



**T.C.**  
**SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**ENDOMETRİOZİS HASTALARININ**  
**PERİFERİK KAN HÜCRELERİNDE PD-1**  
**mRNA EKSPRESYONUNUN BELİRLENMESİ**

**Dr. Buğra OKŞAŞOĞLU**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**SIVAS**

**2019**





**T.C.**  
**SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**ENDOMETRİOZİS HASTALARININ**  
**PERİFERİK KAN HÜCRELERİNDE PD-1**  
**mRNA EKSPRESYONUNUN BELİRLENMESİ**

**Dr. Buğra OKŞAŞOĞLU**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**PROF. DR. ALİ YANIK**

**TEZ DANIŞMANI**

**SIVAS**

**2019**

## ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Üye: Prof. Dr. Ali YANIK

(Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.)

Üye: Prof. Dr. Meral ÇETİN

(Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.)

Üye: Doç. Dr. A. Zeki ÖZSOY

(Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD)

Bu tez, 08 /01 /2019 tarih ve 2019/1 sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

**Prof. Dr. İlhan ÇETİN**

**Tıp Fakültesi Dekanı**



Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010/ 1-2 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe girmiştir.

## TEŞEKKÜR

Asistanlık süreci ve tez çalışmam sırasında kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. Ali YANIK'a, asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve becerimin gelişmesinde destek ve emeklerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Ali Çetin, Prof. Dr. Meral Çetin, Prof. Dr. Ayşe Gonca Yenicesu, Dr. Öğr. Üyesi Savaş Karakuş'a sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım. Anabilim Dalımızda bulunduğu sürece bilgi ve birikimlerini esirgmeden paylaşan ve yeteneklerimin gelişmesinde yol göstericilerden olan sayın Doç. Dr. Çağlar YILDIZ'a teşekkür ederim.

Gerek doktorluğu ve gerekse de cerrahlığı ile doktor ve kadın doğumcu olmak için sonsuz istek duymama neden olan ve tüm hayatım boyunca bana destek ve yol gösterici olmuş, manevi babam, sayın Prof. Dr. Aytekin ALTINTAŞ'a sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Her aşamada destek, yardım ve emekleri ile tezimin oluşmasında katkılarını hiçbir zaman unutmayacağım sayın Dr. Öğr. Üyesi Ceylan HEPOKUR ve Dr. Öğr. Üyesi Sema MISIR'a teşekkürü bir borç bilirim.

Asistanlık sürecimin acı tatlı günlerini birlikte paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, kliniklerde, polikliniklerde ve ameliyathanede beraber çalıştığım hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Eğitimimin ve gelişimimin her aşamasında büyük emekleri olan ve benim bu seviyeye gelmemde emeklerini esirgemeyen anneme, merhum babama, kardeşime ve bana sonsuz destek olan aile bireylerime teşekkür ederim.

Bu zorlu ve yorucu süreçte her zaman yanımda olup sıkıntılara ortak olan ve emeklerini asla ödeyemeyeceğim biricik eşim, hayat arkadaşım Ayşe ALTUN OKŞAŞOĞLU'na tüm kalbimle teşekkür ederim.

Varlığı ile bana güç veren, beni motive eden ve en zor koşullarda bile bana dayanma azmi aşılayan canım kızım Neva OKŞAŞOĞLU'na canı gönülden teşekkür ederim.

Dr.Buğra OKŞAŞOĞLU

## ÖZET

**Endometriozis hastalarının periferik kan hücrelerinde PD-1 mRNA ekspresyonunun belirlenmesi, Buğra OKŞAŞOĞLU, tıpta uzmanlık tezi, Sivas 2019.**

Endometriyozisli hastalarda PD-1 ekspresyonunun belirlenmesi ve buna bağlı olarak ektopik endometriyum dokularının immün sistem kontrolünden kaçarak diğer dokularda yaşamlarını sürdürebilmesinin patofizyolojisine açıklık getirilmesi amaçlanmaktadır. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde ameliyat veya muayene olmuş ve endometriyozis ön tanısı ile alınan biyopsi materyalinde histopatolojik olarak veya radyolojik incelemeler sonucunda endometriyozis tanısı almış n=80 olgu hasta grubunu oluşturdu. Eşlik eden malignitesi veya kronik inflamatuvar hastalığı olmayan n=60 sağlıklı olgu, kontrol grubunu oluşturdu. Çalışma gruplarından venöz tam kan örnekleri alındı. Alınan serum ve plazma örneklerinden PD-1 ve PD-L1 düzeyleri ELISA yöntemi ile belirlenirken, PD-1 gen ekspresyon düzeyi RT-PCR ile belirlendi. PD-1 seviyesi hastada yaklaşık olarak  $350\pm150$  ng/L iken, kontrolde  $45\pm17$  ng/L olarak bulunmuştur. PD-L1 seviyesi hastada yaklaşık olarak  $760\pm108$  ng/L iken, kontrolde  $140\pm14$  ng/L olarak bulunmuştur. RT-PCR sonucuna göre PD-1 geninin kontrole göre ekspresyonu yaklaşık 10 kat artmıştır. Endometriyozis hastalarında tespit edilen artmış PD-1 düzeyi ve gen ekspresyonu, immünoterapinin endometriyozis tedavisinde de kullanılabileceğini göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Endometriyozis, PD-1, immünoterapi

## ABSTRACT

**Determination of PD-1 expression in peripheral blood cells in patients with endometriosis, Buğra OKŞAŞOĞLU, specialization in medicine thesis, Sivas 2019**

It is aimed to identify the PD-1 expression in patients with endometriosis and, accordingly, to explain the pathophysiology of the survival of ectopic endometriotic tissue in other tissues by escaping the immune system control. 80 cases that underwent surgery or were treated and were diagnosed with endometriosis according to the histopathological evaluation of the biopsy material, which was obtained due to a prediagnosis of endometriosis, or to radiologic assessments at the Gynecology and Obstetrics Clinic at the Cumhuriyet University Medical Faculty composed the patient group. 60 healthy cases that had no concomitant malignancy or chronic inflammatory diseases composed the control group. Venous whole blood samples were obtained from the study groups. While PD-1 and PD-L1 levels were determined from the serum and plasma samples by ELISA assay, PD-1 gene expression levels were determined using RT-PCR. The PD-1 level was found to be approximately  $350\pm 150$  ng/L and  $45\pm 17$  ng/L in endometriosis and control group, respectively. While the PD-L1 level was approximately  $760\pm 108$  ng/L in the patients, this level was  $140\pm 14$  ng/L in the controls. According to the RT-PCR results, the expression of the PD-1 gene 10 times higher compared to the controls. The identified increase of PD-1 levels and gene expression in endometriosis groups show that immunotherapy may be used in the treatment of endometriosis.

**Key Words:** Endometriosis, PD-1, immunotherapy.



## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
ÖZET .....	ii
ABSTRACT .....	iii
İÇİNDEKİLER .....	iv
KISALTMALAR .....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	viii
TABLolar DİZİNİ .....	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Endometriyozis Tanımı.....	3
2.2. Endometriyozis Epidemiyolojisi.....	3
2.3. Endometriyozis Patofizyoloji.....	3
2.3.1. Etiyoloji.....	3
2.3.1.a. Sampson Retrograd Akım Teorisi.....	3
2.3.1.b. Lenfatik ve Vasküler Yayılım.....	4
2.3.1.c. Çöломik Metaplazi.....	4
2.3.1.d. İndüksiyon Teorisi .....	4
2.3.2. Hormonal Etki.....	5
2.3.3. İmmün Sistem .....	5
2.3.3.a. PD-1/PD-L1 İmmün Kontrol Noktası .....	6
2.3.4. Endometriyozis Kanseri İlişkisi .....	10
a. Endometriyozis ve Over Kanseri .....	10
b. Endometriyozis ve Diğer Genital Kanserler .....	11
2.4. Endometriyozis Risk Faktörleri .....	12
2.4.1. Ailesel Yatkınlık .....	12
2.4.2. Genetik Mutasyonlar.....	12
2.4.3. Anatomik Bozukluklar.....	13
2.4.4. Çevresel Toksinler .....	13
2.5. Semptomlar .....	13
2.5.1. Ağrı .....	14
2.5.2. Dismenore .....	15
2.5.3. Disparoni.....	15
2.5.4. Dizüri .....	15
2.5.5. Kronik Pelvik Ağrı.....	15

2.5.6. İnfertilite .....	16
2.6. TANI.....	16
2.6.1. Fizik Muayene .....	16
2.6.2. Laboratuvar Testleri.....	18
2.6.2.a. Ca-125 .....	18
2.6.2.b. Diğer Serum Belirteçler .....	18
2.6.3. Görüntüleme Yöntemleri .....	18
2.6.4. Tanısal Laparoskopi.....	20
2.6.5. Histopatolojik Tanı .....	21
2.7. Endometriyozis Sınıflaması .....	22
2.8. Endometriyozis Tedavisi.....	26
2.8.1. Medikal Tedavi .....	26
a. Endometriyozise Bağlı Ağrıda Medikal Tedavi.....	26
1. Non-steroidal Anti- İnflamatuar İlaçlar (NSAİİ) .....	26
2. Kombine Oral Kontraseptifler (KOK) .....	27
3. Progestinler .....	27
4. Selektif Progesteron Reseptör Modülatörleri (SPRM) .....	28
5. Androjenler .....	28
6. Gonadotropin Serbestleştirici Hormon (GnRH) Agonistleri .....	29
7. Aromataz İnhibitörleri.....	30
b. Endometriyozise Bağlı İnfertilitenin Medikal Tedavisi.....	31
2.8.2. Cerrahi Tedavi .....	31
2.8.2.a. Endometriyozise Bağlı Ağrının Cerrahi Tedavisi .....	31
1. Lezyonun çıkarılması ve Adezyolizis .....	31
2. Endometriyoma'nın Çıkarılması .....	32
3. Presakral Nörektomi (PSN) .....	32
4. Histerektomi ve Bilateral Salpingooferektomi.....	33
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM .....</b>	<b>35</b>
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>42</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>46</b>
<b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....</b>	<b>52</b>
<b>7. KAYNAKÇA .....</b>	<b>53</b>
<b>8. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>71</b>
<b>EK-1 .....</b>	<b>72</b>

## KISALTMALAR

- AAGL: Amerikan Jinekolojik Laparoskopi Derneği  
AFS: Amerika Fertilité Derneği  
APC: Antijen sunan hücreler  
ASRM: Amerikan Reprodüktif Tıp Derneği  
BT: Bilgisayarlı tomografi  
COX: Siklooksijenaz izoenzim  
CTLA-4: Sitotoksik T lenfosit ilişkili protein 4  
CYP: Cytochrome P450  
DC: Dentritik Hücreler  
DMPA: Depo medroksiprogesteron asetat  
EFI: Endometriyozis fertilité İndeksi  
GALT: Galaktoz-1-fosfat uridil transferaz  
GnRH: Gonadotropin serbestleştirici hormon  
GST: Glutasyon S-transferaz  
HE4: Human Epididimal Antijen-4  
HRT: Hormon replasman tedavisi  
ICOS: İndüklenebilir T hücre ko-stimulatör sistemi  
IFN: İnterferon  
IL-2: İnterlökin-2  
IRF-1: İnterferon reglatuvar faktör-1  
IVF: İn vitro fertilizasyon  
KMY: Kemik mineral yoğunluğu  
KOK: Kombine Oral Kontraseptifler  
KPA: Kronik pelvik ağrı  
LH: Lüteinizan hormon  
LNG-RİA: Levonorgestrel salgılayan rahim içi araç sistemi  
MMP-1: Mitokondriyal matrix membran protein-1  
MPA: Medroksiprogesteron asetat  
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme  
NAT 2: N-acetyl transferase 2  
NETA: Noretindron asetat  
NK: Naturel Killer

NSAİİ: Non – steroidal Anti- İnfiamatuar İlaçlar  
PD-1: İnsan Programlanmış Hücre Ölümü Proteini 1  
PD-L1: İnsan Programlanmış Hücre Ölümü Proteini Ligand-1  
PD-L2: İnsan Programlanmış Hücre Ölümü Proteini Ligand-2  
PI3K: Fosfatidilinozitol 3-kinaz  
PP14: Serum plasental protein 14  
PSN: Presakral Nörektomi  
PTEN: Fosfataz ve tensin homologu  
RİA: Rahim içi araç  
ROMA: Risk of Ovarian Malignancy  
RT-PCR: Revers-Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu  
SHBG: Seks hormon bağlayıcı globulin  
SPRM: Selektif progesteron reseptör modülatörleri  
TCR: T Hücre Reseptörü  
TİL: Tümör İnfiltre Eden Lenfositler  
TNF: Tümör nekrosis faktör  
Treg: Reglatuvar T hücreleri  
TVUS: Transvajinal ultrason

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Eş uyarı yolakları .....	7
Şekil 2. TVUS ile Endometriyoma Görüntüsü .....	19
Şekil 3. MR’da T2 ve T1 kesitlerde endometriyoma görünümü.....	19
Şekil 4. Laparoscopi Esnasında Endometriyozis Görüntüleri.....	21
Şekil 5. Endometriyozis mikroskopik görünümü.....	21
Şekil 6. ASRM endometriyozis sınıflaması.....	24
Şekil 7. Endometriyozis fertilite skorlaması.....	25
Şekil 8. PD-L1 standart eğri grafiği.....	37
Şekil 9. PD-1 standart eğri grafiği.....	38
Şekil 10. Hasta ve kontrol grubu PD-L1 ortalama değerleri.....	43
Şekil 11. Hasta ve kontrol grubu PD-1 ortalama değerleri.....	44
Şekil 12. PD-1 gen ekspresyonuna ait kantitatif RT-PCR Kat değişimi....	46

## TABLULAR DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Endometriyozis Semptomları.....	<b>14</b>
<b>Tablo 2.</b> Endometriyozis Ayırıcı Tanı.....	<b>17</b>
<b>Tablo 3.</b> Endometriyoziste Klinik Bulgular.....	<b>17</b>
<b>Tablo 4.</b> Kullanılan cihaz, alet ve malzemeler.....	<b>35</b>
<b>Tablo 5.</b> Çalışmada kullanılan kimyasal maddelerin özellikleri ve üretici firmalar.....	<b>36</b>
<b>Tablo 6.</b> HyperScript (GeneAll Cat no: 601-710) kit içeriği.....	<b>40</b>
<b>Tablo 7.</b> PD-1 ve GAPDH geninin sekans dizilimi.....	<b>41</b>
<b>Tablo 8.</b> PCR bileşenleri.....	<b>41</b>
<b>Tablo 9.</b> PCR koşulları.....	<b>42</b>

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Endometriyozis, östrojen bağımlı bir inflamatuvar hastalıktır. Endometriyal stroma ve bezlerin uterus dışında büyümesi olarak tanımlanır. Genellikle genetik, çevresel, immünolojik, anjiyojenik ve endokrin süreçleri içermektedir. Endometriyozis hastalığı üreme çağındaki kadınların yaklaşık %10'unu etkilerken, infertil ya da kronik pelvik ağrılı kadınlarda tespit edilme sıklığı % 50'lere kadar ulaşabilmektedir.

Endometriyozis gelişimi ile alakalı çeşitli kuramlar geliştirilmiştir. Bu kuramlar arasında ilk kullanılan ve en çok kabul göreni 1927 yılında John Sampson tarafından ortaya konulan 'Retrograd Akım Teorisi'dir. Retrograd menstürasyon insidansının endometriyozisi olan ve olmayan kadınlar arasında benzer olduğunu belirleyen çalışmalar da açıklanmıştır. Bu çalışmaların sonucu olarak endometriyozis hastalığının patogenezinin multifaktöryel olabileceği fikri oluşmuştur. Endometriyozis etyolojisini açıklamada Lenfatik ve Vasküler Yayılım, Çöломik Metaplazi, İndüksiyon Teorisi, Hormonal Etki, İmmün Sistem etkisi gibi teoriler ortaya çıkmış olmasına rağmen Retrograd Akım Teorisi halen en çok kabul gören teoridir. Ancak Sampson kuramı implantasyondan sorumlu hücrel ve moleküler mekanizmaları açıklayamamaktadır. Hastalığın gelişiminde çevresel, immünolojik, endokrin ve genetik gibi multifaktöryel patolojiler rol oynamaktadır.

Endometriyozis histolojik olarak benign bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte gelişim, diğer dokulara infiltrasyon ve bağlanma özellikleri bakımından da maligniteye benzemektedir. Programlı hücre ölümü (apoptozis), endometriyumun döngüsel değişikliklerinde temel rol oynamaktadır. Kanser biyolojisinde olduğu gibi, endometriyum dokusunda apoptozise olan duyarlılığın azalmasının, endometriyozis etyopatogenezinde rol aldığı düşüncesi kabul görmektedir.

Ektopik endometriyum hücreleri çeşitli mekanizmalarla apoptozise direnç göstererek yaşamlarını ve proliferasyonlarını devam ettirmektedirler. Bu yönden bakıldığında tümör biyolojisi ile endometriyozis biyolojisi birçok noktada örtüşmektedir. Buna bağlı olarak apoptozis temelli kanser araştırmaları endometriyozis etyopatogenezinin anlaşılmasında önemli ölçüde yol gösterici olacaktır. B7/CD28 ailesinin bir üyesi olan insan programlanmış hücre ölümü

proteini 1 (PD-1) inhibitör sinyaller oluşturan koreseptörlerden biridir. Programlı hücre ölüm yolağında aktive T hücrelerin yüzeyinde bulunan PD-1 ile onun ligandı olarak insan programlanmış hücre ölümü proteini ligand 1 (PD-L1(B7-H1)) ve insan programlanmış hücre ölümü proteini ligand 2 (PD-L2(B7-DC)) etkileşerek T hücreler anejik hale getirilir. Aktive T hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilen PD-1'in, PD-L1 ligandına bağlanması inhibitör bir sinyal oluşturur ve sitokin salınımını azaltır. PD-1/PD-L1 etkileşimleri sonucu tümör bağışıklık kontrolünden kaçar.

Otoimmün hastalıktaki ve kanser biyolojisindeki önemli rolü açısından PD-1/PD-L1 yolağının blokajı veya aktivasyonu yeni bir terapötik umut haline gelmiştir. Birçok kanser türünde tedavide anti PD-1 ajanlar kullanılmaktadır. Bu çalışma endometriyozis hastalarında da PD-1 ekspresyonunun yüksek olabileceği ve buna bağlı olarak da ektopik endometriyum yapılarının immün sistem kontrolünden kaçarak diğer dokularda yaşamlarını sürdürebilecekleri düşüncesiyle endometriyozisli hastalarda PD-1 ekspresyonlarının belirlenmesini amaçlamaktadır.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Endometriyozis Tanımı**

Östrojen bağımlı bir inflamatuvar hastalık olan endometriyozis, endometriyal stroma ve bezlerin uterus dışında büyümesi olarak tanımlanır (1). Endometriyozis ilk kez 19. yüzyılda Karl VonRokitansky tarafından myometrium içerisinde ektopik endometriyum dokusunun gözlenmesi ile keşfedilmiştir (2).

Endometriyozis hastalığının etyolojik kökenleri tam olarak ortaya konulamamış olsa da üreme çağındaki her etnik ve sosyal gruptan kadını etkilemektedir. Endometriyozis kaynaklı semptomlar hastaların fiziksel/mental aktivitelerini ve sosyal hayatlarını son derece kısıtlamaktadır. Louis Brotherson MD, tarafından 1776'da belirtildiği üzere "Hastalığın en kötü aşamalarında, bu hastalık, kadının iyilik halini tamamen olumsuz etkiler, tüm maneviyatı yıkılır ve ileride daha kötü acılar çekme korkusu ile yaşar...". Ve bu söz 242 sene sonra günümüzde pek çok endometriyozisli kadının yüz yüze kaldığı durumu tam olarak ifade etmektedir (3).

### **2.2. Endometriyozis Epidemiyolojisi**

Endometriyozisin üreme çağındaki kadınların % 6-10' unu etkilediği ve bu oranın infertil ve/veya kronik pelvik ağrı grubunda %30-50 ye kadar yükselebileceği tespit edilmiştir (4, 5). Endometriyozis hastalığı bulunan üreme çağındaki kadınların birçoğunun asemptomatik olması ve endometriyozisin kesin tanısının laparoskopi/laparotomi gibi yöntemler sonucu ortaya koyulması endometriyozisde gerçek prevalansı belirlemeyi zorlaştırmaktadır. Çalışmalarda üreme çağında farklı sebeplerle ameliyat olan ve patolojik olarak endometriyozis tanısı konan hastaların oranı 1000 kadında 1,6 olarak saptanmıştır (6).

### **2.3. Endometriyozis Patofizyoloji**

#### **2.3.1. Etiyoloji**

Endometriyozisin kesin etyolojik nedenleri bilinmese de etyolojide rol oynadığı düşünülen ve destekleyici kanıtları bulunan birkaç teori ortaya atılmıştır.

#### **2.3.1.a. Sampson Retrograd Akım Teorisi**

Bu teori ilk kez 1927 yılında John Sampson tarafından yapılan "Peritoneal Endometriosis Due to Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue Into the Peritoneal Cavity" adlı çalışmada kullanılmıştır. Bu teori halen hastalığın etiyojisine yönelik ilk kullanılan ve en çok kabul görenidir (7). Bu teoriye göre

tubadan batın boşluğuna geçen endometriyal doku parçaları peritoneal mezotelyuma yapışıp

invaze eder, canlılıklarını sürdürür ve anjiyogenez ile büyümelerini sağlayan kan damarlarını geliştirir (8).

Endometriyozisin sıklıkla pelvik bölgede gözlenmesi, endometriyozis sıklığının serviksi transpoze edilen maymunlarda ve genital traktüs tıkanıklığı olan kadınlarda artması gibi durumlar bu hipotezi oldukça desteklemektedir (9-11).

Ancak literatürde retrograd menstürasyon insidansının, endometriyozisi olan ve olmayan kadınlar arasında benzer olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur. Bu durum endometriyozis hastalığının patogenezinin multifaktöryel olabileceğini düşündürmektedir.

#### **2.3.1.b. Lenfatik ve Vasküler Yayılım**

Akciğer gibi uzak ekstrapelvik organlarda endometriyozisin gözlenmesi etiyolojide lenfo-vasküler yayılımın da etkili olabileceğini düşündürmüştür (12). Perine, kasık, abdominal insizyonlarda görülen yayılım bu teoriyi desteklemektedir.

Pelvik endometriyozis hastalarında yapılan otopsi serilerinde pelvik lenf nodlarında %29 oranında insidental endometriyozise rastlanıldığı belirtilmiştir. Ayrıca izole retroperitoneal lezyon saptanan hastalarda retroperitoneal bölgenin lenfatik açıdan zengin oluşu, yayılımın lenfatik yolla olduğunu düşündürmektedir (13).

#### **2.3.1.c. ölomik Metaplazi**

ölomik Metaplazi teorisi pariyetal peritonun pluripotent bir doku olduğunu ve histolojik olarak normal endometriyumdan ayırt edilemeyecek şekilde metaplastik değişime uğradığını öne sürer.

Östrojen tedavisi alan erkeklerde görülebildiği gibi premenarş ve postmenopozal kadınlarda da endometriyozis gözlenebilmektedir. Bu durum endometriyozisin menstruasyondan bağımsız şekilde ortaya çıkabilen bir hastalık olduğu sonucunu doğurmuştur. Sonuç olarak da Sampson Retrograd Akım Teorisinden farklı olarak endometriyozise sebep olabilecek yeni bir teori gerekmiştir (14).

Ancak, ölomik epitelden köken alan diğer dokularda endometriyozis gelişmemesi bu teoriyi de zayıflatmaktadır.

#### **2.3.1.d. İndüksiyon Teorisi**

İndüksiyon teorisine göre; bazı hormonal veya biyolojik faktörler, andiferansiye peritoneal hücrelerin endometriyum dokusuna farklılaşmasına neden olmaktadır (15).

Bu faktör ya da hormonlar ekzojen olabileceği gibi doğrudan endometriyumdan da salınabilir (16).

### **2.3.2. Hormonal Etki**

Östrojen, endometriyozis gelişiminde rol oynadığı kesin olarak belirtilmiş olan tek hormondur (17). Kadınlarda esas östrojen kaynağı overlerdir. Ancak over dışında da periferik dokuda androjenlerin aromataz enzimi etkisi ile östrojene dönüşümü mevcuttur. Endometriyotik odaklarda da aromataz etkisi ile artmış östrojen üretimi gözlenmektedir (18). Periferik dokularda ve ektopik endometriyal dokularda androstenediondan üretilen östronun bu dokulardan üretilen 17- $\beta$  hidroksisteroid dehidrogenaz tip-1 enzimi ile daha güçlü bir östrojen olan östradiole dönüştüğü belirtilmektedir. Ancak östradiolü östrona çeviren 17- $\beta$  hidroksisteroid dehidrogenaz tip-2 enzimi endometriyum dışı endometriyal dokularda üretilemediğinden östrojenin inaktivasyonu da mümkün olmamaktadır (19,20). Ayrıca artan östrojen endometriyum üzerinde prostoglandin E2 reseptörlerini uyarır. Bu reseptörler aromataz aktivitesini güçlü bir şekilde uyarmakta ve pozitif bir geribesleme mekanizması oluşmaktadır. Bu da hastalığın gelişiminin hızlandırılmasına katkı sağlamaktadır (17).

Endometriyozisli kadınların endometriyumları ve ektopik endometriyal dokularında progesterona karşı azalmış bir hassasiyet belirlenmiştir (21).

### **2.3.3. İmmün Sistem**

Retrograd akım çoğu kadında gözlenmesine rağmen endometriyozisin bu kadınların çok azında ortaya çıkması dikkat çekmektedir. Bu duruma endometriyozis hastalığı gelişen kadınlardaki azalmış immünitinin sebep olduğu düşünülmektedir (22). Retrograd akım sonrası peritonda biriken endometriyal dokular immün hücreler tarafından (makrofajlar ve natürel killer (NK) gibi) fagosite edilmektedir. Fakat endometriyozisli kadınlarda NK hücrelerinin normal değerlerde olmasına rağmen, bu hücrelerin fonksiyon olarak zayıf olduğu ve buna bağlı olarak endometriyozis gelişiminin olabileceği öne sürülmüştür (23,24). Ayrıca, endometriyozisli kadınlarda T lenfositlerinin de dahil olduğu hücrel immünite bozuktur. Örneğin, sağlıklı bir kadın ile endometriyozisli bir kadın karşılaştırıldığında, toplam lenfosit sayısı veya helper/supresör alt grup oranları, periferik kanda farklı olmamasına karşın periton sıvısında lenfosit sayısı artmıştır (25). Endometriyozisli kadınlarda T lenfositlerin otolog endometriyuma karşı sitotoksik etkinliği de bozulmuştur (26).

Programlı hücre ölümü (apoptozis), endometriyumun döngüsel değişikliklerinde temel rol oynamaktadır. Kanser biyolojisinde olduğu gibi, endometriyum dokusunda apoptozise olan duyarlılığın azalmasının endometriyozis etiopatogenezinde görev aldığı düşüncesi öngörülmektedir (27). Ektopik endometriyum hücreleri çeşitli mekanizmalarla apoptozise direnç göstererek canlılık ve proliferasyonlarını devam ettirebilmektedirler. Bu durum endometriyozis hastalığı ile tümör biyolojisi arasındaki benzerliği ortaya koymaktadır. Kanser araştırmaları endometriyozis etiopatogenezinin anlaşılmasında önemli ölçüde yol gösterici olacaktır.

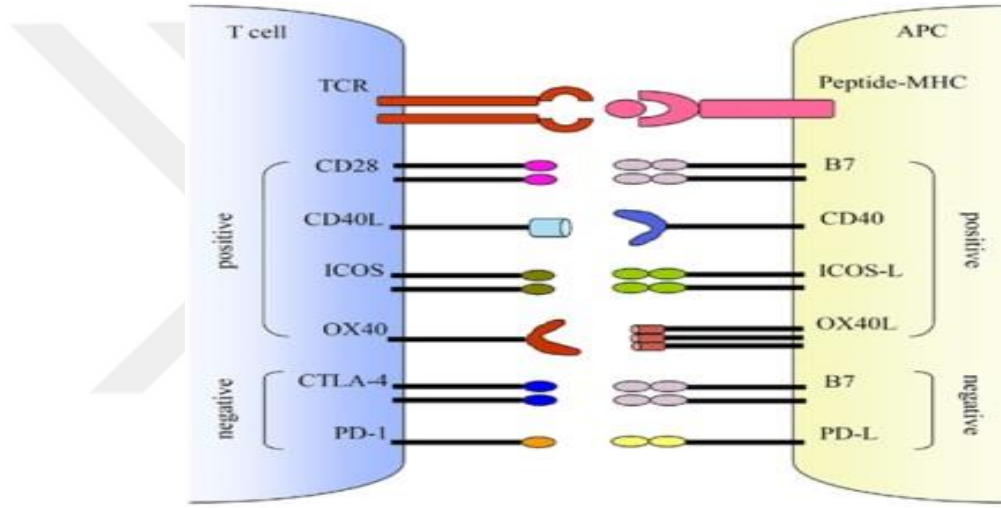
Kevin Lafferty tarafından saf T hücrelerinin bir aktivasyon modeli olarak T hücresi aktivasyonunun çift sinyal modeli önerilmiştir (28). Bu modelde T hücrelerin tam aktive olabilmesi için iki sinyal gereklidir. İmmün yanıtı spesifitesini veren birinci sinyal antijenik peptid-MHC kompleksi ile T hücresi reseptörü (TCR) arasındaki etkileşimden doğarken, ikincisi ise antijenden bağımsız kostimülatuar sinyal T hücre klonal ekspansiyonu, sitokin salınımı ve efektör fonksiyonu için antijen sunan hücreler (APC'ler) tarafından T hücrelere taşınır. İkinci sinyalin yokluğunda antijene spesifik lenfositler etkili yanıt veremezler ve fonksiyonel olarak inaktive veya anerjik olup, antijenin sonraki aktivasyonuna direnç geliştirirler.

Ctla4<sup>-/-</sup> (Sitotoksik T-lenfosit ilişkili antijen 4) farelerde ölümcül lenfoproliferatif fenotip izlenmesi'ün (CTLA-4, nam-1 diğer CD152) kritik inhibitör fonksiyonunu doğrular niteliktedir (29,30). Bu fonksiyon T hücre yolaklarının negatif olduğu gibi pozitif ikinci sinyal de sağlayabildiğini göstermiştir ve negatif ikinci sinyallerin T-hücre toleransını regüle edebildiğinin ilk işaretini oluşturmuştur. Ek kostimülatuar yolakların antijenle karşılaşmış efektör T hücrelerine pozitif ve negatif ikinci sinyalleri sağlayabildiği B7/CD28 ailesinin daha fazla üyelerinin bulunması ile ortaya konulmuştur.

### **2.3.3.a. PD-1/PD-L1 İmmün Kontrol Noktası**

T hücre aktivasyonu ve büyümesi için gerekli eş uyarılar, CD28 ailesi ve tümör nekrosis faktör (TNF) ailesi üyelerine ait olan moleküller tarafından sağlanır. CD28 ailesine ait 4 adet eş uyarıcı molekül tanımlanmıştır. Bunlar CD28, indüklenebilir T hücre ko-stimulatör sistemi (ICOS), sitotoksik T lenfosit ilişkili protein 4 (CTLA-4, CD152) ve PD-1 molekülleridir. CD28 ve ICOS, T hücre aktivasyonunda pozitif etki sergilerken, CTLA-4 ve PD-1 molekülleri negatif etki göstermektedir (31) (Şekil 1). İnhibitör etkili eş uyarıcılar, T lenfosit yanıtlarının negatif regülasyonunda rol

oyunlar (32). İnsanda CD28 moleküllerini, CD4+ T lenfositlerin hemen tamamının, CD8+ T lenfositlerin ise yaklaşık %50'sinin eksprese ettikleri tespit edilmiştir (33). Koreseptörler, başlıca B7/CD28 ailesi ve TNF/TNF reseptör ailesi olmak üzere iki grupta toplanmaktadır. B7/CD28 ailesi üyeleri genellikle efektör T hücre yanıtını baskılayan sinyaller oluştururken, TNF/TNF reseptör ailesi genellikle T hücre aktivasyonu ve proliferasyonunu uyaran sinyaller oluştururlar. B7/CD28 ailesinin bir üyesi olan PD-1 de inhibitör sinyaller oluşturan koreseptörlerden biridir (34). PD-1, Tasuku Honjo ve ark. tarafından 1992 yılında keşfedilmiştir (35). PD-1, aktive T hücrelerin yüzeyinde bulunur ve PD-L1(B7-H1) ve PD-L2 (B7-DC) ligandları etkileşerek T hücreler anerjik hale getirilir (36).



**Şekil -1.** Eş uyarı yolları (www.frontiersin.org)

PD-1 eksik farelerde birçok otoimmün hastalığın meydana geliyor olması da, PD-1'in negatif immünmodülatör olduğu yolundaki varsayımları güçlendirmektedir (37,38).

PD-1, 288 aminoasitlik (aa) tip I transmembran proteindir ve 2. kromozom üzerindeki Pcdcl1 geni tarafından kodlanır (34). PD-1 molekülünde MYPPY motifleri bulunmamaktadır. Dinlenme halindeki T hücrelerden eksprese edilmez, aktive olmuş T lenfositler üzerinde eksprese edilir. Ayrıca PD-1'in B lenfositlerde de eksprese edildiği belirtilmiştir. Bu özelliği ile de immünregülasyonda CTLA-4'den daha geniş spektruma sahip olabileceğini düşündürmektedir (39). PD-1, CTLA-4 ile %23'lük ortak aminoasit dizilimine sahiptir (40). Aktif insan T hücrelerinden PD-1'in ek varyantları klonlanmıştır (41). Bu transkriptlerde egzon 2, egzon 3, egzon 2 ve 3, veya egzon 2, 3 ve 4 eksiktir. PD-1, PD-L1(B7-H1) ve PD-L2 (B7-DC) olmak

üzere iki liganda sahiptir. Bu ligandlar dendritik hücre ve monositler gibi antijen sunucu hücrelerde eksprese edilirler (42). PD-L1, 290 aa tip I transmembran proteindir ve 9. kromozom üzerindeki Cd274 geni tarafından kodlanır.

PD-L2, Pdcd1Ig2 tarafından kodlanır ve bu gen Cd274'e komşudur (34). PD-L1 ekspresyonunun, lenfoid olmayan hücrelerde, örneğin kalpteki endotelial hücrelerde, pankreastaki beta hücrelerinde, enflamasyonlu beyin ve kas hücrelerindeki glial hücrelerde tespit edildiği belirtilmiştir. Bu nedenle PD-1/PD-L yolağının hem lenfoid hem de lenfoid olmayan organlarda immün yanıtı düzenleyebildiği varsayımına ulaşılmıştır (42). Plasental trofoblastlarda yaygın PD-L1 pozitifliği belirlenmiş ve PD-L1'in fetal yapıya karşı immün yanıt oluşumunu da engellediği öngörülmüştür (43,44).

PD-1'in fizyolojik rolü T hücre homeostazını sağlamak ve T hücre aktivasyonu ve proliferasyonu arasındaki dengeyi sağlamaktır. Aktive T hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilen PD-1'in, PD-L1 ligandına bağlanması inhibitör bir sinyal oluşturur ve sitokin oluşumunu azaltır. PD-1/PD-L1 etkileşimleri sonucu tümör bağışıklık sistemi kontrolünden kaçır (45). PD-1, doğrudan CD28 veya dolaylı olarak İnterlökin-2 (IL-2) ile pozitif olarak regüle olan erken aktivasyon olaylarını inhibe eder. Bu durum PD-1'in hücre diferansiyasyonu ve sağ kalımdaki etkilerini oluşturmasını sağlar (46). CD28 ve IL-2'nin; apoptozis, hücre döngüsü ve sitokin genleri üzerindeki etkileri hücre büyümesi ve sağ kalımı destekler. IL-2'nin çekilmesi ile hücre ölümü meydana gelir. Bu süreçte de PD-1'in rolü olduğu tespit edilmiştir. PD-1/PD-L1 bağlanmasının hücre sağ kalım faktörü olan Bcl-xL'nin indüksiyonunu inhibe ettiğine dair çalışmalar mevcuttur (47). PD-1 p27kip1 ve p15INK4B gibi siklin bağımlı kinaz inhibitörleri olan molekülleri inhibe ederek T hücrelerinin G1 fazından S fazına geçişi engeller (48). PD-1, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  ve IL-2 gibi sitokinlerin üretimi üzerinde, hücre proliferasyonuna kıyasla, daha büyük bir etkiye sahiptir (49). Tirozin PD-1 inhibisyonunda kilit bir rol oynamaktadır (47-50).

PD-1 ile PD-L1 bağlanması CD8+ sitotoksik T hücrelerin efektör etkilerini sınırladığı gibi, TİL(Tümör İnfiltrate Eden Lenfositler)'lerde apoptozise yol açar. Diğer inhibitör yollarla beraber yüksek seviyede PD-1 üretimi TİL işlevlerini sınırlandırır ve tümör etrafında sayılarının azalmasına, böylece de tümörün bağışık yanıtta kurtulmasına olanak sağlar (48). Hem tip I hem tip II interferonlar (IFN) PD-L1'i upregüle etmektedir (51,52). İnsan PD-L1 promoterin analizleri yapılmıştır.

Sonuç olarak hem temel hem indüklenebilir PD-L1 ekspresyonunun, iki adet IFN regulatuar faktör-1 (IRF-1) bağlayıcı alanları tarafından düzenlendiği belirlenmiştir (53).

IRF-1 bağlayıcı alanlar ratlarda tespit edilmiş, ancak doğrudan analizlerle önemi test edilememiştir. PD-L1 ekspresyonu için hangi sinyal yollarının gerekli olduğu farmakolojik inhibitörleri kullanarak incelenmiş ve MyD88, TRAF6 ve MEK'in inhibe olması durumunda PD-L1 ekspresyonunun azaldığı belirtilmiştir (54). JAK2 ise PD-L1 indüksiyonunda rol alır (53,54).

Fosfataz ve tensin homoloğu (PTEN), fosfatidilinozitol 3-kinaz (PI3K) ve Akt sinyalini modifiye eden sellüler bir fosfataz olup, inhibisyonu veya kaybı kanserlerde post-transkripsiyonel PD-L1 ekspresyonunda artışa neden olur (55).

PD-L1 ekspresyonuna göre, PD-L2 ekspresyonu daha çok kısıtlanmıştır. PD-L2 dendritik hücrelerde (DC'ler), makrofajlarda ve kemik iliğinden türeyen mast hücrelerinde eksprese edilir. PD-L2, konvansiyonel B2 ve B hücrelerinde eksprese edilmezken, dinlenme halindeki peritoneal B1 hücrelerinin %50-70'inde eksprese edilir (56). PD-1 ve PD-L1 pek çok şekilde hem santral hem periferik toleransı regüle eden inhibitör sinyalleri sağlar. PD-1 santral tolerans indüksiyonunda olgunlaşan timositlerde eksprese edilir. Timik kortekste ve timositlerin kendisinde PD-L1 eksprese edilirken, PD-L2 ekspresyonu timik medullada sınırlıdır (57,58).

Yapılan çalışmalar antijene spesifik T hücrelerinde PD-1 kaybının antijen taşıyan dinlenme halindeki DC'lere CD8 T hücre yanıtlarını arttırdığını, immatür DC'lerin ise T hücreleri tolere ettiğini ileri sürmektedir (59). PD-1/PD-L1 etkileşiminin sadece reaktif T hücrelerin ilk aktivasyon ve ekspansiyon fazında değil, aynı zamanda reaktif T hücrenin antijenle yeniden karşılaşma sonrası efektör fonksiyonunu da etkilediğini ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur (57). PD-1/PD-L1 etkileşimlerinin T hücre anerjisinin idamesinde emsalsiz bir fonksiyonunun olduğu düşünülmektedir. PD-L1'in dokularda adacık hücreleri dahil olmak üzere kemik iliğinden türeyen hücrelerde T hücre efektör fonksiyonunu inhibe ettiği kemik iliği kimera deneyleri ile gösterilmiştir (60-62).

Ayrıca bu çalışmalarda patojenik T hücrelerin periferde antijenle tekrardan karşılaşma sonrası meydana gelen immün aracılı doku hasarını sınırlamada PD-1/PD-L1 yolağının önemli bir role sahip olduğu ileri sürülmektedir. Periferik toleransın diğer önemli mekanizması, aktive T hücrelerin proliferasyonunu ve sitokin

üretimini baskılayabilen reglatuvar T hücrelerini(Treg) içerir. Hem PD-1 hem PD-L1 Treg 'lerden fazla oranda eksprese edilir ve bu durum Treg fonksiyonunda bir rol oynayabilir (63). Ancak PD-L1'in Treg popülasyonlarını indüklemeye kullandığı mekanizma henüz anlaşılammıştır (64). Otoimmün hastalıklardaki ve kanser biyolojisindeki kilit rolü açısından PD-1/PD-L1 yolağının blokajı yeni, terapötik bir umut haline gelmiştir. PD-L'nin ekspresyonunu arttıran ve PD-1'i uyaran tedaviler otoimmün hastalıkların ve PD-1/PD-L1 yolağının blokajı ise birçok kanser türünün tedavisinde kullanım şansı bulacaktır.

### **2.3.4. Endometriyozis Kanser İlişkisi**

#### **a. Endometriyozis ve Over Kanseri**

Tüm neoplazmlar içerisinde endometriyozisin en fazla over kanseri ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Erken menarş, kısa menstruel siklus süresi ve düşük parite gibi birçok risk faktörü over kanseri ve endometriyozis için ortaktır. 1925 yılında Sampson tarafından over kanseri ve endometriyozis arasındaki ilişki ilk olarak tanımlanmış ve over kanserli hastalarda endometriyozisin sık olarak eşlik ettiğini tespit eden vaka serileri yayınlanmıştır (65,66).

Endometriyozis ile invaziv epitelyal over kanserleri arasında bağlantı bulunduğunu epidemiyolojik çalışma sonuçları da teyit etmektedir. Endometriyozis ile endometrioid ve clear cell histolojik tip over kanserlerinin birlikteliğinin daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Yapılan bir vaka kontrol çalışmasında hastaların endometriyozis öyküsü ile overyen malignite arasındaki ilişki araştırılmış ve invaziv overyen kanser için artmış risk sonucuna ulaşılmıştır. Yine bu çalışmada endometrioid tip ve düşük gradeli seröz over tümörlerinde 2 kat, clear cell tip için ise 3 kat artmış risk tespit edilmiş ancak müsinöz, yüksek gradeli seröz veya borderline tümörler için herhangi bir risk artışı belirlenmemiştir (67).

Endometriyozis ile over kanseri arasındaki bağlantı iki mekanizma ile açıklanmaktadır:

1-Endometriyozis hücrelerinin transformasyonu,

2-Genetik yatkınlık, immün disregülasyon ve çevresel faktörler gibi endometriyozis ve overyen kanser için ortak risk faktörleri bulunması (68).

Kim ve ark. tarafından yayınlanan metaanalizde de endometriyozis ve over kanseri arasında yakın bir ilişki bulunmuş ve diğer çalışmalardan farklı olarak da



endometriyozisle ilişkili ovaryan malignitelerde sağkalımın daha iyi olduğu, erken evre, düşük gradeli over kanserlerinde ise sağkalım farkının bulunmadığı tespit edilmiştir (69).

Yapılan çalışmalar endometriyozis tanısı olan hastaların tanı konulduğundaki yaş ve endometriyomanın boyutu ile over kanseri riskinin arttığını göstermiştir. 50 yaş üzeri kadınlarda, 40-49 yaş arası kadınlara nazaran over kanseri riskinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (70).

Kawaguchi ve ark. endometriyozis zemininde gelişen over kanseri olgularında 45 yaş altında latent intervali ortalama 8,4 yıl olarak, 45 yaş üzerinde ise ortalama 1 yıl gibi çok daha kısa bir süre olduğunu belirtmişlerdir (71).

Kobayashi H. tarafından yapılan bir araştırmada endometriyozisli hastalarda over kanseri gelişiminde postmenopozal durum ve kitlenin 9 cm üzerinde olmasının bağımsız risk faktörü olduğu tespit edilmiştir. Over kanseri riskinin 9 cm ve üzeri kitlelerde 5,5 kat artmış olduğu belirtilmiştir (72).

Endometriyozis ve over kanseri arasında ilişki varmış gibi görünmesine rağmen endometriyozis premalign bir lezyon olarak değerlendirilmemektedir. Endometriyozis düşük insidanslı bir hastalık olduğu gibi etkili bir tarama yöntemi de bulunmamaktadır. Dolayısı ile endometriyozis tanısı alan hastaların over kanseri açısından taranmaması önerilmektedir (73).

Endometriyozis kökenli over kanserlerinin saptanmasında marker olarak Ca 125 seviyeleri ovaryen malignite ve endometriyozis ayırımında güvenli değildir. Human Epididimal Antijen-4 (HE4)' ün kullanımının benign – malign ayırımında daha güvenilir olduğu belirtilmektedir (74).

### **b. Endometriyozis ve Diğer Genital Kanserler**

Yapılan çalışmalar sonucunda endometriyozis ve endometriyum kanseri arasında herhangi bir ilişkinin olduğuna dair bulguya rastlanılmamıştır (75-78).

Literatür kontrol edildiğinde, bir çalışmada endometriyozisli hastalarda endometriyum kanseri için minimal bir risk artışı tespit edilmiş, bir çalışmada ise endometriyum kanseri riskinin 4 kat artmış olduğu bildirilmiştir (79,80). Ancak bu çalışmalar endometriyozis ile endometriyum kanseri arasındaki bağlantıyı kanıtlamak için yetersiz kalmaktadır.

Serviks kanseri ile endometriyozis arasında da ilişki tespit edilmemiştir. Endometriyozisi olan hastaların jinekolojik kontrollerinin daha sık yapıldığı ve bu

kontrollerde de serviks kanseri taramalarının daha düzgün yapılabildiği görülmektedir. Buna bağlı olarak da endometriyozis hastalarında, genel popülasyona kıyasla serviks kanseri riskinin daha az olduğu tespit edilmiştir (75).

#### **2.4. Endometriyozis Risk Faktörleri**

Fazla östrojen maruziyeti endometriyozis gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Erken menarş ve geç menopoz gibi durumlarda fazla miktarda ve uzun süreli östrojen maruziyeti meydana gelmektedir. Ayrıca nulliparite, genital trakt obstrüksiyonu, intrauterin hayatta dietilstilbestrol maruziyeti, menoraji, 1.72 metreden fazla boy uzunluğu, düşük vücut kitle indeksi, trans-unsature yağ tüketimi gibi durumlar endometriyozis gelişimine zemin hazırlamaktadır (81-86).

Geç menarş, multiparite, uzun süreli emzirme dönemleri ve uzun zincirli omega-3 yağ asidi kullanımı gibi durumlar da doğal olarak endometriyozis gelişimine karşı koruyucu etki göstermektedir (81,86,87).

##### **2.4.1. Ailesel Yatkınlık**

Endometriyozis için açık bir Mendelyan genetik kalıtım paterni tanımlanmasa da, birinci derece akrabalarda artmış sıklık, endometriyoziste poligenik / multifaktöryel kalıtım paternini düşündürmektedir.

Endometriyozisli kadınlarda yapılan genetik çalışmada Simpson ve arkadaşları, endometriyozisli kadınların kız kardeşlerinde %5.9 ve annelerinde % 8.1 oranında endometriyozis saptamışlardır. Buna karşılık, kocalarının birinci derece kadın akrabalarında bu oranı %1 olarak bulmuşlardır (88).

Daha sonraki araştırmalar, endometriyozis hastalığı tespit edilmiş birinci derece akrabası olmayan kadınlarda ileri evre endometriyozis tespit edilme oranını %24 olarak, birinci derece akrabasında endometriyozis tanısı mevcut olan endometriyozisli kadınlarda ise %61 olarak bildirmişlerdir (89).

##### **2.4.2. Genetik Mutasyonlar**

Endometriyozis için ailesel yatkınlık olasılığı yıllardır kabul edilmektedir. Eğer bir kadının endometriyozisi varsa birinci derece akrabasında endometriyozis gelişme olasılığı % 7 olarak belirlenmiştir (88).

1000 endometriyozisli kadın üzerinde yapılan genetik analizde kardeşler arasında 10q26 gen lokusunda bağlantı saptanmış ve yapılan çalışmalarda endometriyozisli kadınlarda PTEN mutasyonu saptanmıştır (90).

Yapılan mitokondriyal mutasyon çalışmalarında, mitokondriyal matrix membran protein-1(MMP-1) mutasyonlarının endometriyozisli kadınlarda anlamlı derecede fazla olduğu gözlenmiştir. Bu durum endometriyozis etyolojisinde mitokondriyal bozuklukların rol oynayabileceğini göstermektedir (91).

Epidemiyolojik araştırmalar HLA-B7 alleli ile endometriyozis patogenezi arasında ilişki olabileceğini düşündürmektedir. HLA-B7 ekspresyonu, NK hücre ve T lenfosit aracılıklı sitotoksik aktivitenin inhibisyonuyla bağlantılı bulunmuştur. Bu durum da ektopik endometriyal hücrelerin büyümelerinin genetik kontrol altında olabileceğine işaret etmektedir (92).

Günümüzde endometriyozis ile ilişkili bazı aday genler belirlenmiştir. Galaktoz-1-fosfat uridil transferaz (GALT), glutatyon S-transferaz (GST) M1, T1, N-acetyl transferase 2 (NAT 2) ve cytochrome P450 (CYP) 1A1 MspI (detoksifikasyon genleri olarak bilinen genler) bu genlere örnek olarak verilebilir. Bu genlere ait polimorfizm ve mutasyonların endometriyozise yol açabileceği düşünölmektedir (93-95).

#### **2.4.3. Anatomik Bozukluklar**

Alt genital traktusta oluşabilecek obstrüksiyonlarda, retrograd akımın artmasına bağlı olarak, endometriyozis sıklığında artış olduğu gözlenmiştir (96). Özellikle mullerian anomali mevcudiyetinde ve imperfore hymen gibi obstrüktif anatomik durumlarda endometriyozis sıklıkla gözlenmektedir (97).

#### **2.4.4. Çevresel Toksinler**

Dioksin, endometriyozis etyolojisinde etkisi kanıtlanmış ve hatta hayvan deneylerinde dahi endometriyozis ortamı oluşturmak için kullanılan bir toksindir (98).

#### **2.5. Semptomlar**

Endometriyozis daha çok asemptomatik olmakla beraber, yerleştiği bölgeye göre klinik belirti ve bulgu veren bir hastalıktır. Hastaların belirttiği en sık semptom ağrıdır. Hastalığın evresi ile ilişkili olmakla beraber geniş yelpazede semptomlar ile karşılaşılmaktadır (Tablo-1).

**Tablo-1.** Endometriyozis Semptomları

<b>Ağrı</b>	<b>Kanama Bulguları</b>	<b>Mesane ve barsak semptomları</b>	<b>Diğer semptomlar</b>
Dismenore	Menoraji	Ağrılı barsak hareketleri	Yorgunluk
Ovulasyonda ağrı	Polimenore	Barsak kanaması	Tükenmişlik
Ağrılı bimanuel muayene	Metroraji	İrritabl barsak semptomları	Depresyon
Disparoni	Siklus öncesi lekelenme	Tenezm	Sırt ağrısı
Kronik pelvik ağrı		Dizüri	Bacak Ağrısı

### **2.5.1. Ağrı**

Endometriyozisli hastalarda ağrı sıklığı %50'dir. Endometriyozisli hastalarda meydana gelen ağrı 3 temel mekanizmayla açıklanmıştır:

- Sitokinlerin oluşturduğu yerel peritoneal inflamasyon (Hafif hastalık evresinde)
- Endometriyotik implantlardaki kanamanın direkt ya da dolaylı etkileri (hafif hastalık evresinde)
- Pelvik taban sinirlerinin irritasyonu ya da direkt infiltrasyonu (İleri hastalık evresinde)

Bu 3 mekanizma arasında ağrıdan en fazla sorumlu tutulan mekanizma sinir irritasyonu ya da invazyonu olmuştur (99).

Son yıllarda yapılan çalışmalar endometriyotik implantların nöronal invazyonuna bağlı olarak endometriyozis ağrısının meydana geldiğini ve duysal ve sempatik sinir ağlarının santral sensitizasyona uğradığını göstermiştir. Bunun sonucu olarak da

nöronların aşırı uyarılmasına bağlı olarak cerrahi eksizyona rağmen sürekli ağrı oluşturmaya neden olduğunu göstermektedir (100).

Bu veriler ışığında yapılan çalışmalarda pelvik endometriyozis ve ağrı arasında evre, lokalizasyon ya da morfolojik karakteristikler açısından hiçbir ilişki bulunamamıştır (101).

İleri evre endometriyozisli kadınlarda hafif bir ağrı oluşabilirken, hafif evrede hastalığı olan kadınlarda dayanılmaz ağrı meydana gelebilir (101). Ağrı sıklıkla geniş alanda yayılan, pelviste derin, sert ve uyuğa yayılabilir tarzda hatta rektal basınç, bulantı hissi oluşturacak ve diyare ile birliktelik gösterebilecek şekilde izlenebilir (102).

### **2.5.2. Dismenore**

Endometriyozis ile birlikte görülen dismenore sıklıkla menstrual kanamanın başlamasından önce meydana gelip, genellikle mens boyunca ve bazen sonrasında da devam edebilir. Endometriyozise bağlı dismenore nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlara(NSAİİ) ve kombine oral kontraseptiflere kötü yanıt vermektedir ve primer dismenore ile karşılaştırıldığında daha şiddetli olarak izlenmektedir.

### **2.5.3. Disparoni**

Disparoni uterosakral ligament veya rektovajinal septuma yerleşmiş endometriyotik odakları olan hastalarda görülen ağrı şeklidir ve genellikle derin koitus sırasında şiddetli olarak hissedilir. Koitus sonrası da bu ağrı devam edebilmektedir (103). Ağrısız ilişki tarifleyen hastalarda yıllar sonra ortaya çıkan disparoni durumunda endometriyozisten şüphelenilmelidir (104).

### **2.5.4. Dizüri**

Endometriyozisli hastalarda üriner traktus tutulum olasılığı % 0.3–12 olarak belirlenmiştir. En sık tutulum alanı mesane iken, daha az olasılıkla üreter ve böbreklerde de tutulum gerçekleşmektedir. Dizüri endometriyozisin seyrek görülen bir yakınmasıdır. Endometriyozisli hastaların en sık şikayetleri, idrar yaparken ağrı, pollaküri ve urgencydir. Bu şikâyetler ile başvuran hastalarda idrar kültürleri de negatif olarak tespit edilirse endometriyozisten şüphelenilmektedir (105).

### **2.5.5. Kronik Pelvik Ağrı**

Kronik stres ile indüklenen hipotalamo hipofizer adrenerjik sistemden, santral sensitizasyona bağlı olarak, artmış glukokortikoid salgısı monoaminerjik tonüs kaybına yol açmaktadır. Bu durum sonucunda nosiseptif iletide frenleyici rolü olan

monoaminerjik nöronların etkisi ortadan kalkmakta ve bu duruma bağlı olarak endometriyozisli hastalarda ağrı algılanmasında artış olmaktadır. Endometriyozisli hastalarda diğer kronik ağrı sendromlarının da daha sık görülmesi yukarıda bahsi geçen durumun bir kanıtı olarak da sunulabilir (106).

### **2.5.6. İnfertilite**

Endometriyozis infertilite yakınması olan hastalarda %20–50 olasılıkla tespit edilirken, endometriyozis tanısı alan hastalarda infertilite görülme sıklığı % 30–50’ye çıkmaktadır (107). İnfertil kadınlarda ileri evre endometriyozis sıklığı da artmış olarak tespit edilmiştir (108).

Endometriyozise bağlı adezyonlar pelvik anatomide distorsiyona ve sonucunda ovule olmuş ovumun fimbria tarafından yakalanmasında bozulmaya neden olarak infertiliteye katkı sağlamaktadır (109). Endometriyozisli kadınların periton sıvıları artmış ve sitokinler, proteazlar, prostoglandinler ve birçok kimyasal mediatör içeriği de yükselmiştir. Bu maddeler de ovulasyonu, sperm fonksiyonlarını ve ovum transportunu etkileyerek infertiliteye neden olmaktadır (110).

Garrido ve ark. yapmış oldukları çalışmada oosit donasyonu uygulanan endometriyozis hastalığı mevcut olan kadınlar ile donasyon uygulanan ve endometriyozis hastalığı olmayan kadınlar karşılaştırılmış ve endometriyozisli kadınlarda implantasyon ve sonucunda gebelik oranlarının belirgin şekilde düşük olduğunu bildirmişlerdir (111).

Over yerleşimli endometriyozis varlığında endometriyoma içeriğindeki sıvıda bulunan toksik dozdaki demir molekülleri, pro-inflamatuar maddeler ve sitokinler, çevre ovaryan dokularda inflamasyona sebep olarak fibrozise neden olmaktadır. İlerleyen dönemde de ovaryan korteks üzerinde follikül dansite kaybına yol açmaktadır. Aynı zamanda gelişen oositlerin kalitesi de olumsuz etkilenmektedir (112).

## **2.6. TANI**

Endometriyozis prepubertal kızlarda ve hormon tedavisi almayan postmenopozal kadınlarda, nadiren tanı alır. Hastalara genellikle üçüncü veya dördüncü dekatta tanı konur.

### **2.6.1. Fizik Muayene**

Endometriyozis hastalarında fizik muayene bulguları hastalığın yerleşim yeri ve evresine bağlı olarak değişebilir. Sıklıkla muayenede anormal bulgular saptanmaz.

Klinik bulgu mevcudiyetinde sıklıkla posterior forniks palpasyonu ile hassasiyet saptanır. Diğer sık klinik bulgular, douglasta ya da uterosakral ligamentlerde lokalize hassasiyet, douglasta, uterosakral ligamentler ya da rektovajinal septumda ele gelen hassas nodüller, ağrılı uterus ve kollum hareketleri, büyümüş, hassas adneksial kitle ve adneks fiksasyonudur.

Özellikle virgo olan hastalarda rektal muayene, oldukça önemlidir. Tanıda bimanuel muayene kadar yardımcı olabilmektedir (113)

**Tablo 2.** Endometriyozis Ayırıcı Tanı

<b>Jinekolojik</b>	<b>Non-jinekolojik</b>
Dış gebelik ve komplikasyonları	İnflamatuvar bağırsak hastalığı
Salpenjit	İrritabil bağırsak sendromu
Primer dismenore	İnterstisyel sistit
Pelvik inflamatuvar hastalık	Kronik idrar yolu infeksiyonu
Hemorajik over kisti	Divertikülit
Dejenere miyom	Mezenterik lenfadenit
Tubo- ovaryan apse	Nefrolitiazis / Üreterolitiazis
Over torsiyonu	Kas-iskelet sistemi bozuklukları
Endometrit	

**Tablo 3.** Endometriyoziste Klinik Bulgular

<b>Endometriyozis Klinik Bulguları</b>
Douglasta veya uterosakral ligamanda lokalize hassasiyet Douglasta, uterosakral ligamanda veya rektovajinal septumda ele gelen hassas nodüller
Kollum veya uterusun hareketle ağrılı olması Büyümüş ve hassas adneksiyel kitle
Fikse adneksler ve/veya uterus

### **2.6.2. Laboratuvar Testleri**

Pelvik ağrısı olan ve altta yatan neden olarak endometriyozis düşünülen hastalarda öncelikle diğer pelvik ağrı yapan nedenler ekarte edilmelidir. İlk olarak hemogram, idrar tetkiki,  $\beta$ -hCG gibi testler uygulanmalıdır. Günümüzde kolaylıkla çalışılabilen, ucuz ve endometriyozise spesifik bir laboratuvar parametresi halen tespit edilememiştir.

#### **2.6.2.a. Ca-125**

Ca-125, fallop tüp epiteli, endometriyum, endoserviks, plevra ve periton gibi çok sayıda dokuda tanımlanmış olan glikoprotein üzerinde antijenik belirleyici faktördür. Artan Ca-125 düzeylerinin, endometriyozisin şiddeti ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir (114). Ancak hafif endometriyozisi saptamadaki duyarlılığı düşüktür. Ca-125'in sensitivitesinin %28 ve spesifitesinin %90 olduğunu gösteren metaanalizler mevcuttur (115). Ca-125 evre III ve IV endometriyozis tanısında en iyi test olarak yerini korumaya devam etmektedir.

#### **2.6.2.b. Diğer Serum Belirteçler**

Endometriyozis şiddeti ile pozitif ilişkili olduğu gösterilen diğer bir serum belirteci, antijenik glikoprotein olan Ca-19-9'dur. Önceleri, duyarlılığının %59 olarak yeterli olduğu gösterilmiş olan serum plasental protein 14'ün (PP14; glikodelin-A) duyarlılığı diğer çalışmalarla doğrulanmamıştır (116).

Günümüzde giderek yaygınlaşan HE-4, CA-125 değeri kanda yüksek tespit edilen ve endometriyozis şüphesi olan hastalarda maligniteden uzaklaşmak için de kullanılmakta ve endometriyozisli hastalarda düşük seviyelerde; ovaryan malignitesi olan hastalarda yüksek ölçülmektedir (117).

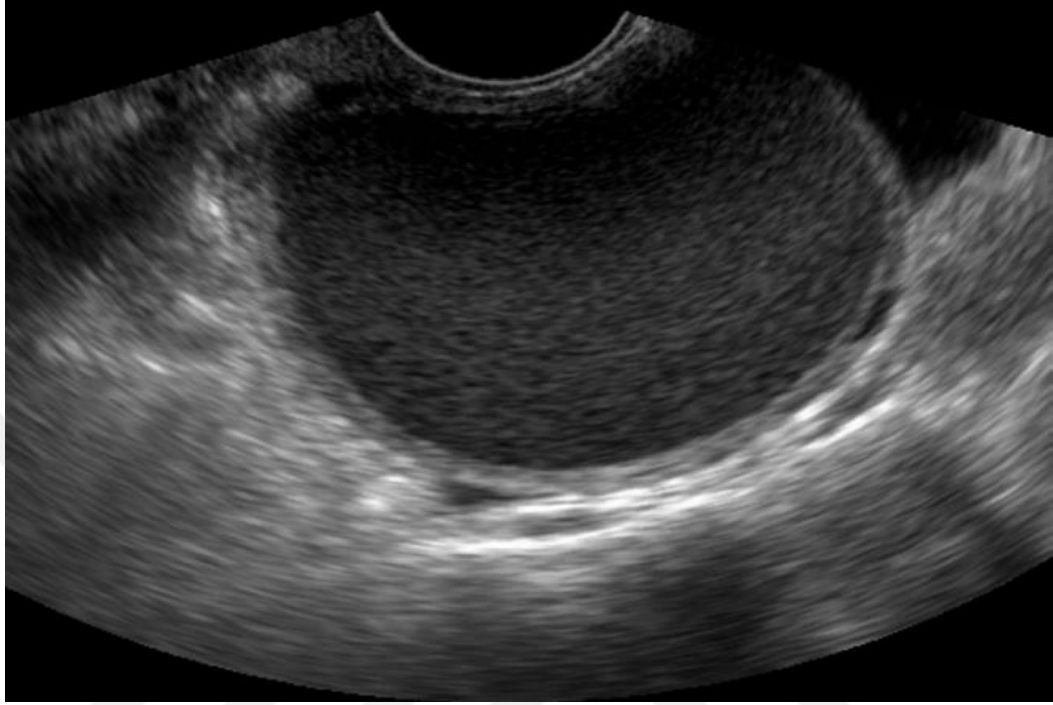
ROMA skoru (Risk of Ovarian Malignancy) olarak adlandırılan skorlama sistemi de CA-125 ve HE-4 değerlerini de içeren bir istatistiki yöntem ile tespit edilen ovaryan kitlenin malign ya da benign ayrımında yardımcı olmaktadır (118).

### **2.6.3. Görüntüleme Yöntemleri**

Ovaryan endometriyoma tanısını koymada ya da bu tanıyı dışlamada transvajinal ultrason (TVUS) kullanılabilir. TVUS, deneyimli kişiler tarafından yapıldığında sensitivite ve spesifitesi oldukça yüksek bir yöntemdir. Özellikle 2 cm üzerinde ovaryan endometriyomaları saptamada sensitivitesi oldukça yüksektir.



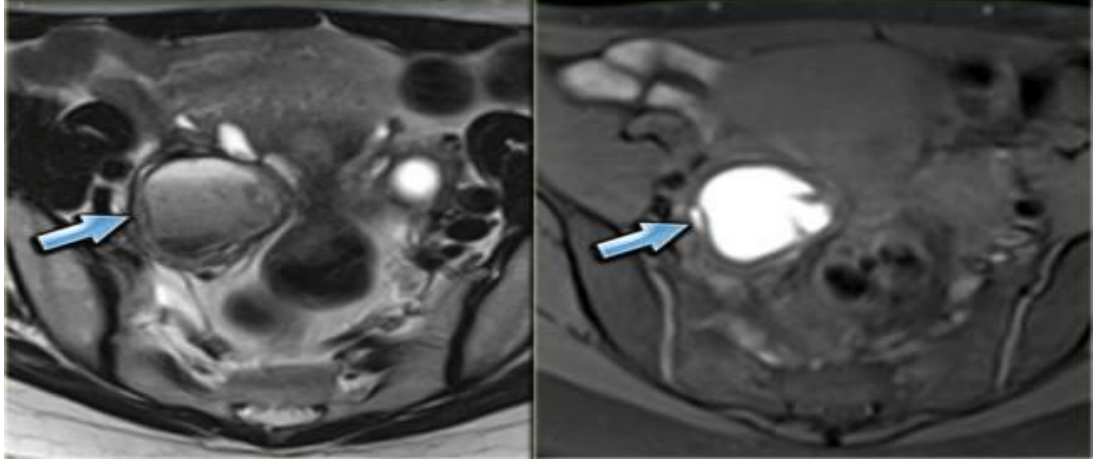
Ultrasonografide endometriyoma homojen, hipoekoik görünümlü, genellikle septasız ve doppler ultrasonografide kist içi doppler aktivite gözlenmeyen bir kitle olarak tarif edilebilir (119).



**Şekil – 2.** TVUS ile Endometriyoma Görüntüsü

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) endometriyotik nodülleri saptamada oldukça yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir. T1 ağırlıklı serilerde hiperintens, T2 ağırlıklı serilerde hipointens(Şekil-3) olarak görülen endometriyotik lezyonların tanısında MRG'nin sensitivitesi % 61-71 iken spesifitesi % 60-98 olarak raporlanmıştır (120).

Endometriyozis tanısında bilgisayarlı tomografinin (BT) kullanım alanı oldukça kısıtlıdır. BT, ekstrapelvik yerleşimli endometriyotik lezyonlar hakkında fikir verebilir (121).



Şekil 3. MR’da T2 ve T1 kesitlerde endometriyoma görünümü

#### 2.6.4. Tanısal Laparoskopi

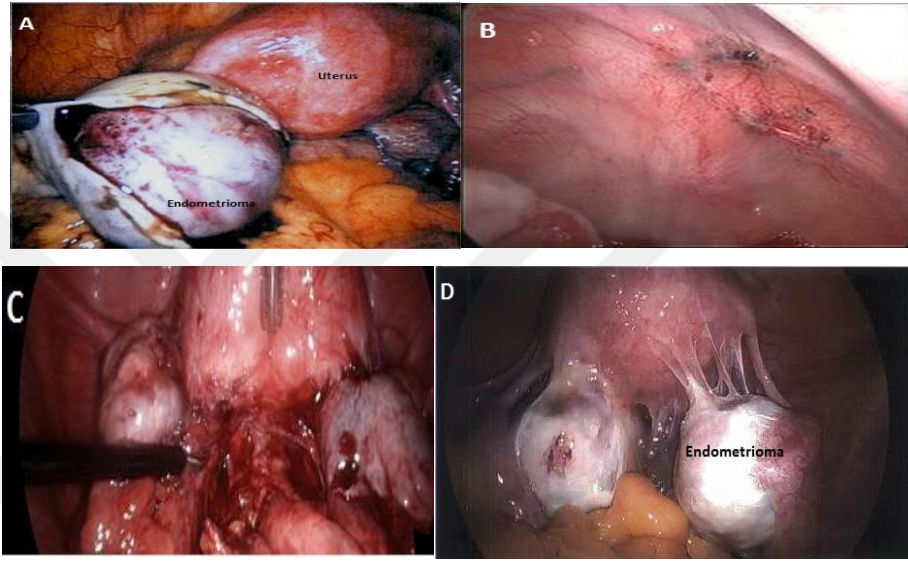
Her ne kadar fizik muayene, laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri oldukça değerli olsa da tanıda en değerli yöntem lezyonun direkt olarak görülmesidir. Bunu günümüzde en basit ve az komplikasyon ile sağlayan yöntem laparoskopidir. Endometriyoma tanısı laparoskopi ile %97 sensitivite ve %95 spesifiteye ulaşan düzeyde konulabilir (122). Pozitif laparoskopik bulgulardan ziyade negatif bir laparoskopi endometriyozisin dışlanmasında çok daha güvenilirdir (123). Ancak tanının atlanmasını engellemek için laparoskopik veya laparotomik cerrahi hormonal tedavi sırasında yapılmamalı mümkünse tedavi bitiminden en az 3 ay sonrasında cerrahi planlanmalıdır.

Laparoskopi özellikle endometriyoziste hem tanı hem de tedavi aracı olarak kullanılabilir. Pelvik ve abdominal kavite tanısal laparoskopi sırasında endometriyozis açısından detaylı olarak araştırılmalıdır. Bu şekilde yapılan laparoskopide endometriyozis tanısı koyulma olasılığı iki kat artmaktadır (124,125).

Operasyon sırasında, endometriyozisin birçok farklı morfolojik şekilleri gözlemlenebilir. Klasik peritoneal implant lezyonu, sızan kandan kaynaklanan hemosiderin depozitleri içeren fibrozisle çevrili mavi-siyah ‘barut yanığı’dır. Ancak implantların büyük çoğunluğu alev şeklinde veya veziküler şekilde, beyaz veya opak kırmızı renkte atipik tarzda olabilmektedir (Şekil-4). Hastalık sarı-kahverengi yamalar şeklinde veya peritoneal defektler şeklinde ovaryen adezyonlarda artmış sıklıkla bulunabilir (124-126). Kırmızı lezyonlar, ileri derecede vasküler, proliferatif ve erken dönem hastalığı gösterirken, beyaz lezyonlar daha az vasküler, daha az aktif

ve nadiren semptomatik özellik gösterirler (127). Endometriyozisin cerrahi olarak konulan tanısının yalnızca %50'si histolojik olarak konfirm edilebilmektedir (128).

Endometriyozis lezyonlarının makroskopik görünümü, sıklıkla mikroskopik bulgularla uyumludur. Genellikle adezyonlarla ilişkili ve yoğun, kahverengi çikolata benzeri sıvı içeren, düzgün sınırlı koyu kistler şeklinde görülen endometriyomalarla da sıklıkla karşılaşılır (129-122) (Şekil – 4). Overe ait olan bu kitleler, genellikle uniloküle iken çapları >3cm olduklarında sıklıkla multilokülerdir (130).

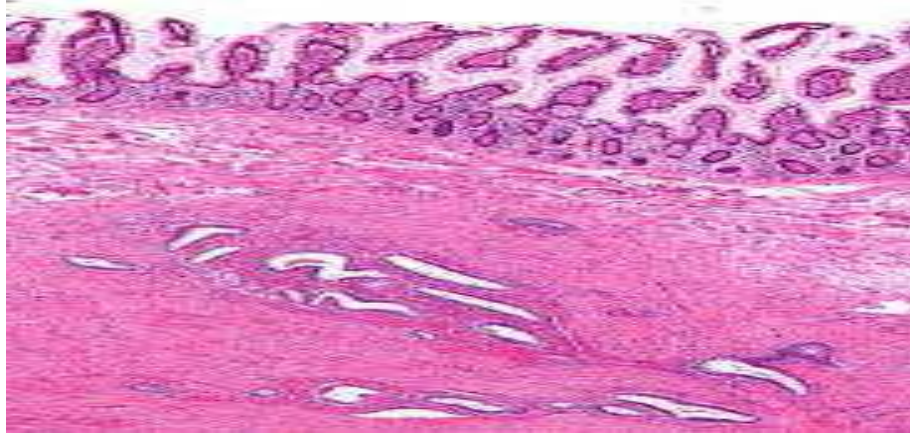


**Şekil 4.** Laparoskopi Esnasında Endometriyozis Görüntüleri

(A:Endometriyoma, B:Endometriyotik Lezyonlar, C: Derin İnfiltratif Endometriyozis, D: Endometriyozise Sekonder Yapışıklıklar)

#### **2.6.5. Histopatolojik Tanı**

Günümüzdeki kılavuzlar, endometriyozis tanısında histolojik değerlendirme gerekmediğini belirtirken, bazıları ise histopatolojik doğrulama olmadan yalnızca laparoskopik bulgulara dayanmanın, sıklıkla gereksiz ve fazla tanıya neden olduğunu ileri sürmektedir (131). Katı histolojik kriterler bulunması nedeniyle çıkarılan lezyonların ancak %50-65'inde patoloji cerrahi tanıyı doğrulayabilmektedir (128-132). Endometriyozis mikroskopik görünümü tıpkı endometriyum dokusuna benzer yapıda endometriyal bez ve stroma içerir. Stroma dokusu açısından ötopik ve ektopik endometriyal stroma dokusu benzerdir (Şekil 5).



**Şekil 5.** Endometriyozis mikroskopik görünümü

### **2.7. Endometriyozis Sınıflaması**

1921 yılında Sampson tarafından hemorajik kist ve belirgin adezyon olarak yapılan ilk sınıflamanın ardından Acosta ve ark. 1973 yılında lezyonların tarafi ve yayılımının belirlenmesinin hastalığın şiddetini ve cerrahinin başarısını belirleyebileceğini ileri sürmüştür (133).

Buttram ve ark. tarafından yapılan sınıflandırmada ise malignite mevcudiyeti, lezyonun yeri ve yayılımı, laparoskopik bulgular ve tedavi sonuçlarını içeren bir sistem kullanılmaktadır (134).

1979'da şuan Amerikan Reprodüktif Tıp Derneği (ASRM) olarak bilinen o zamanlar Amerika Fertilité Derneği (AFS) adı ile faaliyet gösteren dernek tarafından ilk kez endometriyozis için sınıflandırma sistemi önerildi. Daha sonraki yıllarda Guzik ve Adamson tarafından 1985 yılında revize AFS (rAFS) sınıflandırılması önerildi (135-137).

Yeni sınıflandırmaya göre;

1. Over ve peritonda yüzeysel ve derin endometriyozis ayrımı yapılmış,
2. Minimal hastalık kategorisi oluşturulmuş,
3. Douglas obliterasyonu hastalığın ileri evresi olarak kabul edilmiş,
4. Tubal endometriyozis ayrı bir kategori olmaktan çıkarılmış,
5. Yaygın hastalık evre olarak değerlendirmeden çıkarılmıştır (135).

Bu sistem ise 1996 yılında ASRM tarafından pelvik ağrı ile ilgili bilgiler eklenerek bir kez daha revize edilmiştir (131).

Bu sisteme göre endometriyozis minimal, hafif, orta ve ciddi olarak sınıflandırılmaktadır. Peritonun 5 cm<sup>2</sup> sinden küçük alanda ve over üzerinde minimal implant olması durumuna hafif hastalık denir ve bu durumda adezyon çok az veya

hiç yoktur. Orta şiddetli hastalıkta yüzeysel veya derin invazyon gösteren birçok implant vardır. Şiddetli hastalıkta ise birçok yüzeysel ve derin implant vardır ve over endometriyomalarını da içerir.

Ancak bu sistemde de halen,

1. Skorlara verilen puanlamanın evreleri kesin şekilde ayıramıyor olması,
2. Kategori skorlarının geniş aralıkta değişmesi,
3. Görsel olarak cerrahinin laparotomik veya laparoskopik olarak yapılmış olmasına bağlı gözlem hataları olabileceğinin gözardı edilmesi
4. Morfolojik prezentasyon farklılıklarının skorları değiştirebilmesi gibi eksiklikler bulunduğu düşünülmektedir. Bu yüzden de ağrı veya infertilite semptomları ile korele bir skora sistemi üzerinde halen çalışmalara devam edilmektedir.

Şekil 6'da ASRM tarafından 1996 yılında revize edilen skora sistemi ve bu skora göre belirlenen endometriyozis evrelemesi gösterilmektedir. Bu sistemde batın içerisindeki endometriyotik odakların yerleşim yeri büyüklüğü, invazyon derinliği gibi parametreler puanlandırılır ve ortaya çıkan puana göre endometriyozis evrelemesi yapılır. Buna göre;

- |                    |                                    |
|--------------------|------------------------------------|
| Evre 1(Minimal):   | 1 – 5 puan                         |
| Evre 2 (Hafif):    | 6 – 15 puan                        |
| Evre 3 (Orta):     | 16 – 40 puan                       |
| Evre 4 (Şiddetli): | > 40 puan olarak belirlenmektedir. |

ENZIAN sınıflandırması ASRM Sınıflandırmasına uygun olarak geliştirilmiş olup yaygın olarak kullanılmamaktadır. Bu sınıflandırmada, sınıflar tutulmuş organlara göre ayrılmıştır ve derin yerleşimli endometriyozisi hedef almaktadır (138).

Endometriyozis Fertilite İndeksi (EFI) daha sonra geliştirilmiştir. EFI cerrahi tanı ve tedavi sonrasında gebelik şansını belirlemede kullanılmaktadır (Şekil 7).

2007 yılında Amerikan Jinekolojik Laparoskopi Derneği(AAGL) tarafından cerrahi sırasında görülen endometriyozis morfolojisine bağlı olarak kullanılabilceği bildirilen ve pelvik ağrı kriterine dayanan bir çizelge oluşturulmuştur. Yapılan hesaplamalarla ağrı ve infertilite arasında ilişki oluşturulmaya çalışılmaktadır (139,140).



## THE AMERICAN FERTILITY SOCIETY REVISED CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS

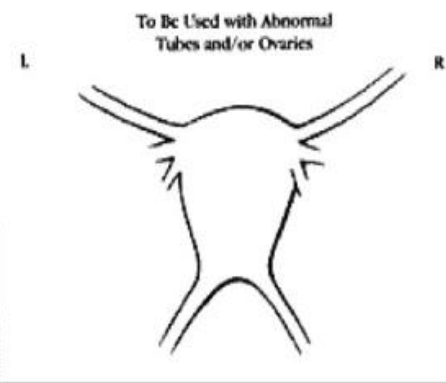
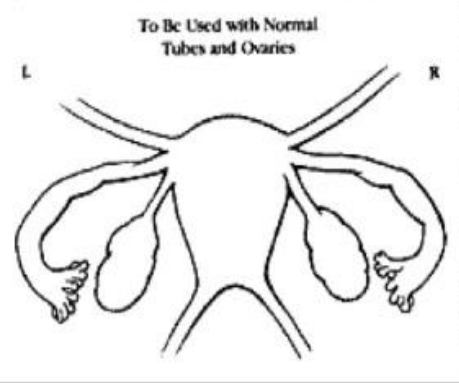
Patient's Name \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_  
 Stage I (Minimal) - 1-5      Laparoscopy \_\_\_\_\_ Laparotomy \_\_\_\_\_ Photography \_\_\_\_\_  
 Stage II (Mild) - 6-15      Recommended Treatment \_\_\_\_\_  
 Stage III (Moderate) - 16-40  
 Stage IV (Severe) - >40  
 Total \_\_\_\_\_ Prognosis \_\_\_\_\_

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	
	TUBE	R Filmy	1	2	4
		Dense	4*	8*	16
		L Filmy	1	2	4
Dense		4*	8*	16	

\*If the fimbriated end of the fallopian tube is completely enclosed, change the point assignment to 16.

Additional Endometriosis: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Associated Pathology: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_



Şekil 6. ASRM endometriyozis sınıflaması (131)



# ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI) SURGERY FORM

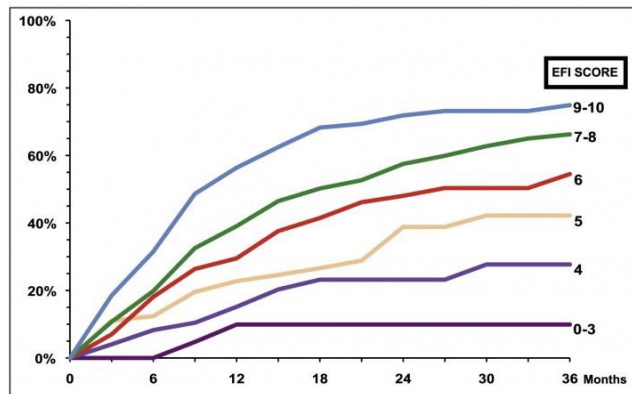
## LEAST FUNCTION (LF) SCORE AT CONCLUSION OF SURGERY

Score	Description		Left	Right	
4	= Normal	Fallopian Tube	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
3	= Mild Dysfunction	Fimbria	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
2	= Moderate Dysfunction	Ovary	<input type="text"/>	<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
<b>Total Historical Factors</b>			<b>Total Surgical Factors</b>		
EFI = TOTAL HISTORICAL FACTORS + TOTAL SURGICAL FACTORS:			<input type="text"/>	+	<input type="text"/>
			Historical		Surgical
					= <input style="border: 1px solid black;" type="text"/>
					EFI Score

## ESTIMATED PERCENT PREGNANT BY EFI SCORE



Şekil 7. Endometriyozis fertilité skorlaması (www.sciencedirect.com)

## **2.8. Endometriyozis Tedavisi**

Endometriyozis tedavisi için ilk karar verilmesi gereken durum tedavi yapılmasının gerekli olup olmadığıdır. Tedavi kararı verildikten sonra; ağrı semptomlarının giderilmesi, fertilitenin korunması/sağlanması, endometriyotik odakların gelişiminin engellenmesi ya da ötelenmesi, normal anatomik yapının tekrar kazandırılması yönünde izlem, medikal ya da cerrahi tedavi alternatifleri arasından hastaya en uygun tedavi seçeneği seçilmektedir. Minimal ya da orta evrede endometriyozisi olan, hafif ağrı yakınması tarifleyen kadınlarda izlem tedavisi uygun gözükmektedir.

Balasch ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada laparoskopi sonucu minimal ya da orta derecede endometriyozis tanısı alan hastalara bir yıl sonra second look laparoskopi yapılmıştır. Bu hastaların % 42'sinde değişiklik görülmemiş, % 29'unda hastalık gerilemiş, % 29'unda ise ilerlemiş olduğu saptanmıştır. Ancak infertil hastalarda izlem yöntemi ile cerrahi yöntem karşılaştırıldığında izlem yöntemi ile daha düşük gebelik oranları belirlenmiştir (107).

### **2.8.1. Medikal Tedavi**

#### **a. Endometriyozise Bağlı Ağrıda Medikal Tedavi**

##### **1. Non-steroidal Anti- İnflamatuar İlaçlar (NSAİİ)**

Bu ilaçlar selektif olmamakla beraber siklooksijenaz izoenzim 1 ve 2'yi (COX- 1 ve COX- 2) inhibe ederken, selektif COX-2 inhibitörleri ise COX-2 izoenzimini selektif olarak indirger. COX-1 ve COX-2, endometriyozise bağlı ağrı ve inflamasyonda ana rol oynayan prostaglandin sentezinden sorumludur. Yapılan çalışmalar da endometriyozis dokusunun hastaliksız endometriyumdan daha fazla oranda COX-2 eksprese ettiğini göstermiştir (141).

Endometriyozise bağlı ağrının hafifletilmesinde prostaglandin düzeylerini azaltan tedaviler ilk olarak tercih edilmektedir.

Primer dismenore veya pelvik ağrısı olan kadınlarda ampirik tedavi olarak ve tanı konulmuş endometriyozise bağlı minimal veya hafif ağrı şikayeti olan kadınlarda nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar ilk tercih edilen tedavidir. NSAİİ tedavisi ile hayvan deneylerinde hastalığın gerilediği gösterilmiş olsa da NSAİİ'lerin cerrahi olarak kanıtlanmış endometriyozisdeki etkinliklerini değerlendiren sadece birkaç adet çalışma bulunmaktadır (142). Bununla birlikte, dismenore ve pelvik ağrısı olan kadınlarda etkin olduklarına dair çalışmalar mevcuttur (143).



COX-2 inhibitörlerinin uzun süreli kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan kardiyovasküler riskler sebebiyle bu ilaçlar hastaya, mümkün olan en kısa süre ve en düşük dozda kullanılmalıdır (144).

## **2. Kombine Oral Kontraseptifler (KOK)**

Vercellini ve ark. tarafından yapılan çalışmada KOK'ların endometriyozise bağlı ağrının hafifletilmesinde gözlemsel olarak etkili olduğu bulunmuş bu yüzden de endometriyozise bağlı ağrının tedavisinde KOK'lar en sık başvurulan tedavi yöntemi haline gelmiştir (145).

Bu ilaçlar etkilerini endometriyotik implantları desidualize edip menstrüel kan akımını azaltıp gonadotropin salınımını engelleyerek gösterirler. Endometriyozise bağlı ağrının tedavisinde KOK'lar alışımlı olarak aralıklı veya çekilme kanaması için ara vermeden devamlı olarak kullanılabilir. Aralıklı tedavi ile ağrıları azalmayan kadınlarda, menstrüasyon sıklığı azaltılarak ağrı kontrol altına alınmaya çalışılır (146).

Monofazik KOK'ların multifazik KOK'lara klinik üstünlüğünü gösteren kanıt yoktur. Aynı zamanda 20µg etinil östradiol içeren düşük-doz KOK'lerin endometriyozis tedavisinde diğer KOK'lara üstünlüğü kanıtlanmamış olduğu gibi daha yüksek oranda anormal kanamaya neden olmaktadır (147).

## **3. Progestinler**

Östrojenlerin endometriyum üzerindeki etkilerini antagonize ederek ve ilk başta desidualizasyona ve sonuçta endometriyumda atrofiye neden olarak etki gösteren progestinlerin çeşitli uygulama yolları mevcuttur. Bunlar, oral progestinler, depo medroksiprogesteron asetat (DMPA), levonorgesterel-salgılayan rahim içi araç (RİA) ve selektif progesteron reseptör modülatörleri (SPRM)'dir.

Telima ve ark. tarafından yapılan randomize kontrollü çalışmada plasebo ile 6 ay boyunca günlük 100mg oral olarak verilen medroksiprogesteron asetatın (MPA) etkileri karşılaştırılmış ve second look laparoskopide periton implantlarının hastaların %60'ında kısmi veya tam olarak gerilediği bildirilmiştir. Plasebo grubunda bu oran %18 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca pelvik ağrı ve ağrılı defekasyon şikayetlerinde de anlamlı olarak azalma meydana gelmiştir (148).

Tedavide kullanılan MPA dozu günlük 20mg'dan 100mg'a kadar oral ya da her üç ayda bir 150mg depo şeklinde intramüskülerdir.

Sentetik bir 19-nortestesteron progestini olan noretindron asetat (NETA) da endometriyozis tedavisinde kullanılan bir ajandır. Bir çalışmada araştırmacılar NETA'yı başlangıçta günlük oral 5 mg olarak uygulamış ve günlük maksimum 20 mg'a ulaşana veya amenore oluşana kadar dozu günde 2.5 mg arttırmışlar ve dismenore ve pelvik ağrıda % 90 civarında bir azalma tespit etmişlerdir (149).

Levonorgestrel salgılayan rahim içi araç sistemi (LNG-RİA) genel olarak kontrasepsiyon ve disfonksiyonel uterin kanamaların kontrol altına alınması için kullanılırken, son yıllarda endometriyozis tedavisinde de kullanılmaya başlanmıştır. 5 yıla kadar etkili olan bu RİA endometriyuma doğrudan levonorgestrel salgılayarak etki gösterir. Gözlemsel bir çalışmada LNG-RİA kullanan endometriyozisli hastalarda yakınmaların düzeldiği ve bu düzelmelerin 30 aya kadar devam ettiğini gösterilmiştir (150).

LNG- RİA'nın kanama, inatçı ağrı ve kilo alımı gibi yan etkileri nedeniyle tedaviye devam oranı 3 yıl için yalnızca %56'dır.

Petta ve ark. tarafından yapılan ve GnRH agonist ile LNG- RİA tedavisini karşılaştıran randomize kontrollü çalışmada ağrı yakınmasında eşit düzelmeye gözlenmiştir (151).

#### **4. Selektif Progesteron Reseptör Modülatörleri (SPRM)**

SPRM'ler, progesteron-reseptör ligandıdır ve hem agonist, hem de antagonist etkileri vardır. Bu etkilerini progesteron reseptörüne bağlanıp, reseptörleri aktive ya da inaktive ederek gösterirler (152).

Bir SPRM olan mifepriston (RU486), antiprogesteron etkisi ile endometriyozisli kadınlarda da çalışılmıştır. Çalışma sonucunda oral 50 mg günlük dozlarda 6 ay süreli kullanıldığında pelvik ağrı ve endometriyozisi azalttığı bulunmuştur (153).

Endometriyal atrofi ve amenoreye neden olan bir SPRM olan Asoprisnil (J867) ile yapılan Faz II çalışmalarında doza bağımlı amenore meydana getirdiği ve dismenore ve pelvik ağrı yakınmalarını düzelttiği tespit edilmiştir (154).

SPRM'ler endometriyozis tedavisinde gelecek vaat etmesine rağmen bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

#### **5. Androjenler**

Amerika'da endometriyozis tedavisi için ilk onaylanan ilaç, androjenik etkisi olan danazol'dür. Sentetik bir androjen türevidir olan danazol esas etki olarak midsiklus

luteinizan hormon (LH) pikini baskılar ve kronik bir anovulatuvar durum oluşturur (155).

Aynı zamanda danazol seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) üzerindeki reseptörlere bağlanır ve serumda serbest testesteron düzeylerini artırır. Ayrıca, doğrudan androjen ve progesterone reseptörlerine de bağlanarak hipoöstrojenik, hiperandrojenik bir ortam oluşturur ve buna bağlı olarak da endometriyotik implantlarda atrofi meydana gelir (156).

Tedavide önerilen danazol dozu günlük 600 ile 800 mg olmakla beraber bu dozlarda akne, sıcak basmaları, hirsutizm, serum lipid profilinde bozulma, geri dönüşümsüz ses kalınlaşması vb. gibi ciddi androjenik yan etkiler gözlenir.

Gestrinon (etilnorgestrienon; R2323), Avrupa'da endometriyozis tedavisinde kullanılan ve esas olarak progesteron çekilme etkisi oluşturup östrojen ve progesteron reseptör sayısını azaltan ve antiprogestajenik, antiöstrojenik ve androjenik etkileri olan bir ajandır (157).

Gestrinonun etkinliği ve yan etkileri danazolünkiyle benzer olmakla beraber, endometriyozise bağlı ağrının hafifletilmesi açısından GnRH agonistleri ile benzerdir (158).

Tedavi dozları 2.5 ile 10 mg dozlarda günlük veya haftada 3 kez oral olarak kullanımı mevcuttur.

## **6. Gonadotropin Serbestleştirici Hormon (GnRH) Agonistleri**

Endojen pulsatil GnRH salınımı hipofizden gonadotropinlerin salınımını sağlayarak overlerde steroidogenez ve ovulasyon gerçekleşmesine neden olur. Ancak sürekli GnRH uygulanımı hipofizde desensitizasyona, sonuçta overde steroidogenezin kaybına neden olur (159).

Overlerden östradiol üretiminin kaybı sonucu hipoöstrojenik bir ortam meydana gelir. Bu durumun sonucu olarak endometriyotik implantlardaki östrojenik uyarı ortadan kalkar ve tedavi boyunca menopoz durumu oluşur.

GnRH agonistleri, laparoskopi öncesinde endometriyozis klinik kuşkusu olan veya kronik pelvik ağrısı olan kadınlarda kullanılabilir. Üç aylık GnRH agonist tedavisini takiben ağrı skorlarının plaseboya oranla anlamlı olarak azaldığı yapılan randomize kontrollü bir çalışmada gösterilmiştir (160).

Cerrahi olarak doğrulanmış endometriyozisli hastalarda ağrı yakınmalarının giderilmesinde GnRH agonist tedavinin etkinliği çok sayıda çalışma ile de

gösterilmiştir. Randomize kontrollü bir çalışmada plasebo ile depo leuprolid asetat ve bir başka çalışmada ise busserelin ile 6 ay süreyle izlem tedavisi karşılaştırılmış, sonuçta pelvik ağrı şiddetinde anlamlı azalma bulunmuştur (161).

GnRH agonistleri ile tedavide 3 aylık tedaviye kıyasla 6 aylık tedavi rejimleri daha fazla rahatlama sağlamaktadır (162).

Yapılan çalışmalarda GnRH agonist ile düşük doz siklik KOK rejimi karşılaştırılmış ve pelvik ağrının eşit olarak düzeldiği ancak disparoni şikayetini azaltmada GnRH agonistinın daha etkin olduğu tespit edilmiştir (145).

Prentice ve ark. tarafından yapılan bir meta analizde, ağrı skorlarını düzeltme ve endometriyotik implantları azaltmada GnRH agonistleriyle danazol'un eşit etkinliğe sahip olduğunu belirtmişlerdir (163).

GnRH agonistleri ile uzun süreli tedaviye bağlı olarak gelişen, sıcak basması, vajinal kuruluk, uykusuzluk, azalmış cinsel istek, ve baş ağrısı gibi hipoöstrojenizmin uzun dönem etkileri ve en önemli etkisi olan kemik mineral yoğunluğuna (KMY) negatif etkisi tedavi süresini kısıtlamaktadır. Çalışmalar, 6 aylık GnRH agonist tedavisi ile kalça ve vertebra KMY'da azalma olduğunu ve osteoporoz tedavisi ile bile 12 - 15 ay arasında ancak kısmi düzelme olabildiğini göstermiştir (164).

GnRH agonist tedavilerine kemik kaybını önlemek için KOK eklenebilir. Bu tedavi yöntemi add-back tedavi olarak adlandırılır (165).

GnRH agonistlerini uzun süreli kullanmak gerektiğinde tedaviye 12 ay süreyle oral 5 mg/gün norethindron asetat eklenmesi önerilmektedir. Bu tedavi rejiminin ağrıda azalma sağladığı ve kemik yoğunluğunun korunmasında etkili olduğu gösterilmiştir.

## **7. Aromataz İnhibitörleri**

Aromataz enzimi normal endometriyal dokuda bulunmaz. Ancak endometriyozis dokusunda dolaşan androjenlerin aromatazasyonu yoluyla lokal olarak östrojen üretilebilir. Bu durum bazı kadınlardaki tedaviye yanıt vermeyen inatçı ağrıların nedeni olarak görülebilir. Aromataz inhibitörleri, Takayama tarafından ilk kez cerrahi menopoza sokulmuş olan endometriyozisli bir kadında kullanılmış ve 9 aylık tedavi sonrasında ağrı şikayetinde ve endometriyotik lezyon boyutlarında anlamlı bir azalma görülmüş, ancak lomber vertebra kemik mineral yoğunluğunda %6'lık bir azalma tespit edilmiştir (166).

Amsterdam ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, aromataz inhibitörleri ile birlikte 6 ay düşük doz, devamlı KOK ile add-back tedavi araştırılmış ve sonuçta

endometriyozise bağlı inatçı ağrıdan Őikayetçi 15 kadından 14'ünde ağrının belirgin Şekilde azaldığı gsterilmiŐtir (167).

### **b. Endometriyozise Bağlı İnfertilitenin Medikal Tedavisi**

Yapılan alıŐmalar evre 1 veya 2 endometriyozisde ovaryan supresyon için uygulanan medikal tedavinin fekundite oranlarını arttırmadığını gstermiŐtir (168). Laparoskopi sonrası verilen GnRH desteğinin, 5 yıllık izlem sonucunda gebelik oranlarını arttırmaması yanında bu tedavinin konsepsiyon geciktirdiği saptanmıştır (169). İn vitro fertilizasyon (IVF) öncesi GnRH agonistleri verilerek sağlanan 3-6 aylık ovaryan supresyonun evre II-IV endometriyozisli kadınlarda gebelik oranlarını arttırdığı yapılan bir Cochrane derlemesinde gsterilmiŐtir (170).

Klomifen sitrat ve gonadotropin gibi ovulasyon indüksiyonu ajanları kullanılarak yapılan intrauterin inseminasyon (IUI) uygulamasının hafif peritoneal hastalıkta kullanılması önerilmektedir. Bu yöntemin gebelik oranlarını arttırdığı ileri sürölmektedir (171).

IVF başarı oranlarının; evre III veya IV endometriyoziste kontrol grubuna kıyasla azaldığı yapılan bir metaanalizde saptanmıştır (172).

## **2.8.2. Cerrahi Tedavi**

### **2.8.2.a. Endometriyozise Bağlı Ağrının Cerrahi Tedavisi**

#### **1. Lezyonun çıkarılması ve Adezyolizis**

Endometriyozisin tanısında temel yöntem olan laparoskopinin tanı anında cerrahi tedaviye de olanak sağlıyor olması nedeniyle endometriyozisli hastalarda kullanım sıklığı gittikçe artmaktadır. Endometriyozis cerrahi tedavisinde lezyonların çıkartılması veya ablasyonu seçenekleri arasından hastaya uygun tedavi seçeneği uygulanabilir. Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada laparoskopik ablasyon ile uterin sinir ablasyonu karşılaştırılmış ve ablasyon grubunda kadınların %63'ünün Őikayetlerinden kurtulduğu gsterilmiŐtir. Buna karşın izleme tedavisi yapılan hastalarda bu oran %23'te kalmıŐtır. Aynı çalışmada cerrahi olarak lezyonu çıkarılan hastaların %74'ünde ağrı Őikayetinin tekrarladığı ve ortalama 20 ay gibi bir sürede de hastalarda nüks geliŐtięi bildirilmiştir (173). Ablasyon tedavilerinde elektrocerrahi ablasyonu ile lazer ablasyon arasında etkinlik açısından fark görölmemektedir (174).

Wright ve ark. tarafından yapılan randomize kontrollü çalışmaya evre I veya II endometriyozisi olan kadınlar alınmış ve endometriyozis lezyonlarının ablasyonu ile eksizyonu karŐılaŐtırılmıŐtır. Sonuç olarak 6. ayda ağrı skorlarındaki azalma benzer

olarak bulunmuştur (175). Derin infiltrasyon gösteren endometriyoziste radikal cerrahiye destekleyen görüşler de bulunmaktadır (176).

Adezyolizisin endometriyozisli hastalarda normal anatominin elde edilmesini sağlayarak ağrıyı tedavi ettiği varsayılmaktadır. Pelvik ağrı ve adezyon arasında belirgin bir bağlantı bulunmaması da hesaba katıldığında bu varsayımın doğruluğu tartışılmaya devam etmektedir (177).

Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, izlem yönetimiyle adezyolizis karşılaştırılmış ve adezyolizis sonrası ağrıda belirgin bir azalma gözlenmemiştir (178).

## **2. Endometriyoma'nın Çıkarılması**

Semptomatik endometriyomalar ağrıyı düzeltmek için tedavi edilirken, asemptomatik endometriyomalar sıklıkla teşhisi doğrulamak, malignensiyi ekarte etmek, müdahale sırasında rüptür/abse gibi komplikasyonları önlemek için tedavi edilmektedir. Endometriyomalar total overyan kistektomi veya aspirasyonu sonrası kist kapsülünün ablasyonu ile tedavi edilmektedirler.

Beretta ve ark. tarafından yapılan randomize kontrollü bir çalışmada endometriyomanın iç tabakasının bipolar koagülasyonu ile kistektomi karşılaştırılmış ve kistektomi vakalarında %10 pelvik ağrı izlenirken, koagülasyon yapılan hastalarda bu oran %53 olarak tespit edilmiştir. Toplam gebelik oranları açısından bakıldığında da kistektomi sonrası %67' ye karşılık koagülasyon sonrası %24'lik bir oran bulunmuştur (179).

Endometriomaların tekrarlama olasılığı da yüksek olarak tespit edilmektedir. Liu ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada vakaların %15'inin 2 yıl içinde nüks ettiği tespit edilmiştir (180).

## **3. Presakral Nörektomi (PSN)**

Zullo ve ark. tarafından yapılan randomize kontrollü bir çalışmada PSN'ye artı olarak endometriyozise ait lezyonların çıkarılması yöntemi ile yalnızca eksizyon yapılan hastalar karşılaştırılmış ve PSN'ye artı olarak lezyonların çıkarıldığı hastalarda operasyon sonrası 12. ayda ağrının anlamlı ölçüde azaldığı gösterilmiştir (181). Bir metaanalizde, yalnızca orta hatta ağrısı olanlarda konservatif işlemlere nazaran, PSN sonrası pelvik ağrıda belirgin azalma gösterilmiştir (182).

Zullo ve ark. çalışmasında da kadınların tümünün orta hatta ağrı şikayeti mevcuttur (181).

Yukarıda bahsi geçen tüm cerrahi yöntemler laparotomi ya da laparoskopi ile yapılabilmektedir. Benign over kitlelerinin tedavisinde laparoskopiyi laparotomi yerine destekleyen güçlü kanıtlar olmasına karşın Chapron ve ark. endometriyomanın laparotomik ya da laparoskopik tedavisi arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulmamıştır (183). Endometriyomanın laparoskopik tedavisi, etkinliği ve düşük postoperatif morbiditesi nedeniyle ilk tercih olarak kullanılmaktadır ve %5 oranında laparotomiye geçme riski taşımaktadır (184).

Laparoskopik yöntemle endometriyozis implantlarının çıkartılmasında çalışmalar yüksek etkinlik ve düşük morbidite olduğunu göstermiştir ve laparoskopik presakral nörektominin, laparotomiye göre daha etkin olduğu görünmektedir (185).

Aynı zamanda adezyolizis laparoskopi ile yapılmalıdır. Laparoskopi ile laparotomiye nazaran daha az "de novo" adezyon oluşumu meydana gelmektedir (186).

#### **4. Histerektomi ve Bilateral Salpingooferektomi**

Fertilite istemi olmayan endometriyozisli kadınlarda histerektomi ve bilateral ooferektomi kesin ve en etkili tedavidir. Yapılan çalışmalar endometriyozis nedeniyle histerektomi olan, fakat overleri bırakılan kadınlarda, beraberinde bilateral ooferektomi eklenen kadınlardan 6 kat daha fazla inatçı kronik pelvik ağrı (KPA) ve 8 kat daha fazla ek cerrahi ihtiyacı olduğunu belirlemiştir (187). Endometriyozise bağlı KPA'nın tedavisinde tek başına histerektominin yeri yoktur. Histerektomi ve bilateral ooferektomi endometriyozis tedavisinde en etkin tedavi olmakla beraber, ağrının tekrarlaması, hipoöstrojenizme bağlı yakınmalar ve cerrahi riskler gibi dezavantajları da bulunmaktadır. Histerektomi ile birlikte bilateral ooferektomi yapılan kadınlarda tekrarlayan yakınma oranı %10'dur ve %3,7'sinde ek cerrahi tedavi gereksinimi doğmaktadır. Endometriyozisli hastalarda histerektomi ve bilateral ooferektomi cerrahisi laparoskopik, abdominal veya vajinal yol ile yapılabilir.

Endometriyozise bağlı adezyonlar ve bozulmuş anatomi, sık olarak laparoskopik veya vajinal girişimi zorlaştırır. Bu nedenle, ekipmanın uygunluğuna, hastalığın yaygınlığına ve cerrahın deneyimine uygun cerrahi teknik seçilmelidir. Postmenopozal hastalarda hormon replasman tedavisine (HRT) bağlı olarak meydana gelen kardiyovasküler hastalıklar, artmış meme kanseri riski, klinisyenleri selektif HT kullanımına yöneltmiştir (188).

Histerektomi ve ooferektomi yapılmış endometriyozisli kadınlar, doğal olarak menopoza girmiş kadınlara göre HRT'ye daha fazla ihtiyaç duyarlar. Çünkü cerrahi olarak menopoza giren kadınlar genel olarak daha gençtir ve kaybedilen östrojenin replasmanından yarar görürler. Kadınlarda hipoöstrojenik yan etkiler olan sıcak basmaları, osteoporoz veya azalmış libido'yu engellemek için HRT düşünülmelidir. Tedavinin beklenen doğal menopoz zamanına kadar verilmesi önerilmekle beraber bu durumu destekleyecek kanıt yoktur. Histerektomi ve ooferektomi ile tedavi edilmiş ileri endometriyozisli kadınlarda uterus yokluğunda karşılanmamış östrojen kullanılmasına bağlı olarak hastalığın tekrarladığı bildirilmiştir (189).

Tekrar cerrahi gerektiren yakınmalar görülse de kombine östrojen ve progestin ile hastalık nüksetmemiştir. Histerektomi ve ooferektomi yapılan ve sonrasında karşılanmamış östrojen ile tedavi edilen endometriyozisli kadınlarda endometriyum kanseri olguları da bildirilmiştir (190,191). Bu durumun pelvik endometriyozisten kaynaklanabileceği düşünülmekle beraber cerrahi olarak tedavi edilen ciddi endometriyozisli kadınlarda östrojen replasmanına progestin eklenmesi önerilmektedir.



### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### Kullanılan Cihaz, Alet ve Malzemeler

Bu tez çalışmasında kullanılan cihazlar, laboratuvar gereçleri ve malzemeler Tablo 4’de verilmiştir.

**Tablo 4.** Kullanılan cihaz, alet ve malzemeler

<b>Kullanılan Cihaz, Alet ve Malzemeler</b>	<b>Marka / Model</b>
Derin dondurucu, -80	Thermo Electron Corporation
Derin dondurucu, -20	Altus
Çeşitli hacimlerde otomatik pipetler	Eppendorf
Mikro Santrifüj	Thermo IEC Micromax
Spektrofotometre	Shimadzu, UV-1601
Real-Time PCR Cihazı	Applied Biosistem VIIA 7 Real Time PCR Sistemi – 96 well
Mikro hacimli spektrofotometre	Thermo Nanodrop 2000
Vorteks	IKA vortex genius 3
Çeşitli hacimlerde steril Pipet uçları	Axygen
Buz makinesi	Scotmann
GAPDH	Sentegen
Pd-1 revers	Sentegen
Pd-1 forward	Sentegen

#### Kullanılan Kimyasal Maddeler

Bu tez çalışmasında kullanılan kimyasal maddeler ve üretici firmaları Tablo 5’de verilmiştir

**Tablo 5.** Çalışmada kullanılan kimyasal maddelerin özellikleri ve üretici firmalar

<b>Kimyasal Madde</b>	<b>Üretici firma</b>
Total RNA izolasyon kiti	Kit Ro
RT-PCR reaksiyon ortamı kiti	GeneAll
cDNA sentez kiti	HyperScript (GeneAll)
PD-1 elisa kiti	Bioassay Technology Laboratory
PD-L1 elisa kiti	Bioassay Technology Laboratory
GAPDH	Sentegen
Pd-1 revers	Sentegen
Pd-1 forward	Sentegen

### **3.1. Olguların seçilmesi**

Bu çalışmada, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde ameliyat veya muayene olmuş ve endometriosis ön tanısı ile alınan biyopsi materyalinde histopatolojik olarak veya radyolojik incelemeler sonucunda endometriyozis tanısı almış gönüllü tüm hastalar (eşlik eden malignitesi ve kronik inflamatuvar hastalığı olanlar çalışmaya alınmamıştır) çalışmaya dahil edilip 80 kişilik hasta grubu oluşturuldu. Ayrıca Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalında benign sebeplerle ameliyat edilmiş ve endometriyozisi olmadığı tespit edilmiş eşlik eden malignensi ve kronik inflamatuvar hastalığı olmayan ve yaş ortalaması hasta grubuna benzer dağılım gösteren 65 gönüllü kontrol grubu oluşturuldu. Çalışma öncesi Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 20.02.2018 tarih ve 2018-02/04 sayılı karar ile onay alındı (Ek- 1).

### **3.2. Numunelerin Hazırlanması**

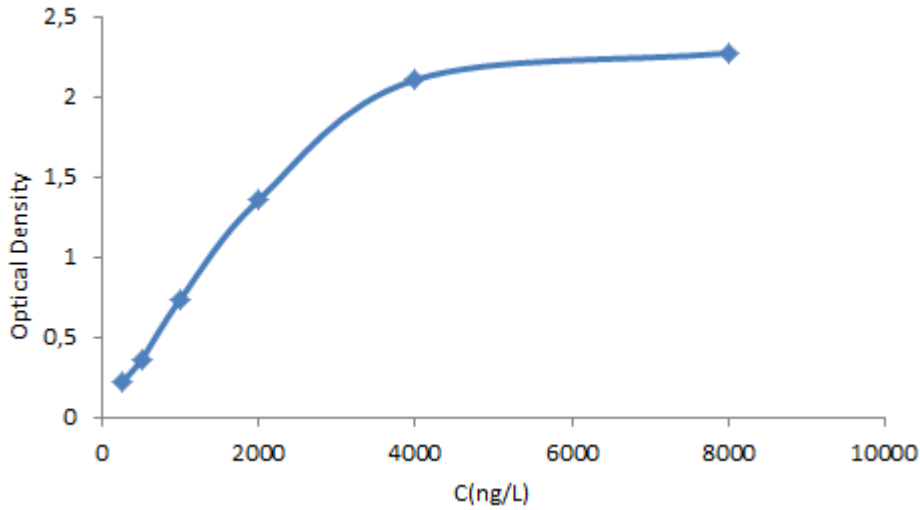
Hastaların muayene ve/veya kontrolleri sırasında hastalardan serum ve plazma için EDTA'lı ve jelli tüplere 15 cc kan alındı. Alınan kan örnekleri 4000 rpm de 10 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen serum örnekleri ependorf tüplere alınarak ilgili parametreler çalışılana kadar -80 °C de muhafaza edildi.

Bioassay Technology Laboratory' e ait İnsan Programlanmış Hücre Ölüm Ligand-1 (PD-L1) Elisa Kiti (Cat. No: E3680Hu) kullanılmıştır. Kitin standart aralığı 20–7000 ng/L olarak verilmiştir.

### Kit Prosedürü

- 1) Bütün reaktifler, standart çözeltiler ve örnekler talimatlara göre hazırlandı. Kullanmadan önce oda sıcaklığında bekletildi. Analizler oda sıcaklığında yapıldı.
- 2) Standartlar kuyucuklara 50 µl eklendi (Standartlara antikor eklenmedi, çünkü standart çözeltisi biotinlenmiş antikor içermekteydi).
- 3) Örnekler 40 µl olarak ilave edildi. Üzerine 10 µl anti-PDCD1LG1 eklendi ve üzerine 50 µl Streptavidin-HRP ilave edildi. 37 C°de 60 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonrası plate 5 kez yıkandı, ardından 50 µl substrat A solusyonu ve 50 µl substrat B solusyonu ilave edildi. 37 C°de karanlıkta 10 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonrası her bir kuyucuğa 50 µl stop solusyonu ilave edildi. Mavi rengin hızla sarıya döndüğü gözlemlendi. Stop solusyon eklenmesinden 10 dakika sonra 450 nanometrede ölçüm alındı.

Elde edilen veriler şekil 8'deki PD-L1 standart eğri grafiği ile değerlendirilmiştir.



Şekil 8. PD-L1 standart eğri grafiği

Bioassay Technology Laboratory'ye ait İnsan Programlanmış Hücre Ölüm-1 (PD-1) Elisa Kiti (Cat. No: E4711Hu) kullanılmıştır. Kitin standart aralığı 5–1000 ng/L olarak verilmiştir.

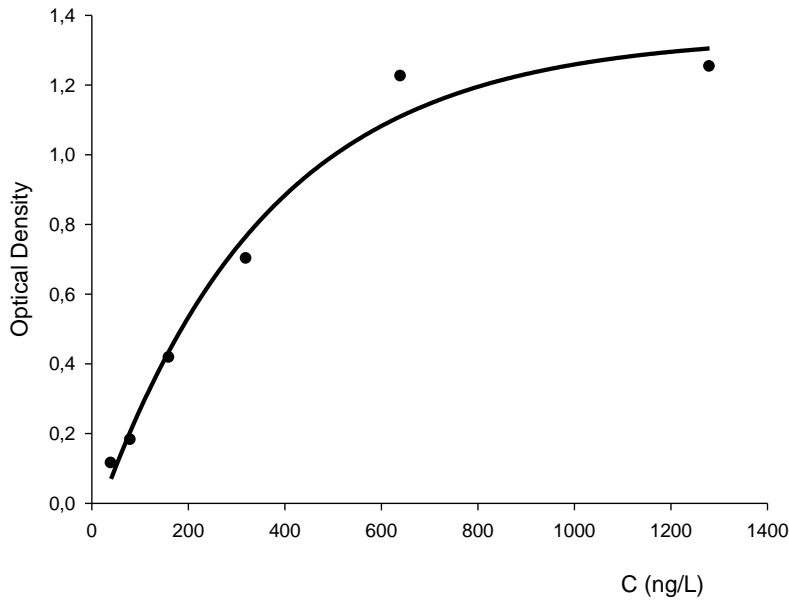
### Kit Prosedürü

1) Bütün reaktifler, standart çözeltiler ve örnekler talimatlara göre hazırlandı. Kullanmadan önce oda sıcaklığında bekletildi. Analizler oda sıcaklığında yapıldı.

2) Standartlar kuyucuklara 50 µl eklendi (Standartlara antikor eklenmedi, çünkü standart çözeltisi biotinlenmiş antikor içermekteydi).

3) Örnekler 40 µl olarak ilave edildi. Üzerine 10 µl anti-PD-1 antikor eklendi ve üzerine 50 µl Streptavidin-HRP ilave edildi. 37 C°de 60 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonrası plate 5 kez yıkandı, ardından 50 µl substrat A solusyonu ve 50 µl substrat B solusyonu ilave edildi. 37 C°de karanlıkta 10 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonrası her bir kuyucuğa 50 µl stop solusyonu ilave edildi. Mavi rengin hızla sarıya döndüğü gözlemlendi. Stop solusyon eklenmesinden 10 dakika sonra 450 nanometrede ölçüm alındı.

Elde edilen veriler şekil 9'daki PD-1 standart eğri grafiği ile değerlendirilmiştir.



Şekil 9. PD-1 standart eğri grafiği

## **PCR (REAL-TİME PCR) ÇALIŞMALARI**

### **Hybrid R ile RNA izolasyonu yapıldı. (GeneAll, Cat no:106-101)**

- 1) Dokunun üzerine 500 ul RiboEx eklendi.
- 2) Oda ısısında 5 dk inkübe edildi. Bu sırada hücre içeriğinin ortaya çıkması için hücre lizis edilmiş oldu.
- 3) Üzerine 100uL kloroform eklendi. Hücrenin açığa çıkan farklı bileşenleri kloroform sayesinde görünür bir faz ayrımı sağlandı.
- 4) 4°C de 12,000g de 15 dk santrifüj yapıldı.
- 5) En üst fazda RNA içeren sıvı başka bir eppendorfa alındı. Alınan sıvının hacmi kadar RB1 Buffer eklendi. Pipetaj yapılan karışım spin kolona aktarıldı. 10.000g de 30 saniye santrifüj yapıldı. Collection tüp yenisi ile değiştirildi.
- 6) Üzerine 500uL SW1 Buffer eklendi. 10.000g de 30 saniye santrifüj yapıldı. Collection tüp yenisi ile değiştirildi.
- 7) Üzerine 500uL RNW Buffer eklendi. 10.000g de 30 saniye santrifüj yapıldı. Collection tüp yenisi ile değiştirildi.
- 8) Herhangi bir Wash Buffer kalma ihtimaline karşı 10,000g de 1 dk santrifüj yapıldı.
- 9) RNase-DNase free 1,5ml lik etiketlenmiş tüplere kolonlar aktarıldı. Üzerine 50uL RNase-free su eklendi ve 1 dk oda sıcaklığında bekletildikten sonra 10,000g de 1 dk santrifüj yapıldı.
- 10) Örnekler -80°C de bekletildi.

RNA izole edilen örneklerden cDNA izolasyonu aşağıdaki protokole göre yapıldı.

**Tablo 6.** HyperScript (GeneAll Cat no: 601-710) kit içeriği

<b>Bileşenler</b>	<b>Miktar</b>
RNA	3 µl (2µg a kadar eklenebilir.)
Oligodt Primer	1µl eklendi
Su(Çift Distile)	Hacim 10µl ye tamamlandı.
65°C de 5 dk inkübasyon sonrası buz üzerine alındı.	
RT master mix	10µl eklendi.
Total 20 µl'ye tamamlandı.	55°C de 60 dk, 85°C de 5 dk inkübe edildi.

cDNA sı elde edilen örneklerin miktarları ölçüldü.(Molecular probes, qubit ssDNA Assay Kit, Life Technologies)

cDNA Miktarları ölçülen örneklerin Real Time PCR ile ekspresyonlarına bakıldı.  
SYBR Green Temelli qRT-PCR ile çalışma yapıldı.

REALAMP SYBR GREEN MASTERMIX (HIGH ROX DYE) (Cat no:801-051)  
kullanıldı.

Tablo 7'de PD-1 ve GAPDH geninin sekans dizilimi, tablo 8'de PCR bileşenleri  
verilirken, Tablo 9'da yapılan PCR çalışmasının koşulları verilmiştir.

**Tablo 7.** PD-1 ve GAPDH geninin sekans dizilimi

Ad	5'	Sekans	3'
PDCD1-F		ACAGTTTCCCTTCCGCTCAC	
PDCD1-R		CAGTTTAGCACGAAGCTCTCC	
GAPDH-F		ACGGATTTGGTCGTATTGGG	
GAPDH-R		TGATTTTGGAGGGATCTCGC	

**Tablo 8.** PCR bileşenleri

PCR BİLEŞENLERİ	Miktar
2X SYBR MASTER MIX	10 $\mu$ L
F(10 $\mu$ m)	1 $\mu$ L
R(10 $\mu$ m)	1 $\mu$ L
ROX	1 $\mu$ L
cDNA	4 $\mu$ L
WATER	3 $\mu$ L
<b>TOTAL</b>	<b>20<math>\mu</math>L</b>

**Tablo 9.** PCR koşulları

95°C	10 dakika	
95°C	15 saniye	
60°C	40 saniye	<b>X40</b>
95	15 saniye	
60	1 dakika	<b>MELT CURVE</b>
95	15 saniye	

### **3.3. İstatistiksel Analiz**

Bu çalışmada çalışma için  $\alpha=0,05$ ,  $\beta=0,10$ ,  $(1-\beta)=0,90$  (R:Sample Allection Ratio:1,7) olarak alındığında 80 hasta ve 65 hasta olmayan bireyin çalışmaya dahil edilmesine karar verildi ve testin gücü  $p=0,90064$  olarak belirlendi. Çalışmamızda elde edilen veriler SPSS 22.0 programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımları yerine getirildiğinde (Kolmogorof-Simirnov) bağımsız gruplarda iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi kullanıldı ve yanılma düzeyi 0,05 olarak alındı.

### **4. BULGULAR**

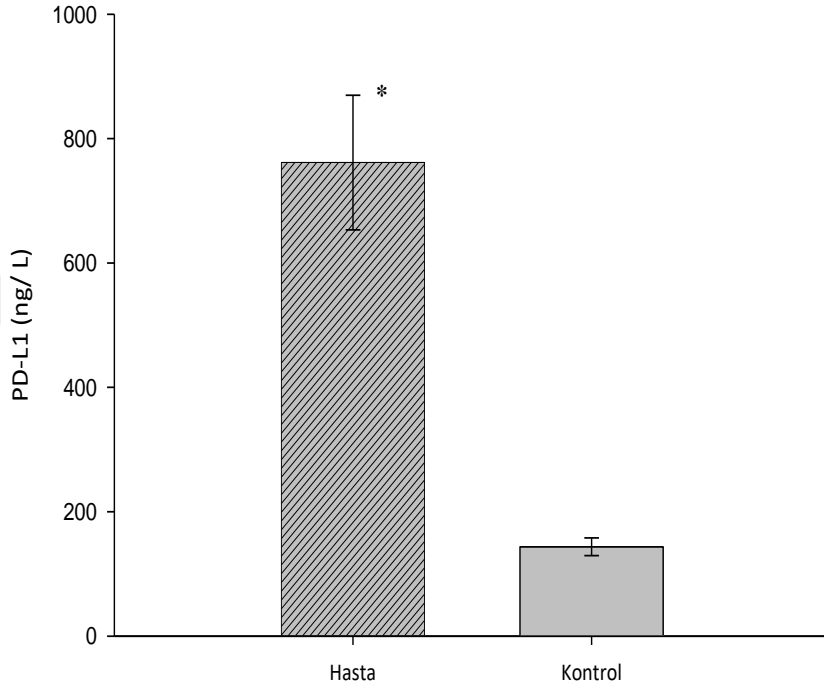
Çalışmaya Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, ameliyat veya muayene olmuş ve endometriosis ön tanısı ile alınan biyopsi materyalinde histopatolojik olarak veya radyolojik incelemeler sonucunda endometriyozis tanısı almış 80 hasta dahil edildi. Ayrıca Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalında benign sebeplerle ameliyat edilmiş ve endometriyozisi olmadığı tespit edilmiş yaş ortalaması hasta grubuna benzer dağılım gösteren 65 gönüllü kontrol grubu da oluşturuldu. Hastalardan alınmış kan örnekleri prospektif olarak incelendi.

#### **4.1. PD-L1 Düzeyi**

Yapılan analiz sonucunda PD-L1 için endometriozis ve kontrol grubu arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ( $p < 0,001$ ) tespit edilmiştir.



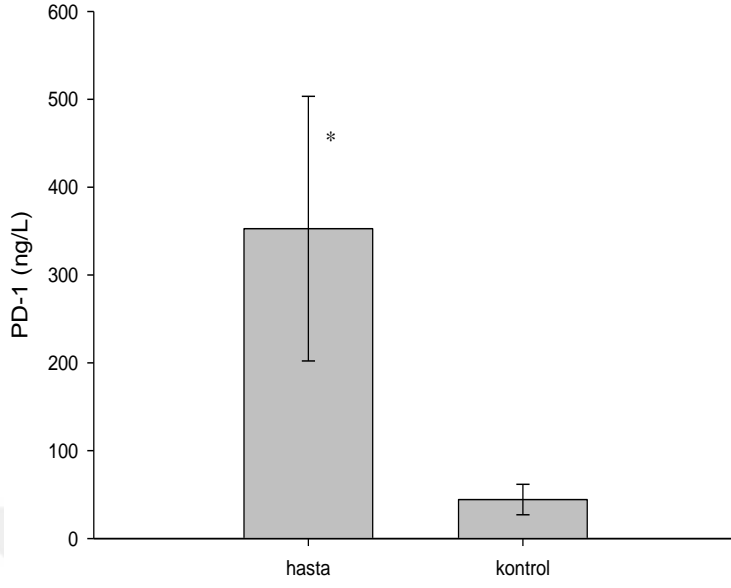
Şekil 10'da görüldüğü üzere endometriozis grubunun PDL-1 değeri yaklaşık  $760 \pm 108$  ng/L olarak bulunurken, kontrol grubunun PDL-1 değeri  $140 \pm 14$  ng/L olarak bulunmuştur. Buna göre endometriozis grubunun PDL-1 değeri, kontrol grubuna göre yaklaşık dört kat daha fazla bulunmuştur.



**Şekil 10.** Hasta ve kontrol grubu PD-L1 ortalama değerleri [\*; kontrolle hasta arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,001$ )].

#### 4.2. PD-1 Düzeyi

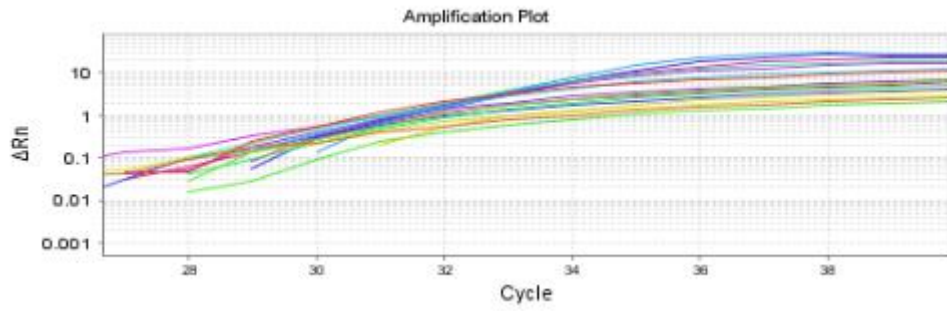
Yapılan analiz sonucunda PD-1 için endometriozis ve kontrol grubu arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ( $p < 0,001$ ) tespit edilmiştir. Şekil 10'da görüldüğü üzere endometriozis grubunun PD-1 değeri yaklaşık  $350 \pm 150$  ng/L olarak bulunurken, kontrol grubunun PDL-1 değeri  $45 \pm 17$  ng/L olarak bulunmuştur. Buna göre endometriozis grubunun PD-1 değeri, kontrol grubuna göre yaklaşık sekiz kat daha fazla tespit edilmiştir.



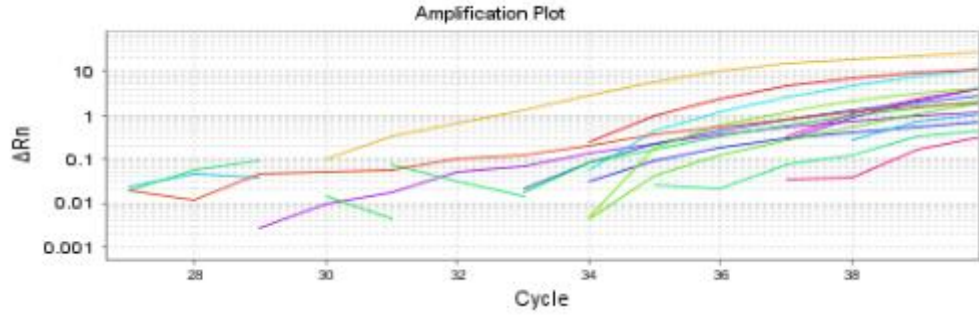
**Şekil 11.** Hasta ve kontrol grubu PD-1 ortalama değerleri [\*; kontrolle hasta arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,001$ )].

#### 4.3. PD-1 Gen Ekspresyon Seviyesi

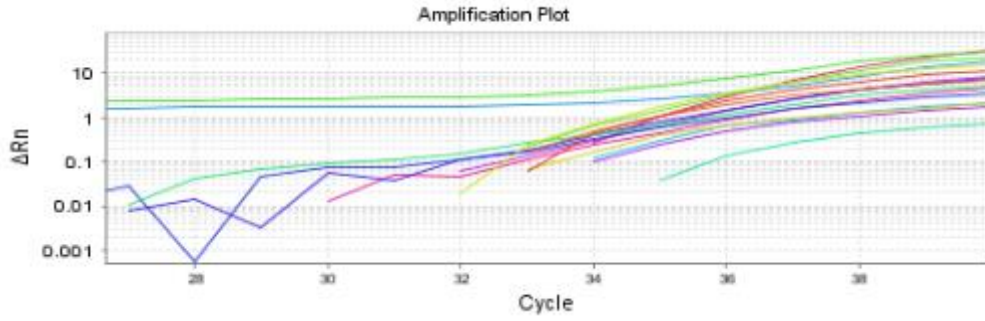
Yapılan analiz sonucunda PD-1 gen ekspresyon seviyesi için endometriozis ve kontrol grubu arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ( $p < 0,001$ ) tespit edilmiştir. RT-PCR sonucuna göre PD-1 geninin kontrole göre ekspresyonu yaklaşık 10 kat artmıştır.



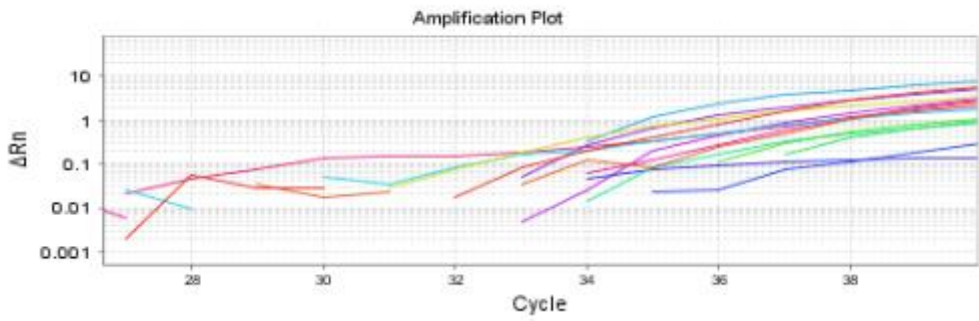
**Resim 1.** Hasta mRNA ekspresyon analizinde elde edilen amplifikasyon eğrileri



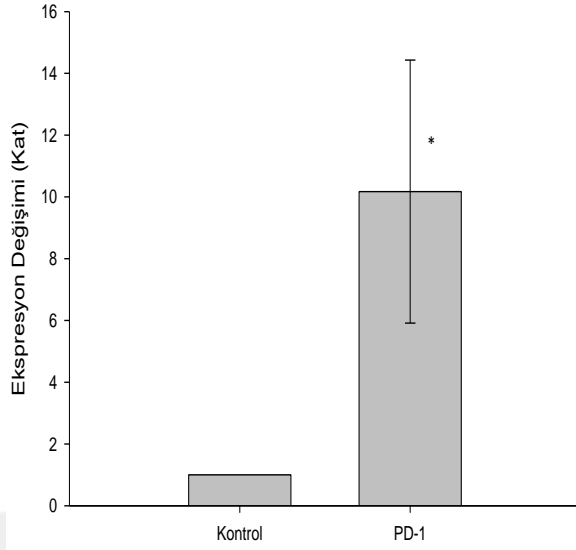
**Resim 2.** GAPDH hasta mRNA ekspresyon analizinde elde edilen amplifikasyon eğrileri



**Resim 3.** Kontrol mRNA ekspresyon analizinde elde edilen amplifikasyon eğrileri



**Resim 4.** GAPDH kontrol mRNA ekspresyon analizinde elde edilen amplifikasyon eğrileri



**Şekil 12.** PD-1 gen ekspresyonuna ait kantitatif RT-PCR Kat değişimi [\*; Kontrol ve PD-1 gen ekspresyonu arasındaki fark anlamlı bulunmuştur. (p<0,001)]

## 5. TARTIŞMA

Endometriyozis, endometriyal stroma ve bezlerin uterus dışında büyümesi ile karakterize östrojen bağımlı, kronik bir inflamatuvar hastalıktır (1). 19. yüzyılda Karl VonRokitansky tarafından myometriyum içerisinde ektopik endometriyum dokusunun gözlenmesi ile keşfedilmesinden günümüze kadar kadınlar arasında sıklığı artan bir halk sağlığı problemi olarak karşımızda durmaktadır (2). Endometriyozis hastalığının üreme çağındaki kadınların yaklaşık %10'unu etkilediği düşünülmektedir. Ayrıca infertil ya da kronik pelvik ağrılı kadınlarda tanıda endometriyozis bulunma oranının % 50'lere kadar ulaşabileceği tahmin edilmektedir (5).

Reprodüktif çağda olan ve endometriyozis hastalığından muzdarip kadınların birçoğu asemptomatiktir. Aynı zamanda da endometriyozisin kesin tanısı laparoskopi ya da laparotomi gibi yöntemlerle elde edilen materyallerin histolojik olarak değerlendirilmesi ile yapılmaktadır. Tüm bu durumlar nedeniyle hastalığın gerçek prevalansını belirlemek çok zordur.

Endometriyozis gelişimi ile alakalı çeşitli kuramlar geliştirilmiştir. Bu kuramlar arasında ilk kullanılan ve en çok kabul göreni 1927 yılında John Sampson tarafından ortaya konulan " Retrograd Akım Teorisi"dir (7).

Adet kanının akışına engel oluşturan, imperfore hymen, serviks darlığı, vajinal atrezi, uterin şekil bozuklukları gibi durumlarda endometriyozis görülme sıklığı artmaktadır (192).

Retrograd menstürasyon insidansının endometriyozisi olan ve olmayan kadınlar arasında benzer olduğunu belirleyen çalışmaların ortaya çıkması ile birlikte endometriyozis hastalığının patogenezinin multifaktöryel olabileceği fikri ortaya çıkmaya başlamıştır. Bunun üzerine Halban tarafından beyin ve akciğerler gibi uzak yerleşimlerin patogenezi açıklanmaya çalışılmıştır. Lenfatik ve Vasküler Yayılım Teorisi adı verilen bir teori belirtilmiştir. Pelvik endometriyozisli hastalara yapılan otopsi serilerinde pelvik lenf nodlarında %29 oranında insidental endometriyozis tespit edilmesi de bu teoriyi desteklemiştir. Tüm bu teorilere rağmen Sampson'un retrograd menstruasyona seconder implantasyon kuramı tüm kuramların merkezinde yer almaya devam etmektedir.

Sampson kuramı hastalığın gelişiminde en çok kabul gören açıklamayı getirmesine rağmen, implantasyondan sorumlu hücrel ve moleküler mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır. Hastalığın gelişiminde çevresel, immünolojik, endokrin ve genetik gibi patolojiler multifaktöryel olarak rol oynamaktadır (193). Endometriyozis histolojik olarak benign bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte gelişim, diğer dokulara infiltrasyon ve bağlanma özellikleri bakımından da maligniteye benzemektedir (194).

Endometriyotik bir yapının gelişmesi, canlılığının devamı için vasküler sistem bağlantısına ve yeni doku meydana getirmeye muhtaçtır (195).

Endometriyozisli hastaların endometriyumları, sağlıklı kadınların endometriyumları ile karşılaştırıldığında yapısal, apoptoz mekanizması, immün sistem elemanları, hücre adezyon molekülleri, proteazlar ve proteaz inhibitörleri, gen ekspresyonları, anjiogenez, protein ve sitokin sentezi açısından farklılıklar içerdiği tespit edilmiştir (196).

Retrograd akım sonrası peritonda biriken endometriyal dokular, makrofajlar ve NK gibi immün sistem hücreleri tarafından fagosite edilmektedir. Endometriyozisli kadınlarda NK hücrelerinin sayısal olarak normal olmalarına karşın fonksiyon olarak endometriyal hücrelerin fagositozları üzerindeki etkilerinin zayıf olduğu öne sürülmektedir (23,24).

Endometriyozisli kadınlarda T lenfositlerinin dâhil olduğu hücrel immünite bozuktur. Aynı zamanda T lenfositlerin, endometriyozisli kadınlarda otolog endometriyuma karşı sitotoksik etkinliği de bozulmuştur (26).

Programlı hücre ölümü (apoptozis), endometriyumun döngüsel değişikliklerinde temel rol oynamaktadır. Endometriyum dokusunda apoptozise olan duyarlılığın azalmasının, kanser biyolojisinde olduğu gibi, endometriyozis etiopatogenezinde görev aldığı düşüncesi artarak kabul görmektedir (27). Ektopik endometriyum hücreleri çeşitli mekanizmalarla apoptozise direnç göstererek yaşamlarını ve proliferasyonlarını devam ettirmektedirler. Bu yönden bakıldığında tümör biyolojisi ile endometriyozis biyolojisi birçok noktada kesişmektedir. Dolayısı ile apoptozis temelli kanser araştırmaları endometriyozis etiopatogenezinin anlaşılmasında önemli ölçüde yol gösterici olacaktır.

T hücre aktivasyonu ve büyümesi için gerekli eş uyarılar, CD28 ve TNF ailesi üyelerine ait olan moleküller tarafından sağlanır. CD28 ailesine ait 4 adet eş uyarıcı molekül tanımlanmıştır. Bunlar CD28, ICOS, CTLA-4 (CD152) ve PD-1 molekülleridir. CD28 ve ICOS T hücre aktivasyonunda pozitif etkili iken, CTLA-4 ve PD-1 molekülleri negatif etki göstermektedir (31).

Koreseptörler, başlıca B7/CD28 ailesi ve TNF/TNF reseptör ailesi olmak üzere iki grupta toplanmaktadır. B7/CD28 ailesi üyeleri genellikle efektör T hücre yanıtını baskılayan sinyaller oluştururken, TNF/TNF reseptör ailesi genellikle T hücre aktivasyonu ve proliferasyonunu uyaran sinyaller oluşturur. B7/CD28 ailesinin bir üyesi olan PD-1 de inhibitör sinyaller oluşturan koreseptörlerden biridir. PD-1, Tasuku Honjo ve ark. tarafından 1992 yılında keşfedilmiş bir moleküldür (35). Programlı hücre ölüm yolağı inflamasyonun geç dönemlerinde devreye girer. Bu yolda aktive T hücrelerin yüzeyinde bulunan PD-1 ile onun ligandı olarak PD-L1 (B7-H1) ve PD-L2 (B7-DC) etkileşerek T hücreler anerjik hale getirilir (36).

PD-1, 288 aminoasitlik (aa) tip I transmembran proteindir ve 2. kromozom üzerindeki Pdc1 geni tarafından kodlanır. PD-1 dinlenme halindeki T hücrelerden eksprese edilmez, aktive olmuş T lenfositler üzerinde eksprese edilir. Ayrıca PD-1'in B lenfositlerde de eksprese edildiği gösterilmiştir. Bu özelliği ile immün regülasyonda CTLA-4'den daha geniş spektruma sahip olabileceğini düşündürmektedir (39).

PD-1, PD-L1(B7-H1) ve PD-L2 (B7-DC) olmak üzere iki liganda sahiptir. Bu ligandlar dendritik hücre ve monositler gibi antijen sunucu hücrelerde eksprese edilirler (42). PD-L1 ekspresyonu, lenfoid olmayan hücrelerde, örneğin kalpteki endotelial hücrelerde, pankreastaki beta hücrelerinde, enflamasyonlu beyin ve kas hücrelerindeki glial hücrelerde de tespit edilir (42-197-198). Bu nedenle PD-1/PD-L yolağının hem lenfoid hem de lenfoid olmayan organlarda immün yanıtı düzenleyebildiği varsayımına ulaşılmıştır (42).

PD-1'in fizyolojik rolü T hücre homeostazını sağlamak ve T hücre aktivasyonu ve proliferasyonu arasındaki dengeyi sağlamaktır. Aktive T hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilen PD-1'in, PD-L1 ligandına bağlanması inhibitör bir sinyal oluşturur ve sitokin salınımını azaltır. PD-1/PD-L1 etkileşimleri sonucu tümör bağışıklık kontrolünden kaçır (45). PD-1 eksik farelerde otoimmün hastalıkların görülmesinde artış olması da PD-1'in negatif immünmodülatör olduğu yolundaki varsayımları güçlendirmektedir (37,38).

PD-1/PD-L1 bağlanmasının hücre sağkalım faktörü olan Bcl-xL'nin indüksiyonunu inhibe ettiğine dair bulgular mevcuttur (47).

PD-1 ile PD-L1 bağlanması CD8+ sitotoksik T hücrelerin efektör etkilerini sınırladığı gibi, TİL'lerde apoptozise yol açar. Yüksek seviyede PD-1 üretimi, TİL işlevlerini sınırlandırır ve tümör etrafında sayılarının azalmasına, böylece de tümörün bağışık yanıtta kurtulmasına olanak sağlar (48).

PD-1/PD-L1 yolağının otoimmün hastalıklarda ve kanser biyolojisinde çok önemli bir yeri bulunmaktadır. Bu duruma bağlı olarak PD-1/PD-L1 yolağının blokajı veya aktivasyonu yeni terapötik bir umut haline gelmiştir. Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, malign melanom, renal hücreli kanser başta olmak üzere birçok kanser türünde PD-1/PD-L1 hedefli immünoterapilerin etkili olduğu yapılan çalışmalarla tespit edilmiştir. Bu ajanlar özellikle standart kemoterapi rejimlerine dirençli tümörlerde etkili olmaktadır. Jinekolojik kanserlerde de PD-1 ve ligandlarının ekspresyonları araştırılmaya başlanmıştır. Sonuç olarak bu yolağın blokajı ile standart kemoterapi rejimlerine dirençli jinekolojik kanser olgularının tedavisinde yeni ve umut veren bir terapötik yöntem bulunmuş olacaktır. Katherine A. tarafından 2018 yılında yayınlanan bir çalışmada immün sistemin endometriyozis başlangıç aşamasında oldukça baskın bir rol oynadığı belirtilmiştir (199).

Literatür kontrol edildiğinde gerek PD-1 gerekse de PD-L1 ekspresyon çalışmalarının etkilendiği dokularda immünhistokimyasal yöntemlerle yapıldığı tespit edilmektedir. Bizim çalışmamızda insan periferik kanında PD-1 düzeyi ve gen ekspresyonu ile birlikte periferik kanda PD-L1 düzeyleri belirlendi. Dokuda yapılan immünhistokimyasal çalışmalarda seçilen tümör alanlarına bağlı olarak PD-1 ve PD-L1 düzeylerinde farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır. Tam kan ile yaptığımız çalışma ile kişisel hatalardan uzaklaşmıştır. Bu çalışmada ilk defa endometriyozisli hasta grubunda periferik kanda PD-1 ve PD-L1 düzeyleri ve PD-1 gen ekspresyonu araştırılmıştır. Sonuçlarımıza göre gen ekspresyon düzeyleri endometriyozis hastaları ile kontrol grubu arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Çalışmamızın sonucu PD-1/PD-L1 immün-kontrol mekanizmasının endometriyozis hastalığında yeni tedavi ajanları geliştirilmesi açısından umut veren bir yöntem olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın planlandığı sırada literatürde endometriyozis hastalığında PD-1 gen ekspresyonu ve/veya PD-L1 düzeyini belirleyen herhangi bir çalışma da bulunmamaktadır.

Thomas J. Herzog ve arkadaşları tarafından 1599 jinekolojik kanserli hastanın dahil edildiği bir çalışmada, hastaların jinekolojik kanser tiplerine göre PD-1 ve PD-L1 ekspresyonları belirlenmiştir. Servikal kanserli hastaların %63'ünde, endometriyal kanserli hastaların %74,9'unda, epitelyal over kanserli hastaların %66,9'unda, germ hücreli ovaryan kanserli hastaların %60'ında, sex cord stromal tümörlü hastaların %37,5'inde, uterin sarkomlu hastaların %57'sinde, vaginal kanserli hastaların %66,7'sinde, vulvar kanserli hastaların ise %57,1'inde PD-1 ekspresyonunda artış tespit edilmiştir. Endometriyozis ile en fazla birliktelik gösteren ovaryan kanser tipi olan Clear Cell ve endometrioid tip kanserli hastalarda sırasıyla %46,3 ve %68,2 oranında PD-1 ekspresyonunda artış tespit edilmesine rağmen çalışmada gen ekspresyonuna ait herhangi bir hesaplama yapılmamıştır (200).

Aynı çalışmada servikal kanserli hastaların %11'inde, endometriyal kanserli hastaların %24,9'unda, epitelyal over kanserli hastaların %13,5'inde, sex cord stromal tümörlü hastaların %75'inde, uterin sarkomlu hastaların %46,5'inde, vaginal kanserli hastaların %33,3'ünde PD-L1 ekspresyonunda artış tespit edilmiştir. Vulvar ve germ hücreli over kanserli olgularda ise PD-L1 artışı tespit edilmemiştir. Çalışma istatistiki bilgi olarak sunulmuştur (200)



Shimachu ve arkadaşları, yetişkin T hücreli lösemi/lenfoma (ATL) CD8+ T hücrelerinin değil, asıl PD-1 ekspresyonunu CD4+ T Hücrelerinin gerçekleştirdiğini göstermişlerdir. Bu çalışma ile hem neoplastik hem de neoplastik olmayan CD4+ T hücrelerinde bu ekspresyonun meydana geldiği gösterilmiştir (201).

MacFarlane ve ark. renal hücreli karsinomlu hastaların periferik kan mononükleer hücrelerinde PD - 1 ekspresyonunun anlamlı derecede arttığını ve efektör T hücrelerindeki ekspresyon düzeylerinin hastalık evresi ile korele olduğunu gözlemişlerdir (202).

Thompson ve arkadaşları, PD-1 eksprese eden immün sistem hücrelerinin seviyelerinin yüksek riskli renal hücreli karsinom hastalarında arttığını göstermiştir (203).

Dorfman ve arkadaşları anjiyoimmünoblastik T hücreli lenfoma ve germinal merkez ilişkili lenfoma için PD-1'in belirteç olduğunu göstermişlerdir (204).

Mo ve arkadaşları tarafından çeşitli histolojik tip ve farklı evrelerdeki endometriyum kanserli hastalarda PD-1 ekspresyonları araştırılmıştır. İyi diferansiye endometriyum kanserli hastalarda PD-1 ekspresyonu %48,6 tespit edilirken, az veya orta diferansiye endometriyum kanserli hastalarda bu oran %73,7 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada endometriyum kanserli hastalarda PD-1 ekspresyonu artış oranı %61,3 olarak tespit edilmişken normal endometriyal dokuda PD-1 ekspresyonunda artış tespit edilmemiştir (205).

Vanderstraeten ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise endometriyum kanserli 30 olgunun tümünde PD-1 ekspresyonunda artış tespit edilmiştir. Aynı zamanda 15 normal endometriyum dokusunda da PD-1 ekspresyonunda artış tespit etmişlerdir (206).

Yapılan bir çalışmada testiküler germ hücreli kanserlerde PD-L1 ekspresyonunun arttığı ve PD-L1 ekspresyonu ile kötü prognoz arasında direkt bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (207).

Mide, over, böbrek, pankreas, meme, malign melanom ve akciğer kanserlerindeki artmış PD-L1 ekspresyonunun kötü prognozla ilgili olduğu gösterilmiştir (208-211).

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmaya, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında, ameliyat veya muayene olmuş ve endometriosis ön tanısı ile alınan biyopsi materyalinde histopatolojik olarak veya radyolojik incelemeler sonucunda endometriyozis tanısı almış 80 hasta dahil edildi. Ayrıca Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalında benign sebeplerle ameliyat edilmiş ve endometriyozisi olmadığı tespit edilmiş yaş ortalaması hasta grubuna benzer dağılım gösteren 65 gönüllü kontrol grubu da oluşturuldu.

- Endometriyozis hastaları ile PD-1 düzeyi arasında anlamlı bir ilişki vardır.
- Endometriyozis hastaları ile PD-L1 düzeyi arasında anlamlı bir ilişki vardır.
- Endometriyozis hastalarında PD-1 gen ekspresyonundaki artış anlamlı olarak bulunmuştur
- Endometriyozis hastalarının periferik kan hücrelerinde PD-1, PD-L1 düzeyini ve PD -1 gen ekspresyonunu inceleyen ilk çalışma olması nedeniyle, farklı populasyonlarda, hasta ve kontrol sayıları artırılarak yeni çalışmalarla bu sonuçlar desteklenmelidir.
- Çalışmamızın sonucu PD-1/PD-L1 immün-kontrol mekanizmasının endometriyozis hastalığında yeni tedavi ajanları geliştirilmesi açısından umut veren bir yöntem olabileceğini düşündürmektedir.

## **7. KAYNAKÇA**

- 1.** Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med* 360: 268–79, 2009.
- 2.** Nezhat C. , Nezhat F. , Nezhat C. , Endometriosis: ancient disease, ancient treatments. *Fertility and sterility* 98: S1-62, 2012.
- 3.** Brotherson L. *Dissertiomedicainauguralis de utere inflammationeejusdem.* Edinburgh, Balfour and Smellie, 16-22, 1776.
- 4.** Simoens S, Hummelshoj L, D'Hooghe T. Endometriosis: cost estimates and methodological perspective. *Hum Reprod Update*.13: 395–404, 2007.
- 5.** Rogers PA, D'Hooghe TM, Fazleabas A, Gargett C, Giudice L, Montgomery GW, et al. Priorities for endometriosis research: recommendations from an international consensus workshop. *Reprod Sci*. 16: 335-46, 2009.
- 6.** Houston D.E., Noller K.L., Melton, 3rd, L.J., Selwyn B.J., Hardy R.J., Incidence of pelvic endometriosis in Rochester, Minnesota, 1970-1979. *American journal of epidemiology* 125: 959-969, 1987.
- 7.** Sampson J.A. , Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 14: 422-469, 1927.
- 8.** Giudice LC, Kao LC: Endometriosis. *Lancet* 364:1789, 2004.
- 9.** Ishimura T. , Masuzaki H. , Peritoneal endometriosis: endometrial tissue implantation as its primary etiologic mechanism. *American journal of obstetrics and gynecology* 165: 210-214, 1991.
- 10.** Scott R.B. , Te Linde R.W. , Wharton, Jr. L.R. , Further studies on experimental endometriosis. *American journal of obstetrics and gynecology* 66: 1082-1103, 1953.
- 11.** Olive D.L. , Henderson D.Y. , Endometriosis and mullerian anomalies. *Obstetrics and gynecology* 69: 412-415, 1987.
- 12.** Foster D.C. , Stern J.L. , Buscema J. , Rock J. A. , Woodruff J. D., Pleural and parenchymal pulmonary endometriosis. *Obstetrics and gynecology* 58: 552-556, 1981.
- 13.** Moore JG, Binstock MA, Growdon WA. The clinical implications of retroperitoneal endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 158 (6 Pt 1): 1291-8, 1988 Jun.

14. Suginami H. , A reappraisal of the coelomic metaplasia theory by reviewing endometriosis occurring in unusual sites and instances. *American journal of obstetrics and gynecology* 165: 214-218, 1991.
15. Vinatier D, Orazi G, Cosson M, et al: Theories of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 96: 21, 2001.
16. Bontis JN, Vavilis DT: Etiopathology of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 816:305, 1997.
17. Gurates B. , Bulun S.E. , Endometriosis: the ultimate hormonal disease. *Seminars in reproductive medicine* 21: 125-134, 2003.
18. Kitawaki J., Kado N., Ishihara H., Koshiba H., Kitaoka Y., Honjo H., Endometriosis: the pathophysiology as an estrogen-dependent disease. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 83: 149-155, 2002.
19. Çolgar U. *Reproductive Endocrinology and Infertility*, 1. Edition. 10. Endometriyozis, 109 – 129, 2006.
20. Zeitoun K, Takayama K; et al. Deficient 17 beta – hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in endometriosis: faile to metabolize 17beta – estradiol. *J Clin Endocrinol Metab* 83(12): 4474-80, 1998.
21. Bruner-Tran KL, Carvalho-Macedo AC, Duleba AJ, Crispens MA, Osteen KG. Experimental endometriosis in immunocompromised mice after adoptive transfer of human leukocytes. *Fertil Steril* 93(8): 2519-24, 2010 May 15.
22. Seli E., Arici A., Endometriosis: interaction of immune and endocrine systems. *Seminars in reproductive medicine* 21: 135-144, 2003.
23. Oosterlynck D.J., Cornillie F.J., Waer M., Koninckx P.R., Immunohistochemical characterization of leucocyte subpopulations in endometriotic lesions. *Archives of gynecology and obstetrics* 253:197-206, 1993.
24. Jeung I., Cheon K., Kim M.R., Decreased Cytotoxicity of Peripheral and Peritoneal Natural Killer Cell in Endometriosis. *BioMed research international* 2016.
25. Steele RW, Dmowski WP, Marmer DJ: Immunologic aspects of human endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 6:33, 1984.
26. Gleicher N, Dmowski WP, Siegel I, et al: Lymphocyte subsets in endometriosis. *Obstet Gynecol* 63:463, 1984.

27. Dmowski, WP, Ding, J, Shen, J, Rana, N, Fernandez, BB and Braun, DP. Apoptosis in endometrial glandular and stromal cells in women with and without endometriosis. *Hum Reprod* 16: 1802-8, 2001.
28. Lafferty KJ, Cunningham AJ. A new analysis of allogeneic interactions. *Aust.J. Exp. Biol. Med. Sci.* 53: 27–42, 1975.
29. Tivol EA, Borriello F, Schweitzer AN, Lynch WP, Bluestone JA, Sharpe AH. Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. *Immunity* 3: 541–47, 1995.
30. Waterhouse P, Penninger JM, Timms E, Wakeham A, Shahinian A, et al. Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in *Ctla-4*. *Science* 270: 985–88, 1995.
31. Karaselek M.A, REİSLİ İ., T Hücrelerin Eş Uyarıcı ve İnhibitörleri: CD28 Ailesi, *Asthma Allergy Immunol* 14: 49-55, 2016.
32. Frauwirth KA, Thompson CB. Activation and inhibition of lymphocytes by costimulation. *J Clin Invest* 109: 295-9, 2016.
33. Warrington KJ, Vallejo AN, Weyand CM, Goronzy JJ. CD28 loss in senescent CD4 T cells: Reversal by interleukin-12 stimulation. *Blood* 101:3543-9, 2003.
34. Keir, M.E., ve ark., PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu. Rev. Immunol* 26: p. 677-704, 2008.
35. Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, Bourque K, Chernova T, Nishimura H, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med.* 192(7):1027-34, 2000.
36. Green MR, Monti S, Rodig SJ, Juszczynski P. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood* 116(17):3268-3277, 2010.
37. Nishimura, H. et al. Immunological studies on PD-1 deficient mice: implication of PD-1 as a negative regulator for B cell responses. *Int. Immunol.* 10: 1563–1572, 1998.

38. Nishimura, H. et al. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity* 11: 141–151, 1999.
39. Agata Y, Kawasaki A, Nishimura H, Ishida Y, Tsubata T, Yagita H, et al. Expression of the PD-1 antigen on the surface of stimulated mouse T and B lymphocytes. *Int Immunol* 8: 765-72, 1996.
40. Okazaki, T. et al. New regulatory co-receptors: inducible costimulator and PD-1. *Curr. Opin. Immunol.* 14: 779–782, 2002.
41. Nielsen C, Ohm-Laursen L, Barington T, Husby S, Lillevang ST. Alternative splice variants of the human PD-1 gene. *Cell. Immunol.* 235:109–16, 2005.
42. Okazaki T, Honjo T. The PD-1-PD-L pathway in immunological tolerance. *Trends Immunol* 27:195-201, 2006.
43. Scognamiglio G, Chiara AD, Bonito MD, Tatangelo F, et al. Variability in immunohistochemical detection of programmed death ligand 1 (PD-L1) in cancer tissue types. *Int J Mol Sci* 17(5):790, 2016.
44. Keir ME, Francisco LM, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in T-cell immunity. *Current Opinion in Immunology* 19(3):309–314, 2007.
45. Atanackovic D, Luetkens T, Kroger N. Coinhibitory molecule PD-1 as a potential target for the immunotherapy of multiple myeloma. *Leukemia* 1–8, 2013.
46. Carter L, Fouser LA, Jussif J, Fitz L, Deng B, et al. PD-1:PD-L inhibitory pathway affects both CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells and is overcome by IL-2. *Eur. J. Immunol.* 32: 634–43, 2002.
47. Chemnitz JM, Parry RV, Nichols KE, June CH, Riley JL. SHP-1 and SHP-2 associate with immunoreceptor tyrosine-based switch motif of programmed death 1 upon primary human T cell stimulation, but only receptor ligation prevents T cell activation. *J. Immunol.* 173:945–54, 2004.
48. Inman, B.A., et al., Costimulation, coinhibition and cancer. *Current cancer drug targets*, 7(1): p. 15-30, 2007.
49. Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, Okazaki T, Honjo T, Minato N. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci USA* 99: 12293-7, 2002.
50. Okazaki T, Maeda A, Nishimura H, Kurosaki T, Honjo T. PD-1 immunoreceptor inhibits B cell receptor-mediated signaling by recruiting src

homology 2-domaincontaining tyrosine phosphatase 2 to phosphotyrosine. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98: 13866–71, 2001.

**51.** Eppihimer MJ, Gunn J, Freeman GJ, Greenfield EA, Chernova T, et al. Expression and regulation of the PD-L1 immunoinhibitory molecule on microvascular endothelial cells. *Microcirculation* 9: 133–45, 2002.

**52.** Schreiner B, Mitsdoerffer M, Kieseier BC, Chen L, Hartung HP, et al. Interferon- $\beta$  enhances monocyte and dendritic cell expression of B7-H1 (PD-L1), a strong inhibitor of autologous T-cell activation: relevance for the immune modulatory effect in multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* 155: 172–82, 2004.

**53.** Lee SJ, Jang BC, Lee SW, Yang YI, Suh SI, et al. Interferon regulatory factor-1 is prerequisite to the constitutive expression and IFN- $\gamma$ -induced upregulation of B7-H1(CD274). *FEBS Lett.* 580: 755–62, 2006.

**54.** Liu J, Hamrouni A, Wolowiec D, Coiteux V, Kuliczkowski K, et al. Plasma cells from multiple myeloma patients express B7-H1 (PD-L1) and increase expression after stimulation with IFN- $\alpha$  and TLR ligands via a MyD88-, TRAF6-, and MEK-dependent pathway. *Blood* 110: 296–304, 2007.

**55.** Parsa AT, Waldron JS, Panner A, Crane CA, Parney IF, et al. Loss of tumor suppressorPTEN function increases B7-H1 expression and immunoresistance in glioma. *Nat. Med.* 13: 84–88, 2007.

**56.** Zhong X, Tumang JR, Gao W, Bai C, Rothstein TL. PD-L2 expression extends beyond dendritic cells/macrophages to B1 cells enriched for VH11/VH12 and phosphatidylcholine binding. *Eur. J. Immunol.* 37: 2405–10, 2007.

**57.** Liang SC, Latchman YE, Buhlmann JE, Tomczak MF, Horwitz BH, et al. Regulation of PD-1, PD-L1, and PD-L2 expression during normal and autoimmune responses. *Eur. J. Immunol.* 33: 2706–16, 2003.

**58.** Brown JA, Dorfman DM, Ma FR, Sullivan EL, Munoz O, et al. Blockade of programmed death-1 ligands on dendritic cells enhances T cell activation and cytokine production. *J. Immunol.* 170: 1257–66, 2003.

**59.** Probst HC, McCoy K, Okazaki T, Honjo T, van den Broek M. Resting dendritic cells induce peripheral CD8<sup>+</sup> T cell tolerance through PD-1 and CTLA-4. *Nat. Immunol* 6: 280–86, 2005.

**60.** Keir ME, Liang SC, Guleria I, Latchman YE, Qipo A, et al. Tissue expression of PD-L1 mediates peripheral T cell tolerance. *J. Exp. Med.* 203: 883–95, 2006.

61. Grabie N, Gotsman I, Dacosta R, Pang H, Stravrakis G, et al. Endothelial PD-L1 regulates CD8+ T cell mediated injury in the heart. *Circulation* 116: 2062–71, 2007.
62. Keir ME, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 regulates self-antigen specific responses in lymph nodes and tissues. *J. Immunol.* 179: 5064–70, 2007.
63. Baecher-Allan C, Brown JA, Freeman GJ, Hafler DA. CD4+CD25+ regulatory cells from human peripheral blood express very high levels of CD25 ex vivo. *Novartis Found. Symp.* 252: 67–88, 2003.
64. Krupnick AS, Gelman AE, Barchet W, Richardson S, Kreisel FH, et al. Murinevascular endothelium activates and induces the generation of allogeneicCD4+25+Foxp3+ regulatory T cells. *J. Immunol.* 175: 6265–70, 2005.
65. Sampson JA. Endometrial carcinoma of the ovary, arising in endometrial tissue in that organ. *Arch Surg* 10(1): 1-72, 1925.
66. Heidemann LN, Hartwell D, Heidemann CH, Jochumsen KM. The relation between endometriosis and ovarian cancer - a review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 93(1): 20-31, 2014.
67. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, Lee A, Near AM, Webb PM, et al; Ovarian Cancer Association Consortium. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol* 13(4): 385-94, 2012.
68. Somigliana E, Vigano' P, Parazzini F, et al. Association between endometriosis and cancer: a comprehensive review and a critical analysis of clinical and epidemiological evidence. *Gynecol Oncol* 101: 331, 2006.
69. Kim HS, Kim TH, Chung HH, Song YS. Risk and prognosis of ovarian cancer in women with endometriosis: a meta-analysis. *Br J Cancer* 110(7): 1878-90, 2014.
70. Kobayashi H, Sumimoto K, Kitanaka T, Yamada Y, Sado T, Sakata M, et al. Ovarian endometrioma-- risks factors of ovarian cancer development. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 138(2): 187-93, 2008.
71. Kawaguchi R, Tsuji Y, Haruta S, Kanayama S, Sakata, M, Yamada Y, et al. Clinicopathologic features of ovarian cancer in patients with ovarian endometrioma. *J Obstet Gynaecol Res* 34(5): 872-7, 2008.
72. Kobayashi H. Ovarian cancer in endometriosis: epidemiology, natural history, and clinical diagnosis. *Int J Clin Oncol* 14(5): 378-82, 2009.



- 73.** Lin J, Qin J, Sangvatanakul V. Human epididymis protein 4 for differential diagnosis between benign gynecologic disease and ovarian cancer: a systematic review and metaanalysis. *Eu Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 167(1): 81-5, 2013.
- 74.** Moore RG, Miller MC, Steinhoff MM, Skates SJ, Lu KH, Lambert-Messerlian G, et al. Serum HE4 levels are less frequently elevated than CA125 in women with benign gynecologic disorders. *Am J Obstet Gynecol* 206(4): 351.e1-8, 2012.
- 75.** Brinton LA, Gridley G, Persson I, Baron J, Bergqvist A. Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 176(3): 572-9, 1997.
- 76.** Brinton LA, Westhoff CL, Scoccia B, Lamb EJ, Althuis MD, Mabie JE, et al. Causes of infertility as predictors of subsequent cancer risk. *Epidemiology* 16(4):500-7, 1997.
- 77.** Venn A, Watson L, Bruinsma F, Giles G, Healy D. Risk of cancer after use of fertility drugs with in-vitro fertilisation. *Lancet* 354(9190): 1586-90, 1999.
- 78.** Melin A, Sparen P, Bergqvist A. The risk of cancer and the role of parity among women with endometriosis. *Hum Reprod* 22(11): 3021-6, 2007.
- 79.** Melin A, Sparen P, Persson I, Bergqvist A. Endometriosis and the risk of cancer with special emphasis on ovarian cancer. *Hum Reprod* 21(5): 1237-42, 2006.
- 80.** Zucchetto A, Serraino D, Polesel J, Negri E, De Paoli A, Dal Maso L, et al. Hormone-related factors and gynecological conditions in relation to endometrial cancer risk. *Eur J Cancer Prev* 18(4): 316-21, 2009.
- 81.** Treloar S.A., Bell T.A., Nagle C.M., Purdie D.M., Green A.C., Early menstrual characteristics associated with subsequent diagnosis of endometriosis. *American journal of obstetrics and gynecology* 202, 534.e531-536, 2010.
- 82.** Ballard K.D., Seaman H.E., de Vries C.S., Wright J.T., Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study-- Part 1. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 115, 1382-1391, 2008.
- 83.** Giudice L.C., Clinical practice. Endometriosis. *The New England journal of medicine* 362, 2389-2398, 2010.
- 84.** Upson K., Sathyanarayana S., Scholes D., Holt V.L., Early-life factors and endometriosis risk. *Fertility and sterility* 104, 964-971.e965, 2015.

- 85.** Hediger M.L., Hartnett H.J., Louis G.M., Association of endometriosis with body size and figure. *Fertility and sterility* 84, 1366-1374, 2005.
- 86.** Missmer S.A., Chavarro J.E., Malspeis S., et al. A prospective study of dietary fat consumption and endometriosis risk. *Human reproduction (Oxford, England)* 25, 1528-1535, 2010.
- 87.** Missmer S. A., Hankinson S.E., Spiegelman D., Barbieri R.L., et al. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *American journal of epidemiology* 160, 784-796, 2004.
- 88.** Simpson JL, Elias S, Malinak LR, et al: Heritable aspects of endometriosis. I. Genetic studies. *Am J Obstet Gynecol* 137:327, 1980.
- 89.** Malinak LR, Buttram VC Jr., Elias S, et al: Heritage aspects of endometriosis. II. Clinical characteristics of familial endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 137:332, 1980.
- 90.** Bischoff F.Z., Simpson J.L., Heritability and molecular genetic studies of endometriosis. *Human reproduction update* 6, 37-44, 2000.
- 91.** Govatati S., Deenadayal M., Shivaji S., Bhanoori M., Mitochondrial NADH:ubiquinone oxidoreductase alterations are associated with endometriosis. *Mitochondrion* 13, 782-790, 2013.
- 92.** Jones RK, et al. Apoptosis and bcl-2 expression in normal human endometrium, endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod* 13. 3496-3502, 1998.
- 93.** Cramer, DW, Hornstein, MD, Ng, WG and Barbieri, RL. Endometriosis associated with the N314D mutation of galactose-1-phosphate uridyl transferase (GALT). *Mol Hum Reprod* 2: 149-52, 1996.
- 94.** Baranova, H, Bothorishvilli, R, Canis, M, Albuisson, E, Perriot, S, Glowaczower, E, Bruhat, MA, Baranov, V and Malet, P. Glutathione Stransferase M1 gene polymorphism and susceptibility to endometriosis in a French population. *Mol Hum Reprod* 3: 775-80, 1997.
- 95.** Nakago, S, Hadfield, RM, Zondervan, KT, Mardon, H, Manek, S, Weeks, DE, Barlow, D and Kennedy, S. Association between endometriosis and N-acetyl transferase 2 polymorphisms in a UK population. *Mol Hum Reprod* 7: 1079-83, 2001.
- 96.** Breech L.L., Laufer M.R., Obstructive anomalies of the female reproductive tract. *The Journal of reproductive medicine* 44, 233-240, 1999.

- 97.** Schattman G.L., Grifo J.A., Birnbaum S., Laparoscopic resection of a noncommunicating rudimentary uterine horn. A case report. *The Journal of reproductive medicine* 40, 219-220, 1995.
- 98.** Rier S., Foster W.G., Environmental dioxins and endometriosis. *Seminars in reproductive medicine* 21, 145-154, 2003.
- 99.** Donnez J, Nisolle M, Smoes P, Gillet N, Beguin S, Casanas-Roux F, Peritoneal endometriosis and endometriotic nodules of the rectovaginal septum are two different entities. *Fertil Steril* 66: 362, 1996.
- 100.** Berkley KJ, Rapkin AJ, Papka RE: The pains of endometriosis. *Science* 308:1587, 2005.
- 101.** Dell Endometriosi GIPIIS, Relationship between stage, site and morphological characteristics of pelvic endometriosis and pain, *Hum Reprod* 16: 2668, 2001.
- 102.** Davis GD, Thillet E, Lindemann J. Clinical characteristics of adolescent endometriosis. *J Adolesc Health* 14: 362, 1993.
- 103.** De Graaff A.A., Van Lankveld J., L. Smits J., Van Beek J.J., Dunselman G.A., Dyspareunia and depressive symptoms are associated with impaired sexual functioning in women with endometriosis, whereas sexual functioning in their male partners is not affected. *Human reproduction (Oxford, England)* 31, 2577-2586, 2016.
- 104.** Ferrero S, Esposito F, Abbamonte LH, et al: Quality of sex life in women with endometriosis and deep dyspareunia. *Fertil Steril* 83: 573, 2005.
- 105.** Vercellini P, Meschia M, De Giorgi O, et al: Bladder detrusor endometriosis: clinical and pathogenetic implications. *J Urol* 155: 84, 1996.
- 106.** Blackburn-Munro G, Blackburn-Munro R. Pain in the brain: are hormones to blame? *Trends Endocrinol Metab* 14: 20-27, 2003.
- 107.** 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* 11: 387, 1996.
- 108.** Matorras R, Rodriguez F, Pijoan JI, et al: Women who are not exposed to spermatozoa and infertile women have similar rates of stage I endometriosis. *Fertil Steril* 76: 923, 2001.
- 109.** Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertility and sterility* 98, 591-598, 2012.

- 110.** Kao L.C., 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, 2870-2881, 2003.
- 111.** Garrido N., Navarro J., Garcia-Velasco J., et al. The endometrium versus embryonic quality in endometriosis-related infertility. *Human reproduction update* 8, 95-103, 2002.
- 112.** Sanchez A.M., Vigano P., Somigliana E., et al. The distinguishing cellular and molecular features of the endometriotic ovarian cyst: from pathophysiology to the potential endometrioma-mediated damage to the ovary. *Human reproduction update* 20, 217-230, 2014.
- 113.** Chapron C., Dubuisson J.B., Pansini V., et al. Routine clinical examination is not sufficient for diagnosing and locating deeply infiltrating endometriosis. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists* 9, 115-119, 2002.
- 114.** Hornstein MD, Harlow BL, Thomas PP, et al: Use of a new CA 125 assay in the diagnosis of endometriosis. *Hum Reprod* 10: 932, 1995.
- 115.** 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.
- 116.** Telimaa S, Kauppila A, Ronnberg L., et al: Elevated serum levels of endometrial secretory protein PP14 in patients with advanced endometriosis. Suppression by treatment with danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate. *Am J Obstet Gynecol* 161: 866, 1989.
- 117.** Zhang Y., Qiao C., Li L., Zhao X., Li Y., Serum HE4 is more suitable as a biomarker than CA125 in Chinese women with benign gynecologic disorders. *African health sciences* 14, 913-918, 2014.
- 118.** Ortiz-Munoz B., Aznar-Oroval E., Garcia A., et al. HE4, Ca125 and ROMA algorithm for differential diagnosis between benign gynaecological diseases and ovarian cancer. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine* 35, 7249-7258, 2014.
- 119.** Noventa M., Saccardi C., Litta P., et al. Ultrasound techniques in the diagnosis of deep pelvic endometriosis: algorithm based on a systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility* 104, 366-383.e362, 2015.

- 120.** Stratton PC, Winkel C, et al. Diagnostic accuracy of laparoscopy, magnetic resonance imaging, and histopathologic examination for the detection of endometriosis. *Fertil Steril* 79(5): 1078-85, 2003.
- 121.** Exacoustos C., Manganaro L., Zupi E., Imaging for the evaluation of endometriosis and adenomyosis. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology* 28, 655-681, 2014.
- 122.** Vercellini P., Vendola N., Bocciolone L., et al. Reliability of the visual diagnosis of ovarian endometriosis. *Fertility and sterility* 56, 1198-1200, 1991.
- 123.** 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.
- 124.** Martin DC, Hubert GD, Vande Zwag R, el-Zeky FA. Laparoscopic appearances of peritoneal endometriosis. *Fertil Steril* 51: 63, 1989.
- 125.** Stripling MC, Martin DC, Chatman DL, Zwaag RV, Poston WM. Subtle appearances of pelvic endometriosis. *Fertil Steril* 49: 427, 1988.
- 126.** Jansen RPS, Russell P. Nonpigmented endometriosis: clinical, laparoscopic and pathologic definition. *Am J Obstet Gynecol* 155: 1154, 1986.
- 127.** Nisolle M, Paindaveine B, Bourdon A, Berliere M, Casanas-Roux F, Donnez J. Histologic study of peritoneal endometriosis in infertile women. *Fertil Steril* 53: 84, 1990.
- 128.** 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.
- 129.** Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, Lesaffre E, Cornillie FJ. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril* 55: 759, 1991.
- 130.** Nezhat F, Nezhat C, Allan CJ, et al: Clinical and histologic classification of endometriomas. Implications for a mechanism of pathogenesis. *J Reprod Med* 37: 771, 1992.
- 131.** American Society for Reproductive Medicine: Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 67: 817, 1997.

- 132.** Winkel CA, Evaluation and management of women with endometriosis, *Obstet Gynecol* 102: 397, 2003.
- 133.** Sampson, J.A., Perforating hemorrhagic (chocolate) cysts of the ovary: their importance and especially their relation to pelvic adenomas of endometrial type (adenomyoma of the uterus, rectovaginal septum, sigmoid, etc.). *Archives of Surgery*, 1921. 3(2): p. 245-323 - ACOSTA, A.A., et al., A proposed classification of pelvic endometriosis. *Obstetrics & Gynecology* 42(1): p. 19-25, 1991.
- 134.** Buttram, V.C., Jr., An expanded classification of endometriosis. *Fertil Steril*, 30(2): p. 240-2, 1978.
- 135.** Revised American Fertility Society classification of endometriosis: 1985. *Fertil Steril*, 43(3): p. 351-2, 1985.
- 136.** Guzick, D., D. Bross, and J. Rock, Assessing the efficacy of The American Fertility Society's classification of endometriosis: application of a dose-response methodology. *Fertility and sterility*, 38(2): p. 171-176, 1982.
- 137.** Adamson, G., L. Frison, and E. Lamb, Endometriosis: studies of a method for the design of a surgical staging system. *Fertility and sterility*, 38(6): p.659-666, 1982.
- 138.** Tuttlies, F., et al., [ENZIAN-score, a classification of deep infiltrating endometriosis]. *Zentralblatt fur Gynakologie*, 127(5): p. 275-281, 2005.
- 139.** Committee, E.C., Ad hoc committee of the AAGL. AAGL Endometriosis Tabulation System, 90: p. 650-635, 2007.
- 140.** Martin, D., et al. New classification of endometriosis: do we need it. in AAGL Annual Meeting. 2009.
- 141.** Ota H, Igarashi S, Sasaki M, et al: Distribution of cyclooxygenase-2 in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod* 16: 561, 2001.
- 142.** Efstathiou JA, Sampson DA, Levine Z, et al: Nonsteroidal antiinflammatory drugs differentially suppress endometriosis in a murine model. *Fertil Steril* 83: 171, 2005.
- 143.** Nasir L, Bope ET: Management of pelvic pain from dysmenorrhea or endometriosis. *J Am Board Fam Pract* 17 (Suppl): S43, 2004.
- 144.** Jones SC: Relative thromboembolic risks associated with COX-2 inhibitors. *Ann Pharmacother* 39: 1249, 2005.

- 145.** Vercellini P, Trespidi L, Colombo A, et al: A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril* 60: 75, 1993.
- 146.** Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, et al: Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen. *Fertil Steril* 80: 560, 2003.
- 147.** Gallo MF, Nanda K, Grimes DA, et al: 20 mcg versus >20 mcg estrogen combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* CD003989, 2005.
- 148.** Telimaa S, Puolakka J, Ronnberg L, et al: Placebo-controlled comparison of danazol and highdose medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 1: 13, 1987.
- 149.** Muneyyirci-Delale O, Karacan M: Effect of norethindrone acetate in the treatment of symptomatic endometriosis. *Int J Fertil Womens Med* 43: 24, 1998.
- 150.** Lockhat FB, Emembolu JO, et al: The efficacy, side-effects and continuation rates in women with symptomatic endometriosis undergoing treatment with an intra-uterine administered progestogen (levonorgestrel): A 3 year follow-up. *Obstet Gynecol Surv* 60: 443, 2005.
- 151.** Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, et al: Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *HumReprod* 20: 1993, 2005.
- 152.** Elger W, Bartley J, Schneider B, et al: Endocrine pharmacological characterization of progesterone antagonists and progesterone receptor modulators with respect to PR agonistic and antagonistic activity. *Steroids* 65: 713, 2000.
- 153.** Kettel LM, Murphy AA, Morales AJ, et al: Treatment of endometriosis with the antiprogestone mifepristone (RU486). *Fertil Steril* 65: 23, 1996.
- 154.** Chwalisz K, Perez MC, Demanno D, et al: Selective progesterone receptor modulator development and use in the treatment of leiomyomata and endometriosis. *Endocr Rev* 26: 423, 2005.
- 155.** Floyd WS: Danazol: endocrine and endometrial effects. *Int J Fertil* 25: 75, 1980.

- 156.** Fedele L, Marchini M, Bianchi S, et al: Endometrial patterns during danazol and buserelin therapy for endometriosis: comparative structural and ultrastructural study. *Obstet Gynecol* 76: 79, 1990.
- 157.** Forbes KL, Thomas FJ: Tissue and endocrine responses to gestrinone and danazol in the 65 treatment of endometriosis. *Reprod Fertil Dev* 5: 103, 1993.
- 158.** Prentice A, Deary AJ, Bland E: Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* CD002122, 2000.
- 159.** Rabin D, McNeil LW: Pituitary and gonadal desensitization after continuous luteinizing hormone-releasing hormone infusion in normal females. *J Clin Endocrinol Metab* 51: 873, 1980.
- 160.** Ling FW: Randomized controlled trial of depot leuprolide in patients with chronic pelvic pain and clinically suspected endometriosis. *Pelvic Pain Study*
- 161.** Fedele L, Bianchi S, Bocciolone L, et al: Buserelin acetate in the treatment of pelvic pain associated with minimal and mild endometriosis: a controlled study. *Fertil Steril* 59: 516, 1993.
- 162.** Hornstein MD, Yuzpe AA, Burry KA, et al: Prospective randomized doubleblind trial of 3 versus 6 months of nafarelin therapy for endometriosis associated pelvic pain. *Fertil Steril* 63: 955, 1995.
- 163.** Prentice A, Deary AJ, Goldbeck-Wood S, et al: Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* CD000346, 2000.
- 164.** Orwoll ES, Yuzpe AA, Burry KA, et al: Nafarelin therapy in endometriosis: long-term effects on bone mineral density. *Am J Obstet Gynecol* 171: 1221, 1994.
- 165.** Carr BR, Breslau NA, Givens C, et al: Oral contraceptive pills, gonadotropin-releasing hormone agonists, or use in combination for treatment of hirsutism: a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 80: 1169, 1995.
- 166.** Takayama K, Zeitoun K, Gunby RT, et al: Treatment of severe postmenopausal endometriosis with an aromatase inhibitor. *Fertil Steril* 69: 709, 1998.
- 167.** Amsterdam LL, Gentry W, Jobanputra S, et al: Anastrozole and oral contraceptives: a novel treatment for endometriosis. *Fertil Steril* 84: 300, 2005.
- 168.** Hughes E, Brown J, Collins JJ, Farquhar C, Fedorkow DM, Vandekerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* Issue 3. Art. No: CD000155, 2007.



- 169.** Loverro G, Carriero C, Rossi AC, Putignano G, Nicolardi V, Selvaggi L. A randomized study comparing triptorelin or expectant management following conservative laparoscopic surgery for symptomatic stage III-IV endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 136: 194–8, 2008.
- 170.** Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary downregulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 1. Art. No.: CD004635*, 2006.
- 171.** Vercellini P, Fedele L, Aimi G, De Giorgi O, Consonni D, Crosignani PG, et al. Reproductive performance, pain recurrence and disease relapse after conservative surgical treatment for endometriosis: the predictive value of the current classification system. *Hum Reprod* 21: 2679–85, 2006.
- 172.** Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril* 77: 1148–55, 2002.
- 173.** Jones KD, Haines P, Sutton CJ: Long-term follow-up of a controlled trial of laser laparoscopy for pelvic pain. *JSLs* 5: 111, 2001.
- 174.** Blackwell RE: Applications of laser surgery in gynecology. Hype or high tech? *Surg Clin North Am* 71: 1005, 1991.
- 175.** Wright J, Lotfallah H, Jones K, et al: A randomized trial of excision versus ablation for mild endometriosis. *Fertil Steril* 83: 1830, 2005.
- 176.** Chapron C, Chopin N, Borghese B, et al: Surgical management of deeply infiltrating endometriosis: an update. *Ann NY Acad Sci* 1034: 326, 2004.
- 177.** Hammoud A, Gago LA, Diamond MP: Adhesions in patients with chronic pelvic pain: a role for adhesiolysis? *Fertil Steril* 82: 1483, 2004.
- 178.** Peters AA, Trimbos-Kemper GC, Admiraal C, et al: A randomized clinical trial on the benefit of adhesiolysis in patients with intraperitoneal adhesions and chronic pelvic pain. *Br J Obstet Gynaecol* 99: 59, 1992.
- 179.** Beretta P, Franchi M, Ghezzi F, et al: Randomized clinical trial of two laparoscopic treatments of endometriomas: cystectomy versus drainage and coagulation. *Fertil Steril* 70: 1176, 1998.
- 180.** Liu X, Yuan L, Shen F, et al: Patterns of and risk factors for recurrence in women with ovarian endometriomas. *Obstet Gynecol* 109(6): 1411, 2007.
- 181.** Zullo F, Palomba S, Zupi E, et al: Effectiveness of presacral neurectomy in women with severe dysmenorrhea caused by endometriosis who were treated with

laparoscopic conservative surgery: a 1- year prospective randomized double-blind controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 189: 5, 2003.

**182.** Wilson ML, Farquhar CM, Sinclair OJ, et al: Surgical interruption of pelvic nerve pathways for primary and secondary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* CD001896, 2000.

**183.** Chapron C, Vercellini P, Barakat H, Vieira M and Dubuisson JB Management of ovarian endometriomas. *Hum Reprod Update* 8, 6–7, 2002.

**184.** Canis M, Mage G, Wattiez A, et al: The ovarian endometrioma: why is it so poorly managed? Laparoscopic treatment of large ovarian endometrioma: why such a long learning curve? *Hum Reprod* 18: 5, 2003.

**185.** Nezhat C, Nezhat F: A simplified method of laparoscopic presacral neurectomy for the treatment of central pelvic pain due to endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol* 99: 659, 1992.

**186.** Gutt CN, Oniu T, Schemmer P, et al: Fewer adhesions induced by laparoscopic surgery? *Surg Endosc* 18: 898, 2004.

**187.** Namnoum AB, Hickman TN, Goodman SB, et al: Incidence of symptom recurrence after hysterectomy for endometriosis. *Fertil Steril* 64: 898, 1995.

**188.** Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al: Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 291: 1701, 2004.

**189.** Taylor M, Bowen-Simpkins P, Barrington J: Complications of unopposed oestrogen following radical surgery for endometriosis. *J Obstet Gynaecol* 19: 647, 1999.

**190.** Reimnitz C, Brand E, Nieberg RK, et al: Malignancy arising in endometriosis associated with unopposed estrogen replacement. *Obstet Gynecol* 71: 444, 1988.

**191.** Soliman NF, Evans AJ: Malignancy arising in residual endometriosis following hysterectomy and hormone replacement therapy. *J Br Menopause Soc* 10: 123, 2004.

**192.** Cramer, DW, Wilson, E, Stillman, RJ, Berger, MJ, Belisle, S, Schiff, I, Albrecht, B, Gibson, M, Stadel, BV and Schoenbaum, SC. The relation of endometriosis to menstrual characteristics, smoking, and exercise. *Jama* 255: 1904-8, 1986.

**193.** Olive DL, Schwartz LB. Endometriosis. *N Engl J Med* 328(24): 1759-69, 1993.

**194.** Varma R, Rollason T, Gupta JK, Maher ER.. Endometriosis and the neoplastic process. *Reproduction* 127(3): 293-304, 2004.

- 195.** Taylor, RN, Lebovic, DI and Mueller, MD. Angiogenic factors in endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 955: 89-100, 2002.
- 196.** Anaf V, Simon P, El Nakadi I, Fayt I, Buxant F, Simonart T, PenyMO, Noel JC, Relationship between endometriotic foci and nerves in rectovaginal endometriotic nodules, *Hum Reprod* 15: 1744, 2000.
- 197.** Iwai, Y. et al. PD-1 inhibits antiviral immunity at the effector phase in the liver. *J. Exp. Med.* 198, 39–50, 2003.
- 198.** Salama, A.D. et al. (2003) Critical role of the programmed death-1 (PD-1) pathway in regulation of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Exp. Med.* 198, 71–78
- 199.** Burns KA, Thomas SY, Hamilton KJ, et al. Early endometriosis in females is directed by immune-mediated estrogen receptor alpha and IL6 cross-talk. *Endocrinology.* 159(1): 103–118, 2018.
- 200.** Herzog, T.J., Arguello, D., Reddy, S.K., & Gatalica, Z. PD-1, PD-L1 expression in 1599 gynecological cancers: Implications for immunotherapy. *Gynecologic Oncology*, 137, 204–205, 2015.
- 201.** Shimauchi T, Kabashima K, Nakashima D, Sugita K ve ark. Augmented expression of programmed death-1 in both neoplastic and non-neoplastic CD4+ T cells in adult T cell leukemia/lymphoma. *Int J Cancer*, 121: 2585-2590, 2007.
- 202.** MacFarlane A. W. IV, Jilab M., Plimack E. R., Hudes G. R., Uzzo R. G., Litwin S., et al. PD-1 expression on peripheral blood cells increases with stage in renal cell carcinoma patients and is rapidly reduced after surgical tumor resection. *Cancer Immunol. Res.* 2: 320–331, 2014.
- 203.** Thompson RH, Dong H, Lohse CM, Leibovich BC ve ark. PD 1 is expressed by tumor infiltrating immune cells and is associated with poor outcome for patients with renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*, 13: 1757-1761, 2007.
- 204.** Dorfman DM, Brown JA, Shahsafaei A, Freeman GJ. Programmed death 1 (PD 1) is a marker of germinal center associated T cells and angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol*, 30: 802-810, 2006.
- 205.** Mo, Z., Liu, J., Zhang, Q., Chen, Z., Mei, J., Liu, L., ... You, Z. Expression of PD-1, PD-L1 and PD-L2 is associated with differentiation status and histological type of endometrial cancer. *Oncology Letters*, 12(2), 944–950, 2016.

- 206.** Vanderstraeten A, Luyten C, Verbist G, Tuybaerts S and Amant F: Mapping the immunosuppressive environment in uterine tumors: Implications for immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother* 63: 545-557, 2014.
- 207.** Fankhauser C, Curioni-Fontecedro A, Allmann V, Beyer J, Tischler V, Sulser T, et al. Frequent PD-L1 expression in testicular germ cell tumors. *British journal of cancer*. 113(3): 411-3, 2015.
- 208.** Soliman H, Khalil F, Antonia S. PD-L1 expression is increased in a subset of basal type breast cancer cells. *PLoS One* 9(2): e88557, 2014.
- 209.** Zhang Y, Wang L, Li Y, Pan Y, et al. Protein expression of programmed death ligand 1 and ligand 2 independently predict poor prognosis in surgically resected lung adenocarcinoma. *Onco Targets Ther* 7: 567-573, 2014.
- 210.** Choueiri T, Fay A, Gray K, Callea M, et al. PD-L1 expression in non-clear cell renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 25(11): 2178-84, 2014.
- 211.** Taube JM, Klein A, Brahmer JR, Xu H, et al. Association of PD-1, PD-1 ligands and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy. *Clin Cancer Res* 20(19): 5064-74, 2014.

## 8. ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

Adı- Soyadı	Buğra OKŞAŞOĞLU
Doğum Yeri ve Tarihi	ADANA/1983
Medeni Hali	Evli
Yabancı Dil	İngilizce
İletişim Adresi	Cumhuriyet Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, 58140-SİVAS
E-posta adresi	drbugra_ok@hotmail.com

### Eğitim Durumu

Lise	Ramazan Atıl Lisesi, ADANA,2000
Fakülte	Cumhuriyet Üniversitesi, SİVAS,2008

### İş Tecrübesi

K. Maraş Süreyya Adanalı Göksun Devlet Hastanesi Acil Servisi Sivas 112 Acil Sağlık Hizmetleri	Pratisyen Hekim, 2008-2011 Pratisyen Hekim, 2011-2014 Araştırma Görevlisi, 2014-
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı	

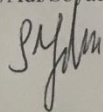
**EK-1****KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Endometriozis hastalarının periferik kan hücrelerinde PD-1 mRNA ekspresyonunun belirlenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

<b>ETİK KURUL BİLGİLERİ</b>	ETİK KURULUN ADI	Cumhuriyet Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı TR-58140 Merkez/Sivas
	TELEFON	0 346 219 10 10 / Dahili: 2092
	FAKS	-
	E-POSTA	cuetikkurul@gmail.com

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Ali Yanık			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	--			
	DESTEKLEYİCİ	--			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	--			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	--			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
		Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>		
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
DİĞER İSE BELİRTİNİZ					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Sarper Yılmaz  
İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

## KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Endometriozis hastalarının periferik kan hücrelerinde PD-1 mRNA ekspresyonunun belirlenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>				
KARAR BİLGİLERİ	<b>Karar No:2018-02/04</b>	<b>Tarih: 20.02.2018</b>				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.					
İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
<b>ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI</b>	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
<b>BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:</b>	<b>Prof. Dr. Sarper Yılmaz</b>

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Sarper Yılmaz	Plastik Cerrahi	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ayşe Demirkazık	Biyofizik	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Derya Özdemir Doğan	Protetik Diş Tedavisi	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Gülay Yıldırım	Tıp Tarihi ve Etik	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ahmet Altun	Tıbbi Farmakoloji	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Ziynet Çınar	Biyostatistik	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Mahmut Ekici	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hatice Acar Çınar	Din Psikolojisi	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Uzm. Dr. Levent Sağlam	Aile Hekimi	Sivas Sağlık Müdürlüğü	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı

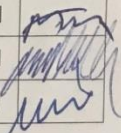
Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Sarper Yılmaz  
İmza:

*Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.*

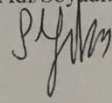


## KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Endometriyozis hastalarının periferik kan hücrelerinde PD-1 mRNA ekspresyonunun belirlenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

Uzm. Dr. Mustafa Tosun	Dermatoloji	Sivas Numune Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Öğrt. Gör. Mehmet Sevim	Avukat	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Öğret. Mehmet Şahin	Türk Dili Edebiyat Öğretmeni	Sivas Kongre Anadolu Lisesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

\*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Sarper Yılmaz  
İmza: 

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.



