96. Tariverdian N, Siedentopf F, Rücke M, et al. Intraperitoneal immune cell status in infertile women with and without endometriosis. *J Reprod Immunol* 2009;80:80-90. doi: 10.1016/j.jri.2008.12.005
97. Cassatella MA. Neutrophil-derived proteins: selling cytokines by the pound. *Adv Immunol* 1999;73:369-509.

98. Riley CF, Moen MH, Videm V. Inflammatory markers in endometriosis: reduced peritoneal neutrophil response in minimal endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:877-81.
99. Mueller MD, Mazzucchelli L, Buri C, et al: Epithelial neutrophil-activating peptide 78 concentrations are elevated in the peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertil Steril* 2003;79 Suppl 1:815-20.)
100. Hirata T, Osuga Y, Takamura M, et al. Recruitment of CCR6-expressing Th17 cells by CCL 20 secreted from IL-1 beta-, TNF-alpha-, and IL-17A-stimulated endometriotic stromal cells. *Endocrinology* 2010;151:5468-76. doi: 10.1210/en.2010-0398.]
101. Hill JA, Faris HM, Schiff I, Anderson DJ, Characterization of leukocyte subpopulations in the peritoneal fluid of women with endometriosis, *Fertil Steril* 50:216, 1988.
102. Steele RW, Dmowski WP, Marmer DJ. Immunologic aspects of human endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 1984;6:33-6.
103. 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
104. Gleicher N, Dmowski WP, Siegel I, et al. Lymphocyte subsets in endometriosis. *Obstet Gynecol* 1984;63:463-6.
105. Viganò P, Gaffuri B, Somigliana E, et al: Expression of intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 mRNA and protein is enhanced in endometriosis versus endometrial stromal cells in culture. *Mol Hum Reprod* 1998;4:1150-6.
106. Suda T1, Takahashi T, Golstein P, Nagata S. Molecular cloning and expression of the Fas ligand, a novel member of the tumor necrosis factor family. *Cell*. 1993 Dec 17;75(6):1169-78
107. Selam B, Kayisli UA, Garcia-Velasco JA, Arici A. Extracellular matrix-dependent regulation of Fas ligand expression in human endometrial stromal cells. *Biol Reprod* 2002;66:1-5.
108. Berkkanoglu M, Arici A. Immunology and endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2003;50:48-59

109. Tabibzadeh SS, Santhanam U, Sehgal PB, May LT. Cytokine-induced production of IFN- β 2/IL-6 by freshly explanted human endometrial stromal cells. Modulation by estradiol-17 β . *J Immunol* 1989;142:3134-9.
110. Hsu CC, Yang BC, Wu MH, Huang KE. Enhanced interleukin-4 expression in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1997;67:1059-64.
111. Tsudo T, Harada T, Iwabe T, et al. Altered gene expression and secretion of interleukin-6 in stromal cells derived from endometriotic tissues. *Fertil Steril* 2000;73:205-11
112. Garcia-Velasco JA, Arici A, Zreik T, Naftolin F, Mor G. Macrophage derived growth factors modulate Fas ligand expression in cultured endometrial stromal cells: a role in endometriosis. *Mol Hum Reprod* 1999;5:642-50
113. Yoshioka H, Harada T, Iwabe T, et al. Menstrual cycle-specific inhibition of the proliferation of endometrial stromal cells by interleukin 6 and its soluble receptor. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1088-94
114. Rier SE, Zarmakoupis PN, Hu X, Becker JL. Dysregulation of interleukin-6 responses in ectopic endometrial stromal cells: correlation with decreased soluble receptor levels in peritoneal fluid of women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1431-7.
115. 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.
116. Garcia-Velasco JA, Arici A. Interleukin-8 stimulates the adhesion of endometrial stromal cells to fibronectin. *Fertil Steril* 1999;72:336-40.
117. Iwabe T, Harada T, Tsudo T, et al: Pathogenetic significance of increased levels of interleukin-8 in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1998;69:924-30
118. Mazzeo D, Viganó P, Di Blasio AM, et al: Interleukin-12 and its free p40 subunit regulate immune recognition of endometrial cells: potential role in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:911-6
119. Iwabe T, Harada T, Sakamoto Y, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist treatment reduced serum interleukin-6 concentrations in patients with ovarian endometriomas. *Fertil Steril* 2003;80:300-4.

120. Debrock S, De Strooper B, Vander Perre S, Hill JA, D'Hooghe TM. Tumour necrosis factor-alpha, interleukin-6 and interleukin-8 do not promote adhesion of human endometrial epithelial cells to mesothelial cells in a quantitative in vitro model. *Hum Reprod* 2006;21:605-9.
121. Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, et al: An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors., *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1975;72(9):3666
122. Beutler B, The biology of cachectin/TNF--a primary mediator of the host response. *Cerami A Annu Rev Immunol*. 1989;7:625.
123. Zhang G, Tumor necrosis factor family ligand-receptor binding. *Curr Opin Struct Biol*. 2004;14(2):154.)
124. Cho SH, Oh YJ, Nam A, et al. Evaluation of serum and urinary angiogenic factors in patients with endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2007;58:497-504.
125. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J , The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*. 2003;9(6):669
126. Ellis LM, Hicklin DJ, VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(8):579
127. Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, Dvorak AM, Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis *Am J Pathol*. 1995;146(5):1029.
128. Ferrara N, Houck K, Jakeman L, Leung DW. Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of proteins. *Endocr Rev* 1992;13:18-32
129. McLaren J, Prentice A, Charnock-Jones DS, Smith SK. Vascular endothelial growth factor (VEGF) concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Hum Reprod* 1996;11:220-3.
130. Ben-Av P, Crofford LJ, Wilder RL, Hla T. Induction of vascular endothelial growth factor expression in synovial fibroblasts by prostaglandin E and interleukin-1: a potential mechanism for inflammatory angiogenesis. *FEBS Lett* 1995;372:83-7.
131. Becker CM, D'Amato RJ. Angiogenesis and antiangiogenic therapy in endometriosis. *Microvasc Res* 2007;74:121-30. 105.

132. Bourlev V, Iljasova N, Adamyan L, Larsson A, Olovsson M. Signs of reduced angiogenic activity after surgical removal of deeply infiltrating endometriosis *Fertil. Steril.*, 2010; 94:52-57.
133. Gurish MF, Boyce JA Mast cells: ontogeny, homing, and recruitment of a unique innate effector cell. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(6):1285.
134. Attar E, Bulun SE. Aromatase and other steroidogenic genes in endometriosis: translational aspects. *Hum Reprod Update.* 2006 Jan-Feb;12(1):49-56.
135. Bulun SE, Lin Z, Imir G, et al: Regulation of aromatase expression in estrogen-responsive breast and uterine disease: from bench to treatment, *Pharmacol Rev* 57:359, 2005.
136. Sun HS, Hsiao KY, Hsu CC, Wu MH, Tsai SJ, Transactivation of steroidogenic acute regulatory protein in human endometriotic stromal cells is mediated by the prostaglandin EP2 receptor, *Endocrinology* 144:3934, 2003
137. Jabbour HN, Sales KJ, Smith OP, Battersby S, Boddy SC, Prostaglandin receptors are mediators of vascular function in endometrial pathologies, *Mol Cell Endocrinol* 252:191, 2006.
138. Surrey ES, The role of progestins in treating the pain of endometriosis, *J Minim Invasive Gynecol* 13:528, 2006
139. Madauss KP, Grygielko ET, Deng SJ, et al: A structural and in vitro characterization of asoprisnil: a selective progesterone receptor modulator, *Mol Endocrinol* 21:1066, 2007.
140. Attia GR, Zeitoun K, Edwards D, et al: Progesterone receptor isoform A but not B is expressed in endometriosis, *J Clin Endocrinol Metab* 85:2897, 2000.
141. Fazleabas AT, Brudney A, Chai D, Langoi D, Bulun SE, Steroidreceptor and aromatase expression in baboon endometriotic lesions, *Fertil Steril* 80 (Suppl 2):820, 2003.
142. Cheng YH, Imir A, Fenkci V, Yilmaz MB, Bulun SE, Stromal cells of endometriosis fail to produce paracrine factors that induce epithelial 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 gene and its transcriptional regulator Sp1: a mechanism for defective estradiol metabolism, *Am J Obstet Gynecol* 196:391 e1, 2007.

143. Mahmood TA, Templeton AA, Thomson L, Fraser C, Menstrual symptoms in women with pelvic endometriosis, *Br J Obstet Gynaecol* 98:558, 1991
144. Davis GD, Thillet E, Lindemann J, Clinical characteristics of adolescent endometriosis, *J Adolesc Health* 14:362, 1993.
145. Relationship between stage, site and morphological characteristics of pelvic endometriosis and pain, *Hum Reprod* 16:2668, 2001
146. Vercellini P, Trespidi L, De Giorgi O, et al: Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization, *Fertil Steril* 65:299, 1996.
147. Matorras R, Rodriguez F, Pijoan JI, et al: Are there any clinical signs and symptoms that are related to endometriosis in infertile women?. *Am J Obstet Gynecol* 174:620, 1996
148. Koninckx PR, Meuleman C, Oosterlynck D, Cornillie FJ, Diagnosis of deep endometriosis by clinical examination during menstruation and plasma CA-125 concentration, *Fertil Steril* 65:280, 1996.
149. Gupta D, Hull ML, Fraser I, et al: Endometrial biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis., *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:CD012165. Epub 2016 Apr 20
150. Koninckx PR, Riittinen L, Seppala M, Cornillie FJ, CA-125 and placental protein 14 concentrations in plasma and peritoneal fluid of women with deeply infiltrating pelvic endometriosis, *Fertil Steril* 57:523, 1992
151. Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, et al: The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis, *Fertil Steril* 70:1101, 1998.
152. Cheng YM, Wang ST, Chou CY, Serum CA-125 in preoperative patients at high risk for endometriosis, *Obstet Gynecol* 99:375, 2002)
153. Chen FP, Soong YK, Lee N, Lo SK, The use of serum CA-125 as a marker for endometriosis in patients with dysmenorrhea for monitoring therapy and for recurrence of endometriosis, *Acta Obstet Gynecol Scand* 77:665, 1998.
154. Walsh JW, Taylor KJ, Rosenfield AT: Gray scale ultrasonography in the diagnosis of endometriosis and adenomyosis. *AJR Am J Roentgenol.* 1979; 132(1): 87–90

155. Patel MD, Feldstein VA, Chen DC, Lipson SD, Filly RA, Endometriomas: diagnostic performance of US, *Radiology* 210:739, 1999.
156. Guerriero S, Ajossa S, Paoletti AM, et al: Tumor markers and transvaginal ultrasonography in the diagnosis of endometrioma, *Obstet Gynecol* 88:403, 1996
157. Bazot M, Malzy P, Cortez A, et al: Accuracy of transvaginal sonography and rectal endoscopic sonography in the diagnosis of deep infiltrating endometriosis, *Ultrasound Obstet Gynecol* 30:994, 2007.
158. Stratton P, Winkel C, Premkumar A, et al: Diagnostic accuracy of laparoscopy, magnetic resonance imaging, and histopathologic examination for the detection of endometriosis, *Fertil Steril* 79:1078, 2003
159. Hoyos LR, Johnson S, Puscheck E: Endometriosis and Imaging. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2017;60(3):503–16. 10.1097/GRF.0000000000000305
160. American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG Committee Opinion. Number 310, April 2005. Endometriosis in adolescents, *Obstet Gynecol* 105:921, 2005.
161. Gambone JC, Mittman BS, Munro MG, Scialli AR, Winkel CA, Consensus statement for the management of chronic pelvic pain and endometriosis: proceedings of an expert-panel consensus process, *Fertil Steril* 78:961, 2002.)
162. Ling FW, Randomized controlled trial of depot leuprolide in patients with chronic pelvic pain and clinically suspected endometriosis. Pelvic Pain Study Group, *Obstet Gynecol* 93:51, 1999.;
163. Fillingim RB, Edwards RR, The association of hormone replacement therapy with experimental pain responses in postmenopausal women, *Pain* 92:229, 2001.
164. Martin DC, Hubert GD, Vander Zwaag R, el-Zeky FA, Laparoscopic appearances of peritoneal endometriosis, *Fertil Steril* 51:63, 1989.
165. Stegmann BJ, Sinaii N, Liu S, et al: Using location, color, size, and depth to characterize and identify endometriosis lesions in a cohort of 133 women, *Fertil Steril* 89:1632, 2008.)

166. Gustofson RL, Kim N, Liu S, Stratton P, Endometriosis and the appendix: a case series and comprehensive review of the literature, *Fertil Steril* 86:298, 2006
167. Nisolle M, Paindaveine B, Bourdon A, et al: Histologic study of peritoneal endometriosis in infertile women, *Fertil Steril* 53:984, 1990.
168. Wiegerinck MA, Van Dop PA, Brosens I, The staging of peritoneal endometriosis by the type of active lesion in addition to the revised American Fertility Society classification, *Fertil Steril* 60:461
169. Walter AJ, Hentz JG, Magtibay PM, Cornella JL, Magrina JF, Endometriosis: correlation between histologic and visual findings at laparoscopy, *Am J Obstet Gynecol* 184:1407, 2001
170. Winkel CA, Evaluation and management of women with endometriosis, *Obstet Gynecol* 102:397, 2003.
171. Wykes CB, Clark TJ, Khan KS, Accuracy of laparoscopy in the diagnosis of endometriosis: a systematic quantitative review, *Br J Obstet Gynaecol* 111:1204, 2004.
172. Candiani GB, Vercellini P, Fedele L, Laparoscopic ovarian puncture for correct staging of endometriosis, *Fertil Steril* 53:994, 1990
173. Nezhat F, Nezhat C, Allan CJ, Metzger DA, Sears DL, Clinical and histologic classification of endometriomas. Implications for a mechanism of pathogenesis, *J Reprod Med* 37:771, 1992.
174. Nisolle M, Donnez J, Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities, *Fertil Steril* 68:585, 1997.
175. Johnson NP, Hummelshoj L, Adamson GD et al: World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis, World Endometriosis Society Sao Paulo Consortium. *Hum Reprod*. 2017 Feb; 32(2):315-324
176. Endometriosis classification: an update. Adamson GD *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2011 Aug; 23(4):213-20.

177. Hobo R, Nakagawa K, Usui C, et al: The Endometriosis Fertility Index Is Useful for Predicting the Ability to Conceive without Assisted Reproductive Technology Treatment after Laparoscopic Surgery, Regardless of Endometriosis. *Gynecol Obstet Invest.* 2018; 83(5):493-498
178. Endometriosis Classification Committee. Ad hoc committee of the AAGL. AAGL Endometriosis Tabulation System. 2007
179. Hansen KE, Kesmodel US, Baldursson EB, Kold M, Forman A, Vischel syndrome in endometriosis patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 Aug;179:198-203. Epub 2014 Jun 2
180. Clinical practice. Endometriosis *N Engl J Med*, 362 (June (25)) (2010), pp. 2389-2398
181. S.Simoens, G. Dunselman, C. Dirksen, et al. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres *Hum Reprod*, 27 (May (5)) (2012), pp. 1292-1299
182. K.E. Hansen, U.S. Kesmodel, E.B. Baldursson, R. Schultz, A. Forman The influence of endometriosis-related symptoms on work life and work ability: a study of Danish endometriosis patients in employment *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 169 (2) (2013), pp. 331-339
183. J.D. Paulson, M. Delgado The relationship between interstitial cystitis and endometriosis in patients with chronic pelvic pain *JSL*, 11 (April (2)) (2007), pp. 175-181
184. P.Maroun, M.J. Cooper, G.D. Reid, M.J. Keirse Relevance of gastrointestinal symptoms in endometriosis *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 49 (August (4)) (2009), pp. 411-414
185. Giudice LC, Swiersz RO. LM, Burney Endometriosis. In: Jameson JL, De Groot LJ, editors. *Endocrinology*. 6th ed. Elsevier; New York: 2010. pp. 2356–70
186. Medical Management of Endometriosis in Patients with Chronic Pelvic Pain. *Semin Reprod Med.* 2017;35(1):38. Epub 2016 Dec 21.
187. Vercellini P, Fedele L, Pietropaolo G, et al: Progestogens for endometriosis: forward to the past, *Hum Reprod Update* 9:387, 2003

188. Crosignani PG, Luciano A, Ray A, Bergqvist A, Subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate versus leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain, *Hum Reprod* 21:248, 2006
189. Telimaa S, Puolakka J, Ronnberg L, Kauppila A, Placebo controlled comparison of danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis, *Gynecol Endocrinol* 1:13, 1987.
190. Olive DL, Medical therapy of endometriosis, *Seminars Reprod Med* 21:209, 2003.
191. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Portuese A, Raffaelli R, Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis, *Fertil Steril* 75:485, 2001
192. Yisa SB, Okenwa AA, Husemeyer RP, Treatment of pelvic endometriosis with etonogestrel subdermal implant (Implanon), *J Fam Plann Reprod Health Care* 31:67, 2005.
193. Cundy T, Farquhar CM, Cornish J, Reid IR, Short-term effects of high dose oral medroxyprogesterone acetate on bone density in premenopausal women, *J Clin Endocrinol Metab* 81:1014, 1996
194. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine *Fertil Steril*. 2014 Apr;101(4):927-35. Epub 2014 Mar 13.
195. Bedaiwy MA, Alfaraj S, Yong P, Casper R New developments in the medical treatment of endometriosis. *Fertil Steril*. 2017;107(3):555. Epub 2017 Jan 27.
196. Diamond MP1, Carr B, Dmowski WP, et al: Elagolix treatment for endometriosis-associated pain: results from a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Reprod Sci*. 2014 Mar;21(3):363-71
197. Barbieri RL, Hornstein MD, Medical therapy for endometriosis, in *Endometriosis*, E.A. Wilson, Editor. 1987, Alan R. Liss, Inc.: New York. p. 111.
198. Quagliarello J, Alba Greco M, Danazol and urogenital sinus formation in pregnancy, *Fertil Steril* 43:939, 1985.
199. Wardle PG, Whitehead MI, Mills RP, Nonreversible and wide ranging vocal changes after treatment with danazol, *Br Med J* 287:946, 19

200. Takayama K, Zeitoun K, Gunby RT, et al: Treatment of severe postmenopausal endometriosis with an aromatase inhibitor, *Fertil Steril* 69:709, 1998
201. Nawathe A, Patwardhan S, Yates D, Harrison GR, Khan KS, Systematic review of the effects of aromatase inhibitors on pain associated with endometriosis, *Br J Obstet Gynecol* 115:818, 2008.
202. Vegeto E, Allan GF, Schrader WT, et al: BW1992 The mechanism of RU486 antagonism is dependent on the conformation of the carboxy-terminal tail of the human progesterone receptor. *Cell* 69:703–713
203. Onate SA, Tsai SY, Tsai MJ, O'Malley BW 1995 Sequence and characterization of a coactivator for the steroid hormone receptor superfamily. *Science* 270:1354–1357
204. Thiebaud D, Secret RJ Selective estrogen receptor modulators: mechanism of action and clinical experience. Focus on raloxifene. *Reprod Fertil Dev.* 2001; 13(4):331-6. Inhibiting Angiogenesis in Mice Fed a High-Fat Diet ,110 (2), 771-783 Feb 2019
205. Keenan JA1, Williams-Boyce PK, Massey PJ, et al: Regression of endometrial explants in a rat model of endometriosis treated with the immune modulators loxoribine and levamisole. *Fertil Steril.* 1999 Jul;72(1):135-4
206. Bulent Yilmaz, Mustafa Ozat, Sevtap Kilic, et al: Atorvastatin Causes Regression of Endometriotic Implants in a Rat Model *Reprod Biomed Online*, 20 (2), 291-9 Feb 2010.
207. Phan BA1, Dayspring TD, Toth PP. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update 2012;8:415-27.
208. Altmann SW, Davis HR Jr, Zhu LJ, et al: Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science.* 2004 Feb 20; 303(5661):1201-4.
209. Ezzet F, Krishna G, Wexler DB, et al: A population pharmacokinetic model that describes multiple peaks due to enterohepatic recirculation of ezetimibe. *Clin Ther* 2001;23(6):871–885.
210. Sen et al. 1986b; Sen et al.1986a .

211. Andrea Oeckinghaus^{1,2} and Sankar Ghosh^{1,2} The NF- κ B Family of Transcription Factors and Its Regulation Cold Spring Harb Perspect Biol. 2009 Oct; 1(4): a000034. doi: 10.1101/cshperspect.a000034.
212. Kouichi Miura 1, Hirohide Ohnishi 2 3, Naoki Morimoto 1, et al: Ezetimibe Suppresses Development of Liver Tumors by
213. Vernon MW, Wilson EA. Studies on the surgical induction of endometriosis in the rat. *Fertil Steril* 1985; 44: 684–694.
214. Bulent Yilmaz 1, Ayhan Sucak, Sevtap Kilic, et al. Metformin Regresses Endometriotic Implants in Rats by Improving Implant Levels of Superoxide Dismutase, Vascular Endothelial Growth Factor, Tissue Inhibitor of metalloproteinase-2, and Matrix metalloproteinase-9 *Am J Obstet Gynecol*, 202 (4), 368.e1-8 Apr 2010.
215. Ferrero S, Abbamonte LH, Anserini P, Remorgida V, Ragni N (2005). Future perspectives in the medical treatment of endometriosis. *Obstet Gynecol Surv* 60: 817–826
216. Nisolle M, Casanas-Roux F, Anaf V, Mine JM, Donnez J (1993). Morphometric study of the stromal vascularization in peritoneal endometriosis. *Fertil Steril* 59: 681–684
217. Hull ML, Charnock-Jones DS, Chan CL, et al. (2003). Antiangiogenic agents are effective inhibitors of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 2889–2899
218. Nap AW, Dunselman GA, Griffioen AW, (2005). Angiostatic agents prevent the development of endometriosis-like lesions in the chicken chorioallantoic membrane. *Fertil Steril* 83: 793–795
219. Park A, Chang P, Ferin M, Xiao E, Zeitoun K (2004). Inhibition of endometriosis development in Rhesus monkeys by block
220. Laschke MW, Elitzsch A, Scheuer C, et al: (2006a). Rapamycin induces regression of endometriotic lesions by inhibiting neovascularization and cell proliferation. *Br J Pharmacol* 149: 137–144.
221. Efsthathiou JA et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs differentially suppress endometriosis in a murine model. *Fertil Steril* 2005;83:171–81
Fertil Steril 2005;83:171–81

222. Aytan, H.; Caglar, P.; Uygur, D.; Zergeroglu, S.; Batioglu, S. Effect of the immunomodulator leflunomide on the induction of endometriosis in an experimental rat model. *Fertil Steril*, 2007, 87, 699-702
223. Machado DE, Perini JA, de Mendonça EM, et al: Clotrimazole is effective for the regression of endometriotic implants in a Wistar rat experimental model of endometriosis., *Mol Cell Endocrinol*. 2018 Nov 15;476:17-26. doi: 10.1016/j.mce.2018.04.005. Epub 2018 Apr 22.
224. Theoharis C, Theoharides 1, Konstantinos-Dionysios Alysandratos, Asimenia Angelidou, et al: Mast Cells and Inflammation *Biochim Biophys Acta* , 1822 (1), 21-33 Jan 2012
225. Gurish MF, Boyce JA Mast cells: ontogeny, homing, and recruitment of a unique innate effector cell. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(6):1285.
226. Maaninka K, Lappalainen J, Kovanen PT Human mast cells arise from a common circulating progenitor. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Aug;132(2):463-469.e3. Epub 2013 Apr 9
227. Masao Sugamata, Tomomi Ihara, Ichiro Uchiide (2005) Increase of activated mast cells in human endometriosis. *American Journal of Reproductive Immunology* 53 120–125
228. Zhu TH1, Zou G1, Ding SJ, et al: Mast cell stabilizer ketotifen reduces hyperalgesia in a rodent model of surgically induced endometriosis. *J Pain Res*. 2019 Apr 29;12:1359-1369
229. Zhu TH1, Ding SJ1, Li TT, et al: Estrogen is an important mediator of mast cell activation in ovarian endometriomas. *Reproduction*. 2018 Jan;155(1):73-83.
230. Indu Sharma 1, Veena Dhawan, Nitin Mahajan, Subhash Chand Saha, Lakhbir Kaur Dhaliwal In Vitro Effects of Atorvastatin on Lipopolysaccharide-Induced Gene Expression in Endometriotic Stromal Cells (*Fertil Steril*, 94 (5), 1639-46.e1 Oct 2010
231. Taylor HS1, Alderman Iii M1, D'Hooghe TM2,3, Fazleabas AT4, Duleba AJ1,5. Effect of simvastatin on baboon endometriosis. *Biol Reprod*. 2017 Jul 1;97(1):32-38.
232. Dolezelova E, Stein E, Derosa G, et al: Effect of ezetimibe on plasma adipokines: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2017 Jul;83(7):1380-1396

233. Ezetimibe suppresses development of liver tumors by inhibiting angiogenesis in mice fed a high-fat diet. Miura K, Ohnishi H, Morimoto N, Minami S, Ishioka M, Watanabe S, Tsukui M, Takaoka Y, Nomoto H, Isoda N, Yamamoto H. *Cancer Sci.* 2019 Feb;110(2):771-783),
234. Li XX, Zhao L, Chang Y, et al: Ezetimibe prevents myocardial remodeling in an obese rat model by inhibiting inflammation.. *Acta Biochim Pol.* 2018;65(3):465-470
235. Li Qin 1, Yun-Bo Yang, Yi-Xin Yang, et al: Anti-inflammatory Activity of Ezetimibe by Regulating NF- κ B/MAPK Pathway in THP-1 Macrophages *Pharmacology* , 93 (1-2), 69-75 2014
236. Barbosa CP, Ritter AM, da Silva LG, et al: Effects of simvastatin, ezetimibe, and their combination on histopathologic alterations caused by adjuvant-induced arthritis., *Inflammation.* 2014 Aug;37(4):1035-43)
237. Sharpe-Timms KL. Using rats as a research model for the study of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 955: 318–327; discussion 340–342, 396–406

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

17 β HSD	: beta-Hidroksisteroid Dehidrogenaz
AAGL	: Amerikan Jinekolojik Minimal İnvazif
ASRM	: Amerikan Üreme Tıbbi Derneği
Ca 125	: Karbohidrat Antijeni 125
Camp	: Siklik Adenozin Monofosfat
COC	: Kombine Oral Kontraseptif
CYP19A1	: Aromataz geni
DAB	: Diamino Benzidin
DİE	: Derin İnfiltratif Endometriozis
EFİ	: Endometriozis Fertilité İndeksi
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
ENA-78	: Epitelyal Nörotropil Aktivasyon Peptid-78
ENA-78	: Epitelyal Nötrofil Aktive eden Protein -78
FAS	:Tümör Nekroz Faktörü Transmembran Reseptör
FASL	: FAS Ligandı
FDA	: İlaç ve Gıda Dairesi
FSH	: Folikül Uyarıcı Hormon
GDM	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
GM-CSF	: Granulosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktörü
GnRH	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon

HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HMG-CoA redüktaz	: 3-hidroksi-3-metil-glutaril-KoA redüktaz
HRP	: Horse Radish Peroxidase
ICAM -1	: İntrasellüler Adezyon Molekül -1
IFN γ	: İnterferon gamma
IL	: İnterlökin
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LFA-1	: Lökosit fonksiyonla ilişkili Antijen-1
LH	: Lüteinleştirici Hormon
MC	: Mast Hücre
MCP-1	: Monosit Kemotatraktan Protein-1
MCSF	: Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NF-K β	: Nükleer Faktör -kappa B
NGF	: Sinir Büyüme Faktörü
NGF	: Sinir Büyüme Faktörü
NK	: Doğal katil
NPC1L1	: Niemann-Pick C1-benzeri protein 1
NSAİİ	: Non-steroidal Anti-inflamatuar İlaçlar
OKS	: Oral Kontraseptif
PDGF	: Platelet Kökenli Büyüme Faktörü
PG	: Prostaglandin
PGE2	: Prostaglandin E2

PPAR- γ	: Peroksimal Proliferatif Aktive Edici Faktör- γ
SERM	: Selektif Östrojen Resetör Modulatorleri
SPRM	: Selektif Progesteron Resetör Modulatorleri
TG	:Trigliserit
TGF- α	:Transforme Edici Büyüme Faktörü
TH	: T Yardımcı lökosit
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktörü- alfa
VCAM-1	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü 1
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VEGFR	: VEGFR Reseptörü

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Antilipidler	42
Tablo 2. Çalışma ve kontrol gruplarında ilaç öncesi ve sonrası	59
Tablo 3. Çalışma ve kontrol gruplarında VEGF, TNF- α , Mast hücre	60



ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. Lebovic. Endometriozisin immünolojisi	14
Şekil 2. Makrofajlar endometriozisin immünolojisinde rolü	19
Şekil 3. Prostaglandin sentezi	23
Şekil 4. Sikloksigenaz inhibisyonu ve indüksiyonu	24
Şekil 5. Peritoneal Lezyonlar ve endometriozise bağlı Overyan	28
Şekil 6. Endometriozis ASRM Klasifikasyonu	30
Şekil 7. ASRM Endometriozis klasifikasyonu	31
Şekil 8. Enzian endometriozis klasifikasyonu	32
Şekil 9. EFİ	33
Şekil 10. Endometriozisin infertilite ve ağrıyla ilişkili	35
Şekil 11. NF-κB uyaranları ve hedef genler	44

RESİMLER DİZİNİ

	Sayfa No
Resim 1. Povidon iyot ile antisepsi sağlanması	46
Resim 2. Orta hat vertikal insizyon	46
Resim 3. Endometriozis modeli	47
Resim 4. İnsizyon hattının sütürasyonu	48
Resim 5. Tedavi öncesi endometriotik implant	49
Resim 6. Tedavi öncesi endometriotik implant	50
Resim 7. Tedavi öncesi endometriotik odak ve adezyon	50
Resim 8. Tedavi öncesi endometriotik implant	51
Resim 9. Tedavi öncesi endometriotik odakların boyutlarının ölçülmesi	51
Resim 10. Tedavi sonrası kontrol grubu endometriotik implant	53
Resim 11. Tedavi sonrası endometriotik implant	53
Resim 12. Tedavi sonrası çalışma grubu endometriotik implant	54
Resim 13. Tedavi sonrası çalışma grubu endometriotik implant	54
Resim 14. Tedavi sonrası çalışma grubu endometriotik implant	55
Resim 15. Kontrol grubu endometriotik implant	55
Resim 16. Tedavi sonrası endometriotik implant	56
Resim 17. Kontrol grubu HE boyaması	61
Resim 18. Kontrol grubu HE boyaması	62
Resim 19. Çalışma grubu HE boyaması	63
Resim 20. Kontrol grubu MT boyaması	64
Resim 21. Çalışma grubu MT boyaması	64
Resim 22. Kontrol grubu TB boyaması	65
Resim 23. Çalışma grubu TB boyaması	65
Resim 24. Kontrol grubu TNF- α işaretlemesi	65
Resim 25. Çalışma grubu TNF- α işaretlemesi	66
Resim 26. Kontrol grubu VEGF işaretlemesi	67
Resim 27. Çalışma grubu VEGF işaretlemesi	67