



**T.C.
SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ENDOMETROZİS HASTALARINDA EVRELERE
GÖRE GALEKTİN-3 SEVİYELERİNİN
İNCELENMESİ**

DİLŞAN FULYA KIZILGEDİK

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
FARMASÖTİK BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI**

SİVAS

2019

**T.C.
SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ENDOMETROZİS HASTALARINDA EVRELERE
GÖRE GALEKTİN-3 SEVİYELERİNİN
İNCELENMESİ**

DİLŞAN FULYA KIZILGEDİK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FARMASÖTİK BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

DR.ÖĞR. ÜYESİ: CEYLAN HEPOKUR

SİVAS

2019

"Endometrozis Hastalarında Evrelere Göre Galektin-3 Seviyelerinin İncelenmesi"adlı **Yüksek Lisans** Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzuna uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Farmasötik Biyokimya** Ana Bilim Dalında **Yüksek Lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan Prof. Dr. Ayşe Yeşim GÖÇMEN _____

Üye Dr. Öğrt. Üyesi Serap ŞAHİN _____
BÖLÜKBAŞI

Üye (Danışman) Dr. Öğrt. Üyesi Ceylan _____
HEPOKUR

ONAY

Bu tez çalışması, tarihinde Enstitü Yönetim Kurulu tarafından belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Zübeyda AKIN POLAT

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MÜDÜRÜ

YÖNERGE

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 18.02.2015 tarihli ve 4/4 sayılı kararı ile kabul edilen Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzuna göre hazırlanmıştır.



İTHAF

Çalışma sırasında destek olan Dr. Öğr. Üyesi Ceylan HEPOKUR hocama

ÖZET

ENDOMETRİOZİS HASTALARINDA EVRELERE GÖRE GALEKTİN-3 SEVİYELERİNİN İNCELENMESİ

Dilşan Fulya KIZILGEDİK

Farmasötik Biyokimya Ana Bilim Dalı

Danışman: Dr.Öğr. Üyesi Ceylan Hepokur

2019, 86 Sayfa

Endometriozis, endometrial bez ve stromanın uterus dışında bulunması olup, benign, kronik inflamatuvar, östrojen bağımlı ve insidansı yüksek bir hastalıktır. Genellikle genetik, çevresel, immünolojik, anjiyojenik ve endokrin süreçleri içerdiği düşünülmektedir.

Galektin-3 vücutta yaygın olarak dağılır, ancak ekspresyon düzeyi organlar arasında değişir. Galektin-3, hücre büyümesi, farklılaşma, apoptoz, hücre adezyonu, anjiyogenez, inflamasyon, fibrogenez ve tümör ilerlemesi dahil olmak üzere birçok fizyolojik ve patolojik süreçte temel rol oynayan çok işlevli bir proteindir. Omurgalılarda bulunan galektinler, sitoplazmada ve çekirdekte, hücre yüzeyinde ve hücre dışı alanda bulunur. Hücre içi etkilerinin aksine galektin-3-hensin etkileşimi, metabolik asidoz sırasında renal adaptasyon için gerekli olduğu düşünülen hensin oligomerizasyonunu destekler. Hücre dışı galektin-3 ekspresyonu, organ fibrozu, tümör gelişimi ve ilerlemesi, nöral dejenerasyon, ateroskleroz, diyabet ve kalp yetersizliği gibi bazı insan hastalıklarında artmıştır.

Endometriozis hastaların evrelerinde serum galaktin-3 ekspresyon seviyelerinin araştırılarak invazif olmayan tanısal biyobelirteç olarak potansiyel güçlerini Galektin-3 ekspresyon değişimleri RT-PCR yöntemiyle ortaya koymak hedeflenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Endometriozis, Galektin-3, PCR

ABSTRACT

INVESTIGATION OF GALECTIN-3 LEVELS ACCORDING TO STAGES IN ENDOMETRIOSIS PATIENTS

Dilşan Fulya KIZILGEDİK

Department of Pharmaceutical Biochemistry

Supervisor: Assistant Professor Dr. Ceylan Hepokur

2019, 86 Pages

Endometriosis is the presence of endometrial gland and stroma outside the uterus and is a benign, chronic inflammatory, estrogen-dependent disease with a high incidence. It is generally thought to involve genetic, environmental, immunological, angiogenic and endocrine processes.

Galectin-3 is widely distributed in the body, but the level of expression varies between organs. Galectin-3 is a multifunctional protein that plays a key role in many physiological and pathological processes including cell growth, differentiation, apoptosis, cell adhesion, angiogenesis, inflammation, fibrogenesis and tumor progression. Galectins in vertebrates are found in the cytoplasm and in the nucleus, on the cell surface and in the extracellular domain. In contrast to intracellular effects, galectin-3-hensin interaction supports the oligomerization of hensin, which is thought to be necessary for renal adaptation during metabolic acidosis. Extracellular galectin-3 expression is increased in some human diseases such as organ fibrosis, tumor development and progression, neural degeneration, atherosclerosis, diabetes and heart failure.

The aim of this study is to investigate the potential levels of galactin-3 expression in the stage of endometriosis patients and to demonstrate their potential strength as a non-invasive diagnostic biomarker by means of RT-PCR.

Key Words: Endometriosis, Galectin-3, PCR

KATKI BELİRTME/TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince herşeyde destek olan yol gösteren ve emeğini esirgemeyen güler yüzlü danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Ceylan Hepokur'a çok teşekkür ederim.

Her zaman pozitif düşünmemi sağlayan fedakarlıkla yardımcı olan desteklerini esirgemeyen değerli Aileme çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK	i
ONAY	iv
YÖNERGE	v
ÖZET	vii
KATKI BELİRTME/TEŞEKKÜR	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
RESİMLER DİZİNİ	xiv
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1.Endometriozis.....	4
2.2.Endometriozis Epidemiyolojisi	10
2.3.Endometriozis Belirtileri	10
2.4.Endometriozis Sınıflandırması	14
2.5.Endometriozis Teşhisi	19
2.6.Galektin	21
2.6.1.Galektin Yapısı ve Ekspresyonu.....	21
2.6.2.Galektin-3'ün Biyolojik Rollerini.....	22
2.7.Tezde Kullanılan Yöntemler	28
2.7.1.PCR.....	28
2.7.2.ELISA.....	31
3.MATERYAL VE METHOD	32
3.1.Kullanılan Cihaz, Alet ve Malzemeler	32
3.2.Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	33

3.3.Olgu Seçimi	33
3.4.Numunelerin Hazırlanması.....	34
3.5.Pcr (real-time pcr) Çalışmaları	35
3.6.İstatistiksel Analiz	38
4.BULGULAR	39
4.1.Galaktin-3 Düzeyi	39
4.2.Galaktin-3 Gen Ekspresyon Seviyesi	40
5.TARTIŞMA	45
6.SONUÇ.....	49
7.KAYNAKLAR.....	50
8.ÖZGEÇMİŞ.....	71

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Endometriotik implantların yerleşim yerleri	2
Şekil 2. Yumurtalıklarda endometriozis yerleşimi	8
Şekil 3. Endometriozis yerleşimi	14
Şekil 4. ASRM (Amerikan Reprodüktif Tıp Derneği) endometriozis sınıflaması	17
Şekil 5. Endometriozis fertilité skorlaması.....	18
Şekil 6. Galektin-3 yapısı (A) galektin-3 monomerinin ve (B) galektin-3 oligomerizasyonunun, bağlanma ortaklarının varlığında N-terminal alanı yoluyla şematik gösterimi	25
Şekil 7. Galektin-3 terminal yapısı	27
Şekil 8. PCR siklusu	29
Şekil 9. PCR ve ELISA.....	30
Şekil 10. Galaktin-3 ELISA assay kit prosedürü.....	34
Şekil 11. Galaktin-3 standart eğri grafiği.....	35
Şekil 12. Endometriozis hastalığında kontrol grubu ve hasta grupları arasındaki Galektin-3 ortalama değerleri	40
Şekil 13. Galektin-3 gen ekspresyonuna ait kantitatif RT-PCR kat değişimi.....	41

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Endometrioziste klinik bulgular.....	12
Tablo 2. Kullanılan cihaz, alet ve malzemeler	32
Tablo 3. Çalışmada kullanılan kimyasal maddelerin özellikleri ve üretici firmalar	33
Tablo 4. HyperScript kit içeriği.....	36
Tablo 5 . Galaktin-3 ve GAPDH geninin sekans dizilimi	37
Tablo 6. PCR bileşenleri.....	37
Tablo 7. PCR koşulları	38
Tablo 8. ELISA değerleri	43
Tablo 9. PCR değerleri	44

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Endometriozis hastalarında pik örnekleri.....	42
Resim 2. Endometriozis hastalarında pik örnekleri.....	42



1.GİRİŞ

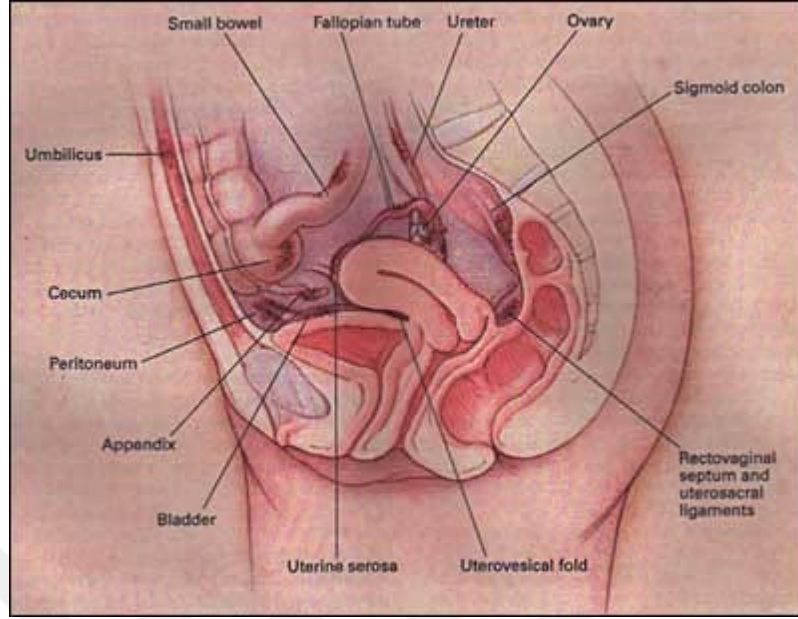
Endometriozis, uterus dışında endometrial bezlerin ve stroma varlığının devamı olarak bilinmeyen etiyolojiye sahip jinekolojik hastalıktır ve düz kasların düzensiz proliferasyonu da endometriozis lezyonlarının tipik bir bileşenlerini oluşturmaktadır (1). Endometriozis, sadece ektopik implantlarla sınırlı olmayıp tüm reproduktif sistemi etkileyen karmaşık bir patolojiyi içermektedir (2).Ufak lezyonlardan, mesane, üreter ve barsakları içeren adhezyonlara, tuba ve overlerin anatomisini bozan büyük çaplı endometriomalara kadar değişik klinik yelpazede izlenmektedir (3).

Endometriozis, endometrial stroma ve glandüler dokuların endometrium dışında yerleşimi (4) olan iyi huylu jinekolojik hastalıktır. Endometrial bezlerin ve uterus boşluğu dışındaki stroma varlığı ile tanımlanır. Ektopik endometrial hücreler, rektum, mesane ve yumurtalıklar gibi pelvik organlara yayılabilir. Yayılma, düzensiz uterin kanama, disparoni, kronik pelvik ağrı ve kısırlık gibi çeşitli klinik bulgulara katkıda bulunur (5-6).

Endometriozis, üreme çağındaki kadınların %10'unun üzerinde etkilidir (1-3). İstatistiksel olarak endometriozisli kadınların %30-50'si infertil, infertiliteli kadınların %25-50'sinde endometriozis vardır (7). Her ne kadar endometriozis ve infertilite arasındaki ilişki iyi kurulsa da, altta yatan mekanizmalar bilinmemektedir (7).

Endometriozisli hastalarda anormal endometrial gelişimin, endometriozis ile ilişkili infertiliteye katkıda bulunduğu öne sürülmüştür (8). İnsan dokusu ve fare modeli çalışmaları, endometrial alıcılığın moleküler markörlerinin hem insanlarda hem de endometriozisli farelerde değiştiğini göstermiştir (8).

Endometriozis ilk olarak 1800 yılında medikal literatürde yer alarak kabul görüp tam anlamıyla ise 20. yüzyılda tanımlanmıştır. Klinik ve histolojik olarak konuyla ilgili ilk veriler John Sampson tarafından bildirilmiştir. Sampson, pelvisteki peritoneal endometriozisin endometrial hücrelerin ekilmesi sonucu olduğu görüşünü savunarak 1927 yılında “ Peritoneal kaviteye endometrial dokunun menstrüel disseminasyonu sonucu peritoneal endometriozis” şeklinde yayınlamıştır (9).



Şekil 1. Endometriotik implantların yerleşim yerleri (The New England Journal of Medicine 2001.Endometriosis)

İntegrinler, matriks metaloproteinazlar (MMP'ler) ve homeobox genleri (HoxA10) endometriozisli kadınların ötopik endometriyumunda anormal şekilde ekspresyon seviyeleri gösterir (10,11). Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) seviyelerinde değişiklikler de dahil olmak üzere diğer biyokimyasal veya moleküler belirteçlerde değişiklikler bildirilmiştir (12) ve interlökin 6 (IL-6) (13). Bir β -galaktosid bağlayıcı protein olan Galektin-3 son zamanlarda embriyonik implantasyon sırasında endometriyal alıcılıkla ilişkilidir (14,15).

~ 31 kDa lektinli Galektin-3, bir kolajen-a benzeri alan, bir N-terminal alanı ve karbonhidrat tanıma alanı (CRD) içerir (12). Galektin-3'ün yapısındaki üç yapı hücre adezyonu, göç, hücre-hücre dışı matris etkileşimleri (16), bağışıklık tepkisi, (17) ve sinyal iletimi (18) dahil olmak üzere spesifik biyolojik işlevler kazanmasını sağlar. Endometrial hücreler ve trofoblast hücreleri dahil olmak üzere birçok hücre tipinde Galektin-3 gösterilmiştir (16-19). Önceki çalışmalar, Galektin-3'ün salgı fazındaki endometrial hücrelerde, erken gebelikte plasental dokuda ve implantasyon bölgesinin spesifik olarak eksprese edildiğini bildirmiştir (20).

Çekirdek ve sitoplazma arasına giren Galektin-3, nükleer ve sitoplazmik bir kompleksin bir bileşenidir.(21). Ayrıca, endometriozise bağlı kısırlığın anormal seks hormonu regülasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (22).

Çalışmada, hücre yapışması, göç, anjiyojenez ve istilada büyük rol oynayan bir grup karbonhidrat bağlayıcı protein üyesi olan galektin-3'ün potansiyel rolü araştırılacaktır (22).

Galektin-3 ekspresyonu deneysel endometriozis vakasında düşünülen galektin-3'ün endometriozis gelişiminde potansiyel bir rolü olabileceğini göstermektedir (22).



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Endometriozis

Endometriozis, östrojen bağımlı bir inflamatuvar hastalık şeklinde tanımlanır diğer tanımla tanımlarsak endometriyal stroma ve bezlerin uterus dışında büyümesi olarak tanımlanır (23). Bu hastalık 19. yüzyılda Karl VonRokitansky tarafından myometrium içerisinde ektopik endometriyum dokusunun gözlenmesi ile keşfedilmiştir (24).

Endometriozis, ekstrauterin (ektopik) bölgelerde endometrial hücrelerin büyümesi ile karakterizedir. Üreme çağındaki kadınların % 10'unu etkileyebilir (25-26). Endometriozisin açıklandığı birçok teori vardır. Bunlar Sampson Retrograd Akım Teorisi, Lenfatik ve Vasküler Yayılım, Çöломik Metaplazi, İndüksiyon Teorisi olarak literatürde yer almaktadır (26).

Endometriozisin patogenezi açıklamak için çeşitli teoriler oluşturulmuştur (27).

A. Retrograd akım teorisi (Sampson'un teorisi)

Sampson retrograd akım teorisinde, endometrial dokunun retrograd menstruasyon sonucu pelvik periton üzerine yerleştiğini bildirmiştir (28). Ama tüm kadınlar için bu böyle değildir ve retrograd menstruasyon %90 oranında görülmektedir (29).Endometriozis implantasyon oranlarının farklı olmasına hormonların ve immünolojik faktörlerin yol açtığı öne sürülmektedir (29). Sampson'un teorisi aşağıdaki bulgularla desteklenmiştir (9)

1. Menstruasyon gören kadınlara yapılan laparoskopi sırasında tüplerin fimbrial uçlarında kan akışı izlenmiştir (30)

2. Endometriozis en sık overler, cul – de – sac , uterosakral ligamentler, posterior uterus ve posterior broad ligamentlerde görülür (31,32).

3. Menstrüel akımdaki endometrial fragmanlar doku kültürlerinde gelişebilirler ve kadınlarda menstruasyon sonrası peritoneal sıvıdan elde edilebilirler (33).

4. Menstrüel akım obstrüksiyonu olan kadınlarda endometriozis insidansının daha yüksek olduğu saptanmıştır (34).

5. Endometriozis riski, menstrüel siklusu kısa ve akımı uzun olan kadınlarda daha yüksektir (35).

Retrograd menstruasyon, endometriozisli kadınlarda hastalığı olmayanlara göre daha sık görülmektedir (30). Menstruasyon döneminde veya erken foliküler fazda kadınların %59- 79'nda peritoneal sıvıda endometrial hücrelerin varlığı rapor edilmiştir(33,36,37). Servikal stenoz, Mülleriye anomaliler gibi anatomik bozuklukların varlığında endometriozisin daha sık görülmesi bu teoriyi desteklemektedir. Genital organlarda menstrüel kanın dışarı akımını sağlayan yolda herhangi bir tıkanıklık olması bu genç kadınlarda endometriozis oluşum insidansını arttırmaktadır (34). Yapılan çalışmalarda klasik ve deneysel verilerle bu hipotez kanıtlanmıştır (38,39).

B. Çöloomik metaplazi teorisi (Meyer' in teorisi)

Çöloomik metaplazi teorisi normal dokunun diğer normal bir dokuya dönüşmesi anlamına gelir. Çöloomik kavite (periton) farklılaşmamış hücreler ve endometrial dokuya dönüşme potansiyeli olan hücreler içermektedir. Çöloomik epitelin endometrial dokuya metaplazisi endometriozis etyolojisinde yer almaktadır (40).1919 yılında öne sürülen bu teori puberte öncesinde, 7 menopoz döneminde ve kanser tedavisi nedeniyle östrojen kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan nadir endometriozis olgularını açıklamaya yöneliktir (41).

Çöloomik metaplazi teorisini destekleyen diğer noktalar

1.Endometriozisin Mülleriye anomalisi yokluğunda da ergen kızlarda olabilir (42).

2.Endometriozis ergenlik öncesi kızlarda rapor edilmiştir (43).

3.Endometriozis hiç menstruasyon olmayan kadınlarda da görülmüştür (44).

4.Endometriozis, baş parmak, uyluk, dizde, mezenkimal ekstremite tomurcuklarından erken embriyogenez sırasında çöloomik epitele yakın kısımlardan gelişmiş olabilir (44). Çöloomik epitel metaplazisi kuramı özel durumlar dışında sadece kadınlar olduğunu, pelviste ve üretken dönemde daha sık görülmesini açıklayamamaktadır.

C. İndüksiyon Teorisi

İndüksiyon teorisi çöloomik metaplazi teorisinin daha genişletilmiş formudur ve peritona yayılan endometrial debrinin farklılaşmamış periton hücrelerini aktive ederek metaplaziye gitmesini sağlayan faktör salgılandığını ileri sürer. Periton hücrelerinin kendiliğinden ya da bir etken yardımı ile metaplazi geliştirdiğini gösteren bir delil yoktur (41,45).

D. İmplantasyon teorisi

Endometrial dokunun menstruasyon sırasında fallop tüpünden geçerek batına dökülmesi ve yerleşmesini savunur. Bu nedenle endometriozisin gelişimi periton boşluğuna ulaşan doku miktarına, endometrial hücrelerin peritona yapışmasını sağlayan faktörlere veya kadının immün sisteminin menstrüel kanı yok edebilmesine bağlıdır (46). Epizyotomi yerinde, sezeryan ve diğer cerrahi skarlarda endometriozis oluşumunu izah etmektedir. Pelvis dışındaki dokularda endometriozis gelişimi endometrial hücre veya dokuların lenfatik veya kan yoluyla yayılımı ile olabilir.

E. Genetik faktörler

Bazı kadınlarda peritoneal kaviteye menstruel debrilerin taşınmasına rağmen endometriozis gelişmemesi genetik ve immünoloji faktörleri düşündürmüştür. Simpson, endometriozisli hastaların birinci derece akrabalarında riskin 7 kat fazla olduğunu göstermiştir (47). Monozigotik ikizlerde yapılan bir çalışmada 14'ünde eş zamanlı 8 endometriozis rapor edilmiştir (48). Endometriozis vakalarında ektopik dokularda klonal genetik değişiklikler ve yaklaşık %50' sinde 1. kromozomda delesyon izlenmektedir. Birinci kromozomda en sık izlenen delesyonlar endometriozisin her tipinde, evresinde, periton implantlarında, endometriomalarda ve umbilikusdaki nodüllerde tespit edilebilmektedir (49).

F. İmmünolojik faktörler

İmmün sistem, kesinleşmemiş olmakla beraber önemli ölçüde endometriozis patogenezinde rol almaktadır (50). Endometriozisli kadınlarda immün sistemde değişiklikler olabilir ve hastalık pelvik kaviteden kaynaklanan canlı endometrial hücrelerin azalmış immünolojik klirensi sonucu gelişebilir (51,52). Endometriozisin doğal immün fonksiyondaki bozukluğa bağlı oluşan otoimmün bir patoloji de olduğu düşünülmektedir (53). Normal şekilde reflü varlığı gerçekleşen endometrial hücreler ekstrasellüler matrikse yapışmaz ve bu hücreler kendi adhezyon reseptörlerinden

farklı uyarılar alarak apoptozise uğrarlar. Endometriozisli kadınlarda bu hücreler peritonun mezotelial hücrelerine yapışma, proliferere olma ve neoanjiogenezis oluşturma kapasitesine sahiptir. Bu da endometriozis gelişmesi ile suçlanmaktadır (54). Endometriozisli olgularda periton sıvısında makrofajlar, T lenfositler, NK (naturel killer) hücrelerinin konsantrasyonlarında artış mevcuttur. Makrofajların sekresyonlarındaki büyüme faktörlerinde ve inflamasyon öncesi sitokinlerde artış izlenmektedir. Endometriozis olan kadınlar peritoneal makrofajların yüksek bazal aktivasyonu ile sperm motilitesini azaltıp sperm fagositozunu artışına neden olarak veya fertilizasyonu önleyerek doğurganlığı bozmaktadır (55,56). Endometriozis apoptozis ve proliferasyon arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir (57). Ektopik endometriumun proliferasyon hızı, steroid hormon seviyeleri ve apoptozis belirteçleri normal endometriumdan farklıdır. Ektopik dokunun apoptozise sensitivitesinin azalması yayılmasını ve implante olmasını kolaylaştırabilir (58). 9 Endometriozis anjiogenezis ile seyreden hastalıklar ailesi içerisinde yer almaktadır. Endometrioziste implante olan endometrial doku kendi damarlarını geliştirmektedir. Bu yönüyle endometriozis kanserde görülen metastazların implantasyonuna benzer bir davranış sergilemektedir (59).

G. Çevresel faktörler

Endometriozis çevresel faktörlerle ve özellikle dioksin ilişkisi bildirilmiştir. Güçlü bir kimyasal zehir olan dioksinin rhesus maymunlarında endometriozise yol açtığı gözlenmiştir (60). Endometriozis çok sayıda gen ve çevresel faktörlerin etkileşiminde bulunduğu multifaktöriyel bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. İmmün sistemdeki değişiklikler ise hastalığın nedeni veya sonucu olabilir ve bu değişiklikler genetik nedenlerden kaynaklanabilir. Endometrial hücreler mekanik olarak yayılabilir, metaplaziden gelişebilir ve hastalığın progresyonu bireylerin immün yanıtlarından etkilenebilir. Endometriozis endokrin, immunolojik, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimleri sonucu ortaya çıkmaktadır (61).

Endometriozis, iyi huylu bir jinekolojik hastalıktır ve endometrial bezlerin ve uterus boşluğu dışındaki stroma varlığı ile tanımlanır. Ektopik endometrial hücreler, rektum, mesane ve yumurtalıklar gibi pelvik organlara yayılabilir. Yayılma, düzensiz uterin kanama, disparoni, kronik pelvik ağrı ve kısırlık gibi çeşitli klinik bulgulara katkıda bulunur (62).



Şekil 2. Yumurtalıklarda endometriozis yerleşimi <https://www.gurganclinic.com/>

Endometriozis hastalığının sebepleri günümüzde tam olarak bilinmemektedir. Bunu açıklamaya çalışan birden fazla teori mevcuttur. Bu teorilerden en çok kabul göreni adet kanının tüpler aracılığı ile karın boşluğuna ters yönde akması ve karın içerisinde endometrial dokuların yerleşmesidir. Bu ters yönde akım her on kadından dokuzunda görülmesine rağmen bunların sadece birinde endometriozis görülmektedir. Ters yönde akım ile gelen dokuları normal bağışıklık sistemi yanıtı olan kadınlar yok ederken, bağışıklık sistemi yanıtında bozukluk olan kadınlar bu dokuları yok edememektedir ve endometriozis oluşmaktadır. Bu teori rahim dokusundan uzak olan göz, burun, akciğer gibi dokularda meydana gelen hastalığı açıklayamadığı için, bunu açıklayan bir diğer teori ise endometrial dokunun rahim içerisinden kan damarlarıyla veya lenf yoluyla vücudun diğer bölgelerine yayılması şeklinde açıklanmaktadır. Son yıllarda genetik yatkınlığın da bu hastalığın oluşumunda rol oynayabileceği düşünülmüş ama henüz sorumlu bir genetik faktör bulunamamıştır (63).

Endometriozisin farklı evrelerini ayırt etmek amacıyla Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (ASRM) 4 aşamadan oluşan bir sınıflandırma sistemi kurmuştur:

1. Minimal Hastalık (Evre 1)
2. Hafif Şiddette Hastalık (Evre 2)
3. Orta Şiddette Hastalık (Evre 3)
4. Şiddetli Hastalık (Evre 4)

Evreleme sistemi ağrı ile ilişkili değildir. Çikolata kistinin vücudu ne kadar tuttuğu ile ilgilidir. Örneğin evre 1 hasta çok ağrılı olabilirken, evre 4 hastalığı olan hastanın hiçbir şikayeti olmayabilir (64).

Kimler Risk Altındadır?

- Erken yaşta adet gören
- Çocuk sahibi olmayan
- Adet sıklığı fazla olan veya adetleri uzun süren
- Tamamen kapalı kızlık zarı (imperfore hymen) olan hastalar çikolata kisti hastalığı (endometriozis) için artmış risk altındadır.

Çikolata kisti hastalığı (endometriozis) kadın hastalıkları uzmanlarının en sık karşılaştığı hastalıklardan biridir. Genel olarak doğurganlık yaşlarındaki kadınlarda görülür. Daha çok 30-40 yaşlarındaki kadınlar ile ergenlik döneminde ağrılı adet yakınması olup ilaç tedavisine yanıt vermeyen genç kızların % 20-25'inde saptanmıştır. Kronik karın ağrısı olan olguların % 25-40'ında, kısırlık şikayeti olan olguların ise % 20-30'unda (63-65) çikolata kisti hastalığı olan endometriozise rastlanmaktadır. Çikolata kisti hastalığı (endometriozis) olasılığı şiddetli adet sancısı olan kadınlarda yaklaşık 4-6 kat daha fazladır. Ailesinde endometriozis olan hastalarda risk artmıştır, örneğin; birinci derece akrabalarında hastalık olanlarda risk yaklaşık 7-10 kat artmıştır (65).

2.2.Endometrozisin Epidemiyolojisi

Jinekolojik hastalıklardan söz edilince en çok karşılaşılanlardan birisi endometriozisdir. Kuzey Amerika’da 5,5 milyon kadını etkilemektedir (62). Endometriozis doğurganlık çağındaki kadınların yaklaşık % 5 – 15 kadarında bulunmaktadır (29). Endometriozis infertil kadınların ise %40’ında vardır (63). Laparoskopik gözlemler endometriozis sıklığı ile ilgili olarak % 15 – 80 şeklindedir (64). Endometriozis sıklığı 30 yaşın üzerinde sık fakat , siyah ırkta daha az rastlanmaktadır. Menars öncesi genellikle görülmediği bildirilmektedir (65). Endometriozis prevalansına yaş, ırk, ailesel yatkınlık ve sosyoekonomik durumun etkisi hala tartışılmaktadır. Bir kadında endometriozis varsa birinci derece kadın akrabalarında endometriozis olma ihtimali %7’dir (50).

2.3.Endometriozis Belirtileri

Endometriozis belirtileri ve şiddeti hastalığın yaygınlığına, bulunduğu organa ve menstruasyon gününe göre değişir. Asemptomatik yani semptom göstermeyeceği şeklinde olabileceği gibi bazen de şiddetli kronik pelvik ağrı veya infertilite nedenidir (66).

Dismenoreli kadınlarda % 60’ında, pelvik ağrı ya da disparoni ile başvuran hastaların %40 – 50’sinde endometriozis rapor edilmektedir(67).Kronik pelvik ağrısı olanların üçte birinde endometriozis görülür. Ağrı kramp tarzında, künt veya keskin olarak tarif edilir ve menstruasyon döneminde artar.

Ağrı ile endometriozis lezyonları arasında korelasyon bulunmamaktadır. Çünkü minimal endometriozisi tanımlanan hastalarda şiddetli ağrı olabilir. Şiddetli olarak nitelendirilen pelvik ağrılar derin yani infiltrate endometriozis ile uyumludur (68). Endometrioziste ağrının nasıl oluştuğunu açıklamaya çalışan fizyopatolojik mekanizmalar öne sürülmüştür. Lokal peritoneal enflamasyon, doku hasarı ile birlikte derin infiltrasyon, adhezyon formasyonu, fibrotik kalınlaşma ve endometriotik implantlarda menstrüel kanın birikimi ve dokuların fizyolojik hareketine bağlı ağrı suçlanmaktadır (69,70). Ağrıyı hormonal bir temele dayandıran Vercellini ve arkadaşları açıklama olarak nedenini şu şekilde açıklamışlardır endometriozisli olgularda b endorfin salınımdaki anormallikleri göstermiş ve kanıt olarak sunmuşlardır (71).

Endometriozisin tanımlanan 3 evresinde ağrı arasında iyi bir ilişki olmamakla beraber derin lezyonlarda, özellikle de rektovaginal endometrioziste ve endometrial odakların sayısı ile ağrının ciddiyeti arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir (69,72,73). Cul – de – sac, uterosakral ligaman, rektovaginal septum ve vaginada invazif endometriotik nodülleri olan hastalarda disparoni sıklığıdır(74).

Hurd makalesinde ağrının etkisinin tamamen endometriozis odağında olamayacağını ifade etmiştir (1998). Ağrının asıl sebebinin endometriozis kökenli olduğunu predikte edebilecek bazı kriterler bulabilir miyiz sorusuna yanıt aramıştır (74).

Ağrının sebebinin endometriozis olduğu kanıtında ilk kriter, endometriozis odaklarının hormonu yanıtlama özelliği ile, ağrının siklik özellik göstermesidir. Endometriozis, siklus boyunca ağrıya, hassasiyete ve disparoniye neden olabilir. Sürekli duyulan ağrılar döngüden uzak olarak olduğundan endometriozis olma olasılığı azdır. Döngüsel ve döngüsel olmayan ağrılar birlikteyse ağrının birden fazla kaynağı olabilir. İkinci kriter endometriozis tanısının cerrahi olarak konulması gerekliliğidir. Belirgin endometriotik odaklarda visual diağnoz kesin tanı için yeterlidir. Atipik endometriozis şüphesi olan odaklardan histopatolojik inceleme yapılması gereklidir. Üçüncü kriter ise, endometriozis için uygulanan medikal veya konservatif cerrahilerin uzun süreli rahatlama sağlaması gerekliliğidir. Yanıt alınamayan vakalarda ağrı etyolojisinde endometriozisin rol oynamadığı düşünölmelidir (75).

Pelvis dışında yerlesen endometriozis bulunduğu yere göre semptom verir. Mesane tutulumunda sık idrara çıkma ve ani idrar yapma hissi olur. Mukoza invazyonu varsa hematüri görülür. Üreterde tutulum olursa sıklık ağrı, dizüri ve hematüri ile sonuçlanabilir.

Gastrointestinal sistem tutulumunda ishal, rektal kanama, konstipasyon ve diskezya görölebilir. Ekstrapelvik endometriozis vaka raporları çok sayıda mevcuttur. Pulmoner endometriozis adet döneminde oluşan hemoptizi ve dispne ile seyrederek (76).

Tüm semptomlar adet döneminde artabilir. Umbilikal bölgede palpabl kitle olması, adet döneminde oluşan hassasiyet, sislik ve kanama olması kutanöz endometriozisten süphenilmelidir(70).

Endometriozisli kadınlarda oligomenore, polimenore, adet periodunun ortasında ya da premenstrüel lekelenme gibi anormal uterin kanamalar görülebilir. Prolaktin değerleri normal kadınlara göre endometriozisli hastalarda yüksek bulunmadığı için galaktore ile endometriozis arasında bağlantı yoktur. Endokrinolojik anormalliklerin insidansının endometriozisli olgularda arttığına dair yeterli veri bulunmamaktadır (77). infertil kadınların % 25 – 50'sinde endometriozis vardır ve endometriozis saptanan hastaların % 30'u infertildir(78). Endometriozis ve infertilite arasındaki ilişki iyi bilirse de patogenezi henüz tam açıklığa kavuşmamıştır. Endometriozis ve endometrioma adhezyon oluşturarak pelvik anatomiye ve tubal pasajı bozmaktadır (78).

Endometriozis, klasik semptomları olan pelvik ağrı, dismenore, disparoni, anormal menstrüel kanama ve infertilite şikayeti olan hastalarda düşünülmelidir. Adneksiyel kitle ve infertilitesi olan kadınlarda endometriozisten şüphelenilmelidir. Ayrıca endometriozis olan birçok hasta asemptomatik olabilir. Hastaların fizik muayene bulguları hastalığın lokalizasyonu ve evresine bağlı olarak değişebilir.

Tablo 1. Endometrioziste klinik bulgular

Cul – de - sac veya uterosakral ligamanda lokalize hassasiyet
Cul – de – sac, uterosakral ligaman ve rektovaginal septumda palpe edilen hassas nodüller
Uterus ve adneksin fiksasyonu
Uterus ve adneks hareketine eşlik eden ağrı
Hassas, büyümüş, immobil adneks varlığı

Johns Hopkins Jinekoloji ve Obstetrik

Endometriozis hastalığında birçok belirti bulunmaktadır. Çikolata kisti hastalığının kısırlık ve ağrı (devamlı karın ağrısı, ağrılı adet görme ve ağrılı cinsel ilişki) olmak üzere başlıca iki önemli belirtisi vardır. Hem adetleri ağrılı hem de cinsel ilişkide ağrısı olan kadınlarda, öncelikle çikolata kisti hastalığı (endometriozis) akla gelmelidir (79,80). Ağrının şiddeti, hastalığın yaygınlık derecesi ile doğru

orantılı değildir. Ağrının süresi ve şiddeti genellikle zaman geçtikçe artar ve sıklıkla bel ağrısı ile birlikte. Bu sıklıkla karşılaşılan belirtiler haricinde endometriozis belirtilerini aşağıdaki başlıklar şeklinde sıralayabiliriz;

Bunlar sırasıyla;

a-Klasik belirtiler

- Ağrılı adet dönemleri
- Kısırlık
- Ağrılı cinsel ilişki

b-Ağrı

- Ağrılı adet dönemleri
- Adet dönemi öncesinde başlayan ağrı
- İlişki sırasında veya sonrasında ağrı
- Bacak ağrısı
- Bel ve sırt ağrısı
- Vulvar bölgede ağrı
- Sürekli devam eden kasık ve karın ağrısı

c-Kanama

- Yoğun kanamalı adet dönemleri
- Uzamış adetler
- Adet öncesi lekelenme
- Düzensiz adetler

d-Bağırsak ve mesane semptomları

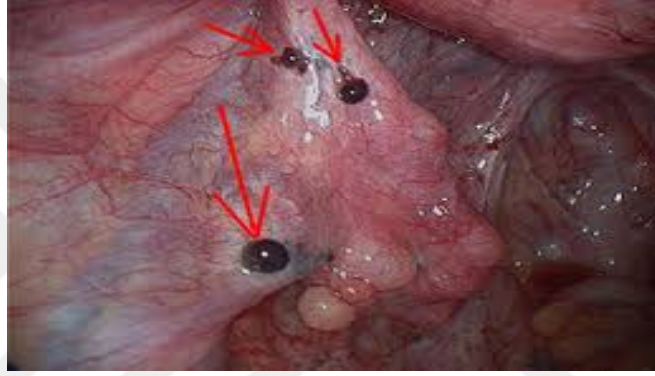
- Ağrılı bağırsak hareketleri
- Dışkılama öncesi veya sırasında ağrı
- Kalın bağırsaktan kanama
- İdrar yaparken ağrı
- Kanlı idrar
- İrritable bağırsak hastalığı benzeri bulgular: ishal,kabızlık,kolik tarzda ağrı

e-Diğer semptomlar

- Aşırı yorgunluk
- Uykuya eğilim

- Bulantı
- Depresyon
- Tekrarlayan enfeksiyonlar
- Adet sırasında bayılacakmış gibi hissetme/bayılma

Şiddetli olgularda çikolata kisti hastalığı, yaşamı tehdit edecek bağırsak tıkanıklığı, mesane rahatsızlıkları, böbrek fonksiyon bozukluğu, sessiz böbrek kaybı (üreteral endometriozis) gibi ciddi komplikasyonların ortaya çıkmasına neden olabilir (81).



Şekil 3. Endometriozis yerleşimi www.gurayunlu.com

Üreme çağındaki kadınları etkileyen endometriozis, histolojik olarak endometrial bezlerin ve uterus dışındaki stroma varlığı olarak tanımlanır. Kronik pelvik ağrı, cinsel ilişki sırasındaki ağrı ve kısırlık gibi çeşitli semptomlarla ilişkili olarak gözlenmektedir (81).

2.4.Endometriozisin Sınıflandırılması

1921 yılında Sampson ilk sınıflandırmayı yapmıştır. Bu sınıflandırma hemorajik kist ve belirgin adezyon sınıflandırmasıdır. Acosta ve arkadaşları hastalığın şiddetini ve cerrahinin başarısını lezyonların tarafı ve yayılımının belirlenmesinin belirleyebileceğini 1973 yılında ileri sürmüştür (82).

Buttram ve arkadaşları tarafından yapılan sınıflandırmada ise malignite mevcudiyeti, lezyonun yeri ve yayılımı, laparoskopik bulgular ve tedavi sonuçlarını içeren bir sistem kullanılmaktadır (83).

Amerika Fertilité Derneği (AFS) olarak adlandırılan Őuan Amerikan Reprodüktif Tıp Derneği (ASRM) olarak bilinen dernek tarafından ilk kez endometriozis için sınıflandırma sistemi 1979'da önerildi. Daha sonraki yıllarda Guzick ve Adamson tarafından 1985 yılında revize AFS (rAFS) sınıflandırılması önerildi (84,86).

Yeni sınıflandırmaya göre;

1. Over ve peritonda yüzeyel ve derin endometriozis ayrımı yapılmıŐ,
2. Minimal hastalık kategorisi oluşturulmuŐ,
3. Douglas obliterasyonu hastalığın ileri evresi olarak kabul edilmiş,
4. Tubal endometriyozis ayrı bir kategori olmaktan çıkarılmıŐ,
5. Yaygın hastalık evre olarak değerlendirmeden çıkarılmıŐtır (84).

ASRM tarafından pelvik ağrı ile ilgili bilgiler eklenerek bu sistem ise 1996 yılında bir kez daha revize edilmiştir (87).

Endometriozis bu sisteme göre 3e ayrılmıştır minimal, hafif, orta ve ciddi olarak sınıflandırılmaktadır. Peritonun 5 cm² 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 yüzeyel veya derin invazyon gösteren birçok implant vardır. Şiddetli hastalıkta ise birçok yüzeyel 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 deđiŐmesi,
- 3.Görsel olarak cerrahinin laparotomik veya laparoskopik olarak yapılmıŐ olmasına bağlı gözlem hataları olabileceğinin gözardı edilmesi
- 4.Morfolojik prezentasyon farklılıklarının skorları deđiŐtirebilmesi gibi eksiklikler bulunduğu düşünölmektedir. Bu yüzden de ağrı veya infertilite semptomları ile korele bir skorldama sistemi üzerinde halen çalıŐmalara devam edilmektedir.

ASRM tarafından 1996 yılında revizyonu yapılan skorldama sistemi ve sisteme göre skorları belirlenen endometriozis evrelemesi Şekil 4'de gösterilmektedir. Bu sistemde batın içerisindeki endometriyotik odakların yerleşim

yeri büyüklüğü, invazyon derinliği gibi parametreler puanlandırılır ve ortaya çıkan puana göre endometriozis 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.

ASRM sınıflandırmasına uygun olarak geliştirilen sınıflandırma ENZIAN sınıflandırması da yaygın olarak kullanılmamaktadır. ENZIAN sınıflandırmada, sınıflar özellik olarak tutulmuş organlara göre ayrılmıştır ve derin yerleşimli endometriozisi hedef almaktadır (88).

Endometriozis ile ilgili daha sonraları Fertilité İndeksi (EFI) geliştirilmiştir. EFI cerrahi tanı ve tedavi sonrasında gebelik şansını belirlemede kullanılmaktadır (Şekil 5).

2007 yılında Amerikan Jinekolojik Laparoskopi Derneği(AAGL) tarafından cerrahi sırasında görülen endometriozis morfolojisine bağlı olarak kullanılabilceği bildirilen ve pelvik ağrı kriterine dayanan bir çizelge oluşturulmuştur. Yapılan hesaplamalarla ağrı ve infertilite arasında ilişki oluşturulmaya çalışılmaktadır (89,90).



THE AMERICAN FERTILITY SOCIETY REVISED CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS

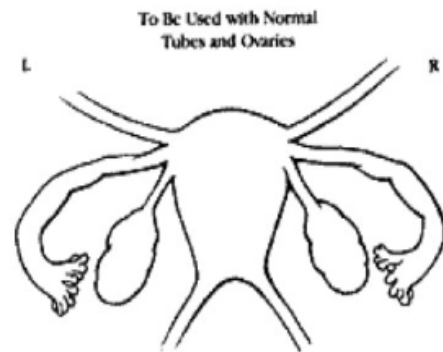
Patient's Name _____ Date _____
 Stage I (Minimal) - 1-5 Laparoscopy _____ Laparotomy _____ Photography _____
 Stage II (Mild) - 6-15 Recommended Treatment _____
 Stage III (Moderate) - 16-40
 Stage IV (Severe) - >40
 Total _____ Prognosis _____

PERITONEUM	ENDOMETRIOSIS	< 1cm	1-5cm	> 5cm	
		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 4. ASRM (Amerikan Reprodüktif Tıp Derneği) endometriozis sınıflaması(87)

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI) SURGERY FORM

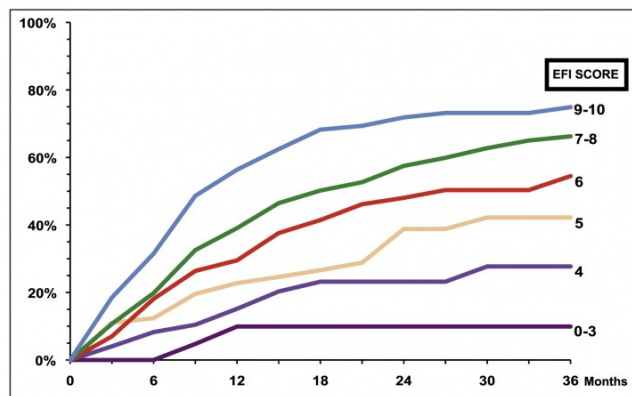
LEAST FUNCTION (LF) SCORE AT CONCLUSION OF SURGERY

Score	Description		Left	Right	
4	= Normal	Fallopian Tube	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	
3	= Mild Dysfunction	Fimbria	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	
2	= Moderate Dysfunction	Ovary	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" 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 style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	+ <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	= <input style="width: 40px; height: 20px; border: 1px dashed black;" type="text"/>
			Left	Right	LF Score

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI)

Historical Factors			Surgical Factors		
Factor	Description	Points	Factor	Description	Points
Age	If age is ≤ 35 years	2	LF Score	If LF Score = 7 to 8 (high score)	3
	If age is 36 to 39 years	1		If LF Score = 4 to 6 (moderate score)	2
	If age is ≥ 40 years	0		If LF Score = 1 to 3 (low score)	0
Years Infertile	If years infertile is ≤ 3	2	AFS Endometriosis Score		
	If years infertile is > 3	0	If AFS Endometriosis Lesion Score is < 16		
			If AFS Endometriosis Lesion Score is ≥ 16		
Prior Pregnancy	If there is a history of a prior pregnancy	1	AFS Total Score		
	If there is no history of prior pregnancy	0	If AFS total score is < 71		
			If AFS total score is ≥ 71		
Total Historical Factors			Total Surgical Factors		
EFI = TOTAL HISTORICAL FACTORS + TOTAL SURGICAL FACTORS:			<input style="width: 60px; height: 20px;" type="text"/>	+	<input style="width: 60px; height: 20px;" type="text"/>
			Historical		Surgical
					= <input style="width: 60px; height: 20px;" type="text"/>
					EFI Score

ESTIMATED PERCENT PREGNANT BY EFI SCORE



Şekil 5. Endometriozis fertilité skorlaması (www.sciencedirect.com)

2.5.Endometriozis Teşhisi

Endometriozis tanısında altın standart laparoskopi ile lezyonun görülmesidir. Laparoskopi, doku biopsisi ile birlikte hastalık yaygınlığının belirlenmesini de sağlar. Transvaginal ultrasonografi (TVUSG) periton yüzeyindeki ve over yüzey epitelindeki endometriozis implantlarını ayırt etmekte yararlı olmamaktadır. Ancak 10mm ve üzerindeki endometriomaların tedavi ve takibinde faydalı olabilir. Yogun, düşük seviyede internal ekolar ve kitle duvarında hiperekojen odaklar izlenir (91).

TVUSG'ye Doppler eklenmesi tanıda etkinliği arttırdığı tartışmalıdır. Aleem ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada dağınık vaskülarizasyon endometrioma, yogun vaskülarizasyon ise korpus luteum kisti ve over tümörleri lehine değerlendirilmektedir (92).

5mm'den küçük hemorajik lezyonların tespit edilebilme oranı yag – satüre magnetik rezonans görüntüleme (MRG) tekniği ile % 50, konvansiyonel MRG ile % 4 olarak bildirilmektedir (93). Retroperitonda derin endometriozis varlığında, rektovaginal septumdaki nodüllerin tanısında, uterosakral ligamentlerin kalınlığı ve rektal infiltrasyonların varlığını değerlendirmede, mesane endometriozis teshisinde MRG ile saptamak mümkündür (94).

İntestinal endometriozis nadir olarak mukozayı infiltre ettiginden baryumlu barsak grafileri, kolonoskopi çok ileri evre vakalar dışında teshiste faydalı degildir. Rektum ön duvarının cul – de sac'ı kapattığı ileri evre hastalarda MRG veya rektal ultrason istenebilir (95,96).

Endometrioziste CA – 125, CA 19-9 düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir, ancak tanıda degerleri kısıtlıdır. CA – 125 kullanımı konusunda tartışmalar olsa da cerrahi olmayan tanısal testler arasında en çok çalışılanıdır (29).

Hastada endometriozis teşhisi için aşağıda ifade edilen yöntemler uygulanmalıdır;

A- Muayene

Hastanın vajina, rahim, mesane ve rektumunu kontrol etmek için yapılır. Doktor, bu organların şekil ve büyüklüğünde değişme olup olmadığını veya herhangi bir kitlenin var olup olmadığını hissederek kontrol eder. Vajina ve rahim ağzının üst kısımlarını kontrol etmek için ise doktor vajina içine “spekulum” adı verilen bir alet yerleştirir (96).

B- Laboratuvar testleri

Endometriozis kanda CA125 olarak bilinen, bazı jinekolojik kanserlerdeki tümörlerin işareti olan ama aynı zamanda endometriozise sahip olan kadınların da kanında mevcut olan bir proteinin seviyesini kontrol eder. Ancak CA125 seviyeleri hamilelik, menstruasyon (adet dönemi) ve başka jinekolojik hastalık veya kanserler sebebiyle de yüksek olabilmektedir (96).

C- Görüntüleme

Skar dokusuna yakın klasik implantasyon bölgesi, klinik öykü ve görüntüleme bulguları birleştirildiğinde görüntüleme tanısı mümkündür. Ultrason görüntülemesinde lezyon genellikle katı, hafif hipoeoik ve genellikle çevredeki kaslara izoekoiktir (97). <https://web.a.ebscohost.com/>

D-Tanısal Laporaskopi

Laparoskopideki karakteristik kriterler, periton serozal yüzeyinde tipik barut yanığı lezyonlarıdır. Kriterler siyah, koyu kahverengi, mavimsi nodüller veya degisken derecede fibrozis ile çevrili eski hemoraji içeren küçük kistlerdir (98). Bu implantların büyüklüğü birkaç milimetre ile birkaç santimetre arasında degisebilmektedir. Hemosiderin birikimi sarı kahverengi, siyah renk degisikligine sebep olabilir (99).

Endometrioziste pigmentsiz lezyonlar da görülebilir. Periton üzerinde beyaz opasiteler, seffaf bül veya pembe polipoid implantlar seklinde karsımıza çıkabilir (100).

Atipik endometriotik odakların varlığı ortaya konulduğundan beri süpheli alanlardan biopsi alma eğilimi artmıştır. Diagnostik laparoskopiler sırasında biopsi alma sıklığı % 42'de %72'ye yükselmiştir (101).

Endometriozis derin infiltratif hastalık seklinde de görülebilir. Posterior cul – de – sac, pelvik yan duvarlar, posterior broad ligaman ve overde tümöre benzeyen kitlesel lezyonlar, invazyon ve yaygın fibrozis sonucu oluşabilir. Retroperitoneal alana ilerleyip üreteri tutabilir. Cul – de – sac lezyonları rektovaginal septumu tutup rektosigmoid kolon ve ince barsak ansları bu alanlara yapışabilir. Büyük ovaryan

endometriotik kistler (endometrioma) sıklıkla overin ön yüzünde lokalize olur. Retraksiyon, pigmentasyon ve posterior peritona adhezyon ile beraberdir. Menstruasyon ile olan kanama kistin koyu kırmızı veya mavimsi hemorajik renk degisikligine sebep olur. Kan pigmentinin zamanla azalması sonucu kalın, katran kıvamında içerik oluşur ve bu nedenle çikolata kisti de denir (102).

E-Histopatolojik Tanı

Mikroskopik olarak endometriotik implantlar hemosiderin yüklü makrofaj içeren veya içermeyen endometrial bezler ve stromadan oluşurlar (102). Dört ana komponent içerirler. Endometrial bez, endometrial stroma, fibrozis ve hemoraji (100). Her bir içeriğin bulunma oranı degisikendir ve lezyonun yasına ve bulunduğu yerebaglıdır. Farklı tiplerde lezyonlar degisik derecede proliferatif veya sekretuar glandüler aktiviteye sahiptir. Vaskülarizasyon, mitotik aktivite ve endometriozis lezyonların üç boyutlu yapısı anahtar faktörlerdir. Derin endometriozis, yoğun fibrozis ve düz kas dokusunun içinde bezler, stromanın proliferasyonu ile karakterize spesifik tip pelvik endometriozis olarak tanımlanır (103).

2.6.Galektin

2.6.1. Galektin Yapısı ve Ekspresyonu

Hayvansal lektinlerden olan Galektinler, ortak paylaşılan amino asit dizileri ve oligosakkarit zinciri içeren, beta-galaktozidaz olarak bilinen karbonhidrat sınıfıyla bağlantılı yapılardır. Memelilerde 16 memeli galektin tespit edilmiştir ve üç alt tipte sınıflandırılır (104).

1. Karbonhidrat tanıma alanı (CRD=carbonhydrate-recognition domain) içeren prototipik galektinler;
 - 2.CRD'ye kaynaşmış prolin ve glisin bakımından zengin kısa uzantıların sıradışı tandem tekrarlarından oluşan chimaera galektin(galektin-3);
 3. Tandem repeat type; bir linker ile bağlanmış iki ayrı CRD içeren galektinler.
- Omurgalılarda galektinler, sitoplazma ve çekirdekte, hücre yüzeyinde ve hücre dışında bulunurlar.

Galektin-3 klonlaması yapıldı (1984) (104) ve Galektin-3 (105) galaktosidaz bağlayıcı bir lektin olarak 1991 de sınıflandırıldı. Galektin-3, yapısal olarak 17 kilobaz içeren altı ekzon ve beş introndan oluşur ve 14. kromozom üzerinde q21–q22 lokusundadır ve insan genomunda, tek gen LGALS3 (lectin, galactoside-binding, soluble 3) tarafından kodlanan yapıdadır (106-107).

Galectin-3, 32 ila 35 kDa'lık bir moleküler ağırlığa sahiptir ve galektin ailesindeki tek chimaera türüdür. Galektin-3 yapısında 251 amino asit, yüksek oranda korunmuş bir CRD ve bir atipik N-terminal alanı (ND) içerir (108-109). Lektin aktivitesini içeren CRD, 130 amino asitten oluşur ve tripsin tarafından proteolitik olarak sindirilebilir. ND (N terminal domain), yaklaşık 120 amino asit içerir ve prolin tirozin ve glisin bakımından zengin dokuz amino asit bir tekrarlı tekrarıdan oluşur; bu galektin-3'ün tam biyolojik aktivitesi için gereklidir (110). ND, kollajenaz ve matris metaloproteinazlar (MMPs) gibi proteazlarla bölünebilir (111).

Galektin-3 ekspresyon düzeyi organlar arasında değişir ve vücutta yaygın olarak dağılır. Galektin-3 salgılanması ilk trimesterde cilt, sindirim ve solunum sistemi epitel tabakaları, böbrek tübülleri, üretelyum, miyokard hücreleri, kondrositler ve karaciğer gibi dokularda lokalizedir (112). galektin-3, birçok insan tümöründe, miyeloid hücreler (113), enflamatuar hücreler (makrofajlar, mast hücreleri, nötrofiller, T hücreleri, eozinofiller, vb.) (114), fibroblastlar (115) ve kardiyomiyositler (116) gibi hücre türlerinde yüksek oranda eksprese edilir.

2.6.2. Galektin-3'ün Biyolojik Roller

Galektin-3, hücre büyümesi, farklılaşma, apoptoz, hücre adezyonu, anjiyogenez, inflamasyon, fibrogenez ve tümör ilerlemesi dahil olmak üzere birçok fizyolojik ve patolojik süreçte temel rol oynayan çok işlevli bir proteindir (117).

Sitozolik galektin-3, hücre proliferasyonu, farklılaşma, apoptoz ve sağkalım dahil olmak üzere çeşitli hücre içi olaylara katılır ve bağ dokusu büyümesi ve gelişimi, kırık ve kemik gelişimi (113), osteoklast farklılaşması (118), kondrosit sağkalımı (119) ve embriyonik büyüme (120) ile ilgilidir. Bu etkiler büyük ölçüde bir dizi galektin-3 bağlayıcı protein ile birleştirilerek gerçekleştirilir. Galektin-3, Bcl-2 (B hücreli lenfoma -2), synexin (121) CD95 (APO-1 / Fas) ve Alix / AIP1 (122) ile etkileşime girer ve hücre apoptotik olaylarını düzenler. İlginçtir ki, galektin-3

mitokondride zenginleştirilmiştir. Çalışmalar, galektin-3'ün, synexin ekspresyonunu düzenleyerek sitokrom c salınımını ve oksidatif mitokondriyal hasarı önlediğini göstermiştir (121). Ek olarak, galektin-3, çeşitli enflamatuvar yanıtlara katılmaktadır. Galektin-3, bir opsonin gibi davranabilir ve makrofaj eferositosisini teşvik ederek klirensi başlatabilir (123). Hücre içi galektin-3 ekspresyonunda artış, miyofibroblast ve makrofaj aktivasyonu (124) ve doku fibrozisi ile sonuçlanır.

Galektin-3 proteini çekirdekte de ekspre edilir. Nükleer galektin-3'ün çok çeşitli fonksiyonlara sahip olduğu bildirilmiştir. Çekirdekte galektin-3, ribonükleoprotein kompleksinin bileşenleri ile birleşir (125). Dagher ve ark. galektin-3'ün bir öncül mRNA ekleme faktörü olarak işlev gördüğünü ve spliceosome düzeneğine katıldığını bildirdi (125). Ayrıca, Park ve ark. Gemin4 içeren protein kompleksleri aracılığıyla pre-mRNA ile bir galektin-3 etkileşimi gösterdi (126). Galektin-3 ayrıca, çekirdekteki Wnt / β -catenin sinyal yolunu düzenlemeye de katılır (127). İlginç şekilde, galektin-3 protein artımı, tümör hücreleri ve monositler gibi bazı hücre tiplerinin hücre çoğalması sırasında çekirdekte önemli ölçüde artmaktadır. Ek olarak, galektin-3, siklin D1 ve müsin 2 (128) gibi kansere bağlı genler dahil olmak üzere bazı genlerin ekspresyonunu düzenleyebilir; Bununla birlikte, bu düzenleyici faaliyetin altında yatan mekanizmalar hala bilinmemektedir.

Diğer bir galektin proteinlerine benzer şekilde, geleneksel bir salgılama sinyal sekansı olan galektin-3'ün Retikulum-Golgi aparatını by-pass ederek klasik olmayan bir yolla salgılanır (129). Hücre dışı veya hücre yüzeyine bağlı galektin-3, laminin, fibronektin, müsin, MAC-2 bağlayıcı proteinler ve makrofaj yüzey antijenleri gibi çeşitli hücre dışı matris (ECM) ligandlarına bağlanır ve böylece hücre-hücre ve hücre matrisi adezyonuna katılır. Bu proteinlere bağlanma laktoz tarafından inhibe edilebilir (128). Hücre içi etkilerinin aksine, galektin-3, T hücrelerinin ve monositlerin apoptozisini indükler ve B ve T hücrelerinin büyümesine ve farklılaşmasına katkıda bulunur (109). Bir galektin-3 - von Willebrand faktörü etkileşimi, trombüs oluşumunu modüle eder (130). Ayrıca, bir galektin-3-hensin etkileşimi, metabolik asidoz sırasında renal adaptasyon için gerekli olduğu düşünülen hensin oligomerizasyonunu destekler (131). Hücre dışı galektin-3 ekspresyonu, organ fibrozu, tümör gelişimi ve ilerlemesi, nöral dejenerasyon,

ateroskleroz, diyabet ve kalp yetersizliği gibi bazı insan hastalıklarında artmıştır (109-132).

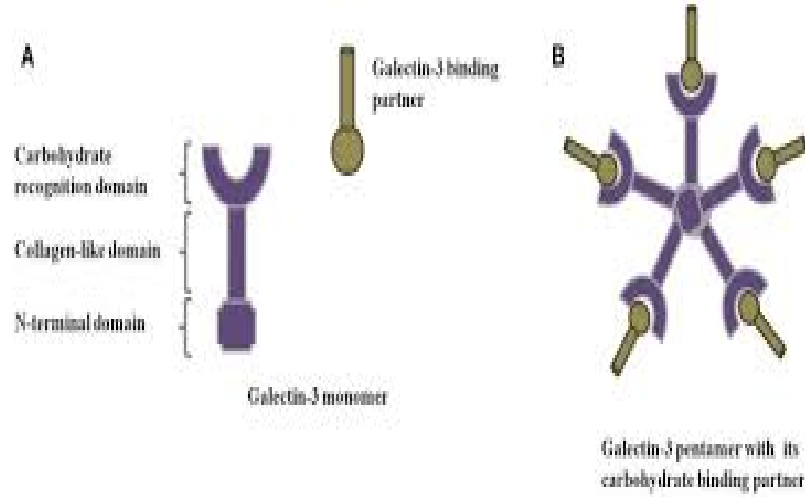
Galektin-3, β -galaktosid tarafı içeren glikokonjüгатlar için afiniteyi paylaşan ve karbonhidrat bağlama bölgesinin konserve edilmiş bir sekansını paylaşan bir grup karbonhidrat bağlayıcı protein grubunun bir üyesidir. (133)

Lektin ailesi olan Galektinler, hyd-galaktositlerin, karbonhidrat tanıma bölgesinin (CRD) evrimsel olarak korunan dizi elemanları vasıtasıyla spesifik olarak bağlanmasıyla karakterize edilir. Ailenin yapısal olarak benzersiz bir üyesi galektin-3'tür; CRD'ye ek olarak, içinden oligomerler oluşturabilen prolin ve glisin bakımından zengin bir N-terminal alanı (ND) içerir.

Lektinlerden glikoproteinin çeşitli fonksiyonları arasında hücre büyümesi, iltihaplanma, anjiyogenez, apoptoz ve kanserli transformasyon bulunur. (134)

Ayrıca son veriler daha önce tarif ettiğimiz gibi farklı endometriozislerde kuvvetle ifade edilen, nörotrofin sinir büyüme faktörü tarafından regüle edilen galektin-3'ün de önerildiğini göstermiştir (135,136). Galektin-3, esas olarak bir sitosolik proteindir ancak buna göre farklı fonksiyonlarla çekirdeğe kolayca yer değiştirebilir (137).

Galektinler, ortak paylaşılan amino asit dizileri ve oligosakkarit zinciri içeren, beta-galaktosidaz olarak bilinen karbonhidrat sınıfıyla bağlantı kuran hayvansal lektinlerdir. Omurgalılarda bulunan galektinler, sitoplazmada ve çekirdekte, hücre yüzeyinde ve hücre dışı alanda bulunur. Galektin-3 vücutta yaygın olarak dağılır, ancak ekspresyon düzeyi organlar arasında değişir. Galektin-3 salgılanması ilk trimesterde cilt, sindirim ve solunum sistemi epitel tabakaları, böbrek tübülleri, üretelyum, miyokard hücreleri, kondrositler ve karaciğer gibi dokularda lokalizedir. Galektin-3, birçok insan tümöründe, miyeloid hücreler, enflamatuar hücreler (makrofajlar, mast hücreleri, nötrofiller, T hücreleri, eozinofiller, vb.) , fibroblastlar ve kardiyomiyositler (141-146) gibi hücre türlerinde yüksek oranda eksprese edilir.

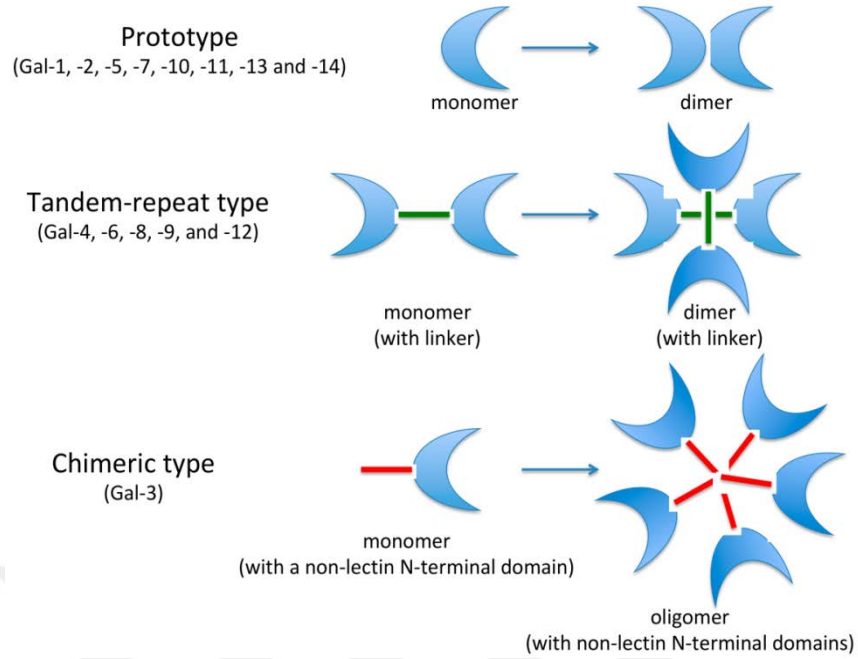


Şekil 6. Galektin-3 yapısı. (A) galektin-3 monomerinin ve (B) galektin-3 oligomerizasyonunun, bağlanma ortaklarının varlığında N-terminal alanı yoluyla şematik gösterimi [www. https://www.researchgate.net/](https://www.researchgate.net/)

Galektin-3, hücre büyümesi, farklılaşma, apoptoz, hücre adezyonu, anjiyogenez, inflamasyon, fibrojeniz ve tümör ilerlemesi dahil olmak üzere birçok fizyolojik ve patolojik süreçte temel rol oynayan çok işlevli bir proteindir. Sitolitik galektin-3, hücre proliferasyonu, farklılaşma, apoptoz ve sağkalım dahil olmak üzere çeşitli hücre içi olaylara katılır ve bağ dokusu büyümesi ve gelişimi, kıkırdak ve kemik gelişimi (147), osteoklast farklılaşması (148), kondrosit sağkalımı (149) ve embriyonik büyüme ile ilgilidir. Bu etkiler büyük ölçüde bir dizi galektin-3 bağlayıcı protein ile birleştirilerek gerçekleştirilir. Galektin-3, Bcl-2 (B hücreli lenfoma -2), synexin CD95 (APO-1 / Fas) ve Alix / AIP1 ile etkileşime girer ve hücre apoptotik olaylarını düzenler. Galektin-3 mitokondride zenginleştirilmiştir. Çalışmalar, galektin-3'ün, synexin ekspresyonunu düzenleyerek sitokrom c salınımını ve oksidatif mitokondriyal hasarı önlediğini göstermiştir. Galektin-3, çeşitli enflamatuvar yanıtlara katılmaktadır. Galektin-3, bir opsonin gibi davranabilir ve makrofaj eferositosisini teşvik ederek klirensi başlatabilir . Hücre içi galektin-3 ekspresyonunda artış, miyofibroblast ve makrofaj aktivasyonu (150) ve doku fibrozisi ile sonuçlanır. Galektin-3 proteini çekirdekte de ekspre edilir. Nükleer galektin-3'ün çok çeşitli fonksiyonlara sahip olduğu bildirilmiştir. Çekirdekte galektin-3, ribonükleoprotein kompleksinin bileşenleri ile birleşir (151). Dagher ve

ark. galektin-3'ün bir öncül mRNA ekleme faktörü olarak işlev gördüğünü ve spliceosome düzeneğine katıldığını bildirdi (152). Ayrıca, Park ve ark. Gemin4 içeren protein kompleksleri aracılığıyla pre-mRNA ile bir galektin-3 etkileşimi gösterdi (153). Galektin-3 ayrıca, çekirdekdeki Wnt / β -catenin sinyal yolunu düzenlemeye de katılır (154). İlginç şekilde, galektin-3 protein artımı, tümör hücreleri ve monositler gibi bazı hücre tiplerinin hücre çoğalması sırasında çekirdekte önemli ölçüde artmaktadır. Ek olarak, galektin-3, siklin D1 ve müsin 2 (155) gibi kansere bağlı genler dahil olmak üzere bazı genlerin ekspresyonunu düzenleyebilir. Bununla birlikte, bu düzenleyici faaliyetin altında yatan mekanizmalar hala tam olarak bilinmemektedir. Diğer bir galektin proteinlerine benzer şekilde, geleneksel bir salgılama sinyal sekansı olan galektin-3'ün Retikulum-Golgi aparatını by-pass ederek klasik olmayan bir yolla salgılanır (156). Hücre dışı veya hücre yüzeyine bağlı galektin-3, laminin, fibronektin, müsin, MAC-2 bağlayıcı proteinler ve makrofaj yüzey antijenleri gibi çeşitli hücre dışı matris (ECM) ligandlarına bağlanır ve böylece hücre-hücre ve hücre matrisi adezyonuna katılır. Bu proteinlere bağlanma laktöz tarafından inhibe edilebilir (157). Hücre içi etkilerinin aksine, galektin-3, T hücrelerinin ve monositlerin apoptozisini indükler ve B ve T hücrelerinin büyümesine ve farklılaşmasına katkıda bulunur. Bir galektin-3 - von Willebrand faktörü etkileşimi, trombüs oluşumunu modüle eder. Ayrıca, bir galektin-3-hensin etkileşimi, metabolik asidoz sırasında renal adaptasyon için gerekli olduğu düşünülen hensin oligomerizasyonunu destekler. Hücre dışı galektin-3 ekspresyonu, organ fibrozu, tümör gelişimi ve ilerlemesi, nöral dejenerasyon, ateroskleroz, diyabet ve kalp yetersizliği gibi bazı insan hastalıklarında artmıştır (158).

Çalışmanın amacı endometriozis hastalarının evrelerinde serum galektin-3 ekspresyon seviyelerinin araştırılarak invazif olmayan tanısal biyobelirteç olarak potansiyel güçlerini ortaya koymaktır.



Şekil 7. Galektin-3 terminal yapısı <https://www.pharma-iq.com/>

Galektin-3, hücre içi olarak çekirdek ve sitoplazmada bulunan veya hücre dışı klasik yoldan salgılanan, böylece hücre yüzeyinde veya hücre dışı alanda bulunan hücre ve dokuların farklı türleri arasında yaygın olarak yayılır. Çeşitli hücre içi ve hücre dışı proteinlerle spesifik etkileşimler yoluyla galektin-3, çok sayıda biyolojik süreci etkiler ve gelişme, bağışıklık reaksiyonları ve neoplastik transformasyon ve metastaz gibi farklı fizyolojik ve patofizyolojik koşullarda yer aldığı görülmektedir (158).

Galektin-3 ve endometriozis deneysel olarak etkileşim gösteren faktörler olarak döngü sağlarlar.

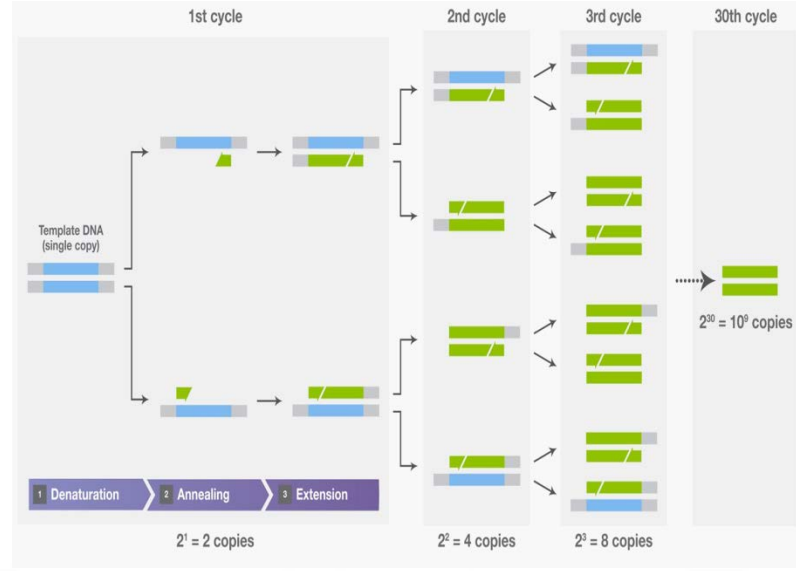
2.7. Tezde Kullanılan Yöntemler

2.7.1. PCR

Polimeraz zincir reaksiyonu (polymerase chain reaction, PCR), herhangi bir organizmaya ait DNA'daki istenen bölgelerin çoğaltılmasını sağlayan yönteme verilen addır. Tek iplikçikli DNA'nın sentetik primerler ve bir DNA polimeraz kullanılarak bir şablondan çoğaltılması ilk olarak 1970'lerin başlarında bildirilmiştir (159,160). Bununla birlikte, bugün hedef DNA'yı yükseltmek için bildiğimiz PCR yöntemi, Kary Mullis tarafından 1983'e kadar bir araştırma aracı olarak geliştirilmemiştir (161,162).

PCR, tek bir DNA molekülünü kısa sürede milyonlarca kopyaya amplifiye edebilen biyokimyasal bir işlemdir. Amplifikasyon üç adımdan oluşan bir dizi ile elde edilir: (1) çift iplikçikli DNA şablonlarının iplikçikleri ayırmak için ısıtıldığı denatürasyon ; (2) primerler olarak adlandırılan kısa DNA moleküllerinin, hedef DNA'nın kuşatma bölgelerine bağlandığı tavlama ; ve (3) DNA polimerazın, her primerin 3 ' ucunu şablon iplikleri boyunca uzattığı uzatma . Hedef DNA'nın tam kopyalarını katlanarak çoğaltmak için bu adımlar 25-35 kez tekrarlanır (163).

Yıllar geçtikçe, PCR'nin temel prensipleri aynı kalmıştır, ancak yöntemler DNAPolimerazları vereaktiflerinde büyükperformansiyeleştirmelerinin yanı sıra enstrümantasyondaki yenilikler ile gelişmiştir (163).



Şekil 8. PCR siklusu <https://www.thermofisher.com/>

Polimeraz zincir reaksiyonu, moleküler fotokopi olarak adlandırılan bir tekniktir. 1966 yılında Nirenberg, Khorana ve Holley'in genleri yapay olarak sentezleyerek genetik kodu tanımlamaları bir başka önemli kilometre taşıdır. Böylelikle kalıtsal kodun hangi sıra ile okunduğu, kodun başlangıç ve bitiş noktalarının nasıl belirlendiği bulundu. H. Gobind Khorana, protein sentezinde genetik kod ve işlevlerinin yorumlanması hakkında yaptığı araştırmalardan ötürü Nobel Ödülü'nü kazanmıştır (163).

Polimeraz zincir reaksiyonunun keşfi de daha öncesinde yapılan araştırmalar ile mümkün olmuştur; örneğin DNA polimeraz adlı enzim gibi. Enzimler, hücrelerde bir tepkimeye yol açan ve onu hızlandıran, protein yapısında, eriyebilir organik maddelerdir. 1956 yılında, Nobel Ödüllü Arthur Kornberg ve arkadaşları tarafından *Escherichia coli* adlı bakteride "DNA polimeraz 1" enzimi keşfedilmiştir. Bu keşif DNA'nın kendini nasıl eşlediğinin anlaşılmasına yol açmıştır. Bununla birlikte laboratuvarlarda kullanılmak üzere yeteri kadar anlamlı sonuç verebilen stabil DNA polimerazın bir türünü keşfetmek biyologların bir 20 yılını daha alacaktı (163).

1976 yılında, Cincinnati Üniversitesi'nden bir grup araştırmacı kaplıca gibi çok sıcak sulara yaşayan termofilik bir bakteri olan *Thermus aquaticus*'tan Taq polimeraz enzimini keşfetti. Taq polimeraz enzimi, polimeraz zincir reaksiyonunda kullanılan, yüksek sıcaklıklara (94 °C) dayanabilen bir enzimdir.

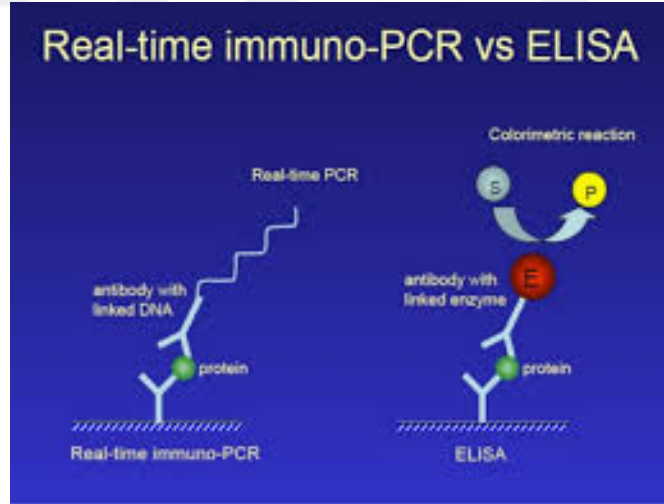
A.Pcr çalışma Prensibi

PCR, nükleotitlerin uygun koşullarda tüpte çoğaltılması işlemidir. Belli bir DNA parçasının kopyalarının primer adı verilen yapılar tarafından yönlendirilerek enzimatik olarak sentezlenmesi şeklinde tanımlanan in vitro (canlı dışında, tüpte) yöntemdir (164).

Yöntemin temeli, çoğaltılmak istenen bölgenin iki ucuna özgü, bu bölgedeki nükleotid dizilerini tamamlayıcı bir çift sentetik DNA parçası (primer) kullanılarak, bu iki primerle sınırlandırılan genin enzimatik olarak sentezlenmesine dayanır (164).

Polimeraz zincir reaksiyonunda üç temel basamak vardır ve çoğaltılmış ürünün miktarı, bu üç adımın tekrarlanma sayısına bağlıdır:

- 1. Denatürasyon:** DNA'nın iki zincirinin yüksek sıcaklıkta birbirinden ayrılmasıdır. 94 – 98 santigrad derecede
- 2. Primer bağlanması (annealing, hibridizasyon):** Sentetik oligonükleotitlerin hedef DNA'ya bağlanmasıdır. 37 – 65 derecede
- 3. Uzama (extension, polimerizasyon):** Zincirin uzaması veya DNA polimerazın primerleri uzatmasıdır. 72 derecede



Şekil 9.PCR ve ELİSA [www. https://www.slideshare.net/](https://www.slideshare.net/)

2.7.2.ELISA

ELISA terimi, antijen antikor reaksiyonlarını gösterebilmek için enzim kullanılan tüm teknikleri içerir (165).

ELISA yönteminin prensibi, özgül antijen-antikor arasındaki reaksiyona dayanır. Elisa enzimlerin kovalent yapılarını kullanır. Enzimin katalik özellikleri ve spesifitesi değişmez (165).

Teknikte işaretli antijen veya antikor tayin edebiliriz. İşaretli konjugatın hazırlanmasında işaretleyici olarak enzim kullanılır. Daha sonrasında işaretli enzimle kullanılır ve reaksiyon devamı sağlanır. Reaksiyonun tamamlanmasıyla ayırma işlemi yapılır ve ortama bir substrat ilave edilerek spektrofotometrik olarak enzim aktivitesi ölçülür (165).

Elisa Komponentleri

Katı faz (Matriks): Manüel elisa yöntemlerinde kullanılan, genellikle çukurlarına analitlerin (antikor veya antijen) bağlı olduğu 96 çukurlu mikroplyetlerdir (165).

Antikor: IgG fraksiyonlarıdır.

Enzim ve substratlar: Konjugatın işaretlenmesinde en sık kullanılan alkalen fosfataz(AP) ve horseradish peroksidaz (HRP) enzimleridir.

AP için BCIP/NBT (5-bromo-4chloro-3-fosfat indolyl/Nitro mavi tetrazolium)

HRP için TMB (tetramethylbenzidine) kullanılır.

Yıkama: ELISA yönteminde her bir safha arasında fosfatlı tampon solüsyonu (PBS) ile yıkama işlemi önemli yer tutmaktadır.

Durdurma: ELISA'nın son safhası olan 'reaksiyon durdurulması' basamağında asidik ve bazik çözeltiler (H₂so₂, HCL, NaOH) kullanılır.

3.MATERYAL VE METHOD

3.1.Kullanılan Cihaz, Alet ve Malzemeler

Bu tez çalışmasında kullanılan cihazlar, laboratuvar gereçleri ve malzemeler Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2. Kullanılan cihaz, alet ve malzemeler

Kullanılan Cihaz, Alet ve Malzemeler	Marka / Model
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	Qiagen
Galektin-3 revers	Qiagen
Galaktin-3 forward	Qiagen

3.2.Kullanılan Kimyasal Maddeler

Bu tez çalışmasında kullanılan kimyasal maddeler ve üretici firmaları Tablo 3’de verilmiştir.

Tablo 3. Çalışmada kullanılan kimyasal maddelerin özellikleri ve üretici firmalar

Kimyasal Madde	Üretici firma
Total RNA izolasyon kiti	Kit Ro
RT-PCR reaksiyon ortamı kiti	GeneAll
cDNA sentez kiti	HyperScript (GeneAll)
Galektin-3 ELisa kiti	Fine Test
GAPDH	Qiagen
Galektin-3 reverse	Qiagen
Galektin-3 forward	Qiagen

3.3.Olgu Seçimi

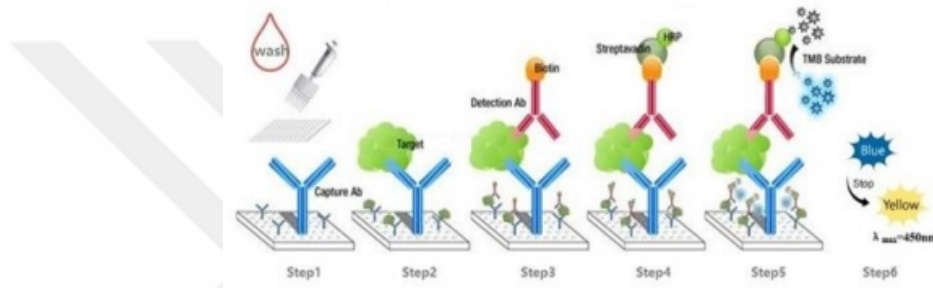
Çalışmada, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi kadın hastalıkları ve doğum kliniğinde ameliyat veya muayene olmuş ve endometriosis ön tanısı ile alınan biyopsi materyalinde histopatolojik olarak veya radyolojik incelemeler sonucunda endometriosis tanısı almış gönüllü tüm hastalar (eşlik eden malignitesi ve kronik inflamatuvar hastalığı olanlar çalışmaya alınmamıştır) çalışmaya dahil edilip, 71 kişilik hasta grubu oluşturulacaktır. Ayrıca kadın hastalıkları ve doğum anabilim dalında benign sebeplerle ameliyat edilmiş ve endometriosisi olmadığı tespit edilmiş, herhangi bir sistemik hastalığı olmayan ve yaş ortalaması hasta grubuna benzer dağılım gösteren 65 gönüllü kontrol grubu oluşturulacaktır. Çalışma ve kontrol grubu yaş aralığı 15-45 arası (reproduktif dönem) olarak planlanmıştır. Hastaların muayene ve/veya kontrolleri sırasında hastalardan serum ve plazma için EDTA’lı ve jelli tüplere 15 cc kan alınacaktır. 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 edilecektir.

3.4. 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.

Fine Test'e ait Human GAL3 (Galectin-3) ELISA Kit (Cat No:EH0145) kullanılmıştır. Kitin standart aralığı 0,156-10 ng/mL olarak verilmiştir.

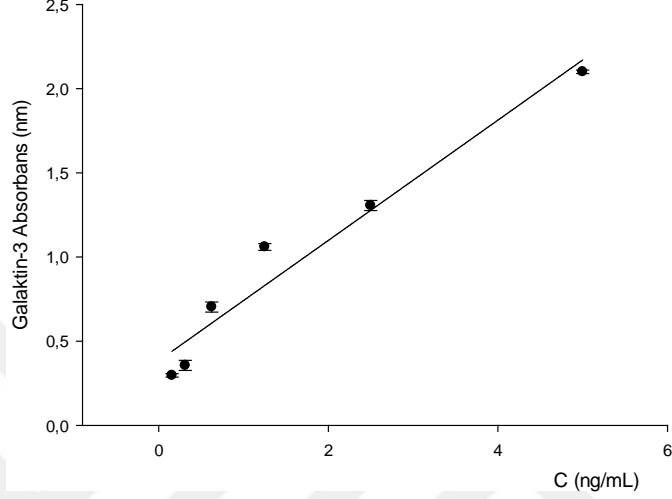
Kit Prosedürü



Şekil 10. Galaktin-3 ELISA Assay kit prosedürü (<https://static.fine-test.com/product/manuals/elisa/EH0145>)

- 1) Numune (numune seyreltme tamponu ile en az 1/2 oranında seyreltilmiş) ve kontrol eklemeyen önce plaka 2 kez yıkandı.
- 2) Her kuyucuğa 100µl numune eklendi ve 37 ° C'de 90 dakika inkübe edildi.
Yıkama adımı: Plaklar 2 kez aspire edildi ve yıkandı.
- 3) Her bir kuyucuğa 100 ul biyotin etiketli antikor çalışma solüsyonu eklendi ve 37 ° C'de 60 dakika inkübe edildi.
Yıkama adımı: Plaklar 3 kez aspire edildi ve yıkandı.
- 4) Her bir kuyucuğa 100µl SABC çalışma solüsyonu eklendi ve 37 ° C'de 30 dakika inkübe edildi.
Yıkama adımı: Plaklar 5 kez aspire edildi ve yıkandı.
- 5) 90µl TMB substrat solüsyonu eklendi. 37 ° C'de 10-20 dakika inkübe edildi.
- 6) 50µl durdurma solüsyonu eklendi. Hemen 450nm'de okundu ve hesaplama yapıldı.

Elde edilen verilerle şekil 11 'deki Galaktin-3 standart eğri grafiği ile değerlendirilmiştir.



Şekil 11. Galaktin-3 standart eğri grafiği

Standart eğri grafiğinden $y=0,3572x+0,3843$ denklemi elde edildi. Bulunan denklemden hastaların galaktin-3 değerleri hesaplandı.

3.5.Pcr (real-time pcr) çalışmaları

Hybrid R ile RNA izolasyonu yapıldı.

- 1) Tam kan 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.

1. -80 °C’de saklanan total RNA örnekleri oda sıcaklığında erimeleri için bekletildi.
2. Her total RNA örneği için 1.5 mL hacimli steril tüp içerisinde gerekli reaksiyon ortamı Tablo 4’de verilen hacimler kullanılarak hazırlandı.
3. Hazırlanan karışım cDNA elde edilecek her bir örnek için önceden hazırlanmış 200 µL hacimli tüplere her birinde 10’ar µL olacak şekilde dağıtıldı (Tablo 4).
- 4). Dağıtılan karışımlar üzerine de her bir deney grubu için 10’ar µL total RNA örneklerinden ilave edildi.

Tablo 4. cDNA sentezi için gerekli reaksiyon bileşenleri

Bileşenler	Miktar
10X Reaksiyon Tamponu	2ul
20X dNTP Karışımı	1ul
Random Hexamer	2ul
Rtase	1ul
RNaz inhibitörü	0.5ul
ddH ₂ O	3.5ul

25C d'e 10 dakika, 37C 'de 120 dakika, 85C 'de 5dakika inkübasyonda bırakıldı.

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) kullanıldı.

Tablo 5'de Galektin-3 ve GAPDH geninin sekans dizilimi, Tablo 6'da PCR bileşenleri verilirken, Tablo 7'de yapılan PCR çalışmasının koşulları verilmiştir.

Tablo 5 . Galaktin-3 ve GAPDH geninin sekans dizilimi

Ad	5'	Sekans	3'
Galaktin-3-F		AGCCAACGAGCGGAAAATG	
Galaktin-3-R		GCACTTGGCTGTCCAGAAGA	
GAPDH-F		GTCAAGGCTGAGAACGGGAA	
GAPDH-R		AAATGAGCCCCAGCCTTCTC	

Tablo 6. PCR bileşenleri

PCR Bileşenleri	Miktar
2X Sybr master mix	10µL
F(10pm)	1µL
R(10pm)	1µL
cDNA	1µL
Rnaz free / Su	12µL
Toplam	25µL

Tablo 7. PCR koşulları

95°C	10 dakika	
95°C	15 saniye	
60°C	30 saniye	X40

3.6. İstatistiksel Analiz

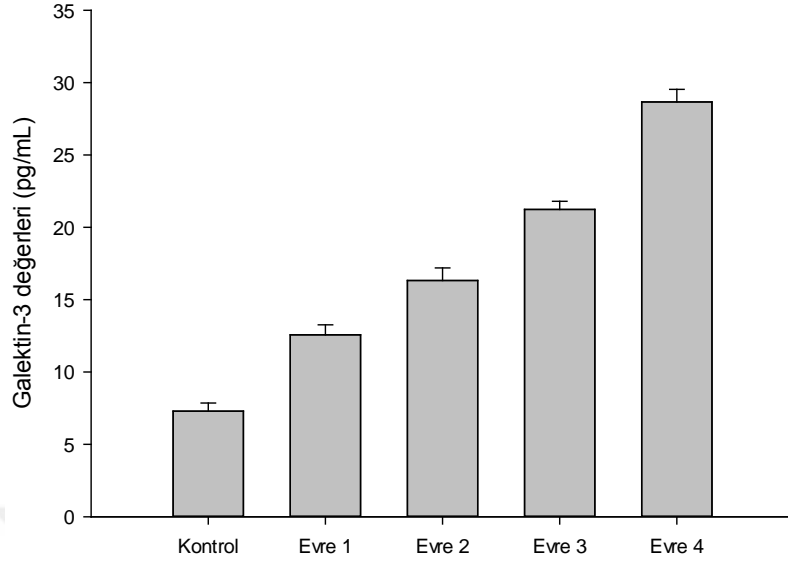
Çalışmada çalışma için $\alpha=0,05$, $\beta=0,10$, $(1-\beta)=0,90$ (R:Sample Allelection Ratio:1,7) olarak alındığında 71 hasta ve 65 hasta olmayan bireyin dahil edilmesine karar verildi ve testin gücü $p=0,001$ olarak belirlendi. Çalışmamızda elde edilen veriler SPSS 22.0 programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımları yerine getirildiğinde (Kolmogorof-Simirnov) bağımsız gruplarda iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, parametrik test varsayımları yerine getirilmediğinde Mann-Whitney U testi, lojistik regresyon analizi, sayımla elde edilmiş nitel verilerin değerlendirilmesinde Ki-Kare testi kullanılarak 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 endometriozis ön tanısı ile alınan biyopsi materyalinde histopatolojik olarak veya radyolojik incelemeler sonucunda endometriozis tanısı almış 71 hasta dahil edildi. Ayrıca Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalında benign sebeplerle ameliyat edilmiş ve endometriozisi 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. Galektin-3 Düzeyi

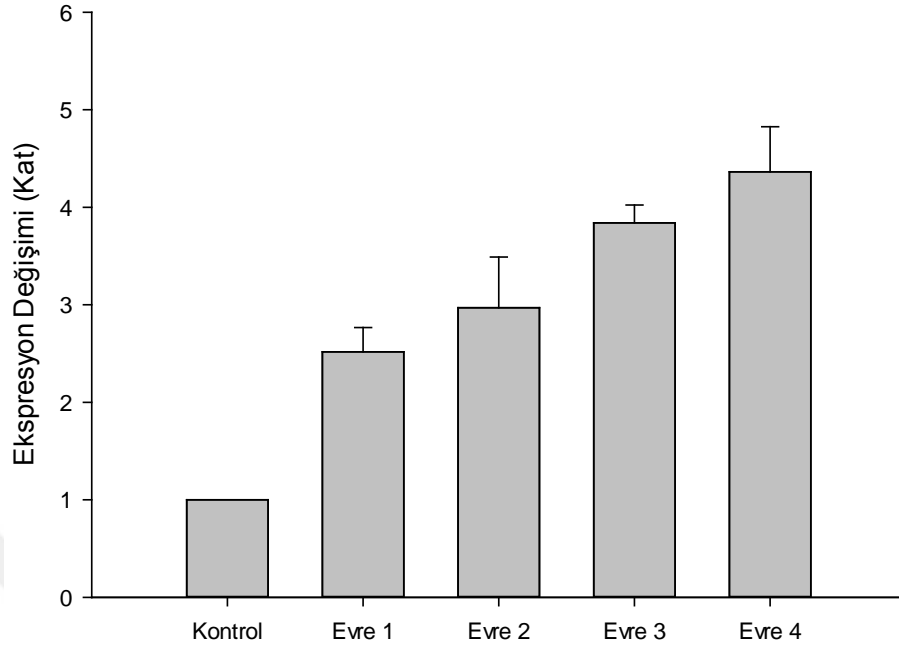
Yapılan analiz sonucunda Galektin-3 için endometriozis ve kontrol grubu arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p < 0,001$) tespit edilmiştir. Şekil 12'de görüldüğü üzere endometriozis evre1 grubunun galektin-3 değeri yaklaşık olarak $12,5668 \pm 0,6929$ pg/mL, endometriozis evre2 grubunun galektin-3 değeri yaklaşık olarak $16,3269 \pm 0,8625$ pg/mL, endometriozis evre3 grubunun galektin-3 değeri yaklaşık olarak $21,2308 \pm 0,5653$ pg/mL, endometriozis evre4 grubunun galektin-3 değeri yaklaşık olarak $28,6667 \pm 0,8699$ pg/mL olarak bulunurken, kontrol grubunun galektin-3 değeri yaklaşık olarak $7,2991 \pm 0,5623$ pg/mL olarak bulunmuştur. Buna göre endometriozis evre1'in galektin-3 değeri, kontrol grubuna göre yaklaşık iki kat (1.72), endometriozis evre2'nin galektin-3 değeri, kontrol grubuna göre yaklaşık ikibuçuk kat (2.23), endometriozis evre3'ün galektin-3 değeri, kontrol grubuna göre yaklaşık üç kat (2.90), endometriozis evre4'ün galektin-3 değeri, kontrol grubuna göre yaklaşık dört kat (3.92) daha fazla bulunmuştur.



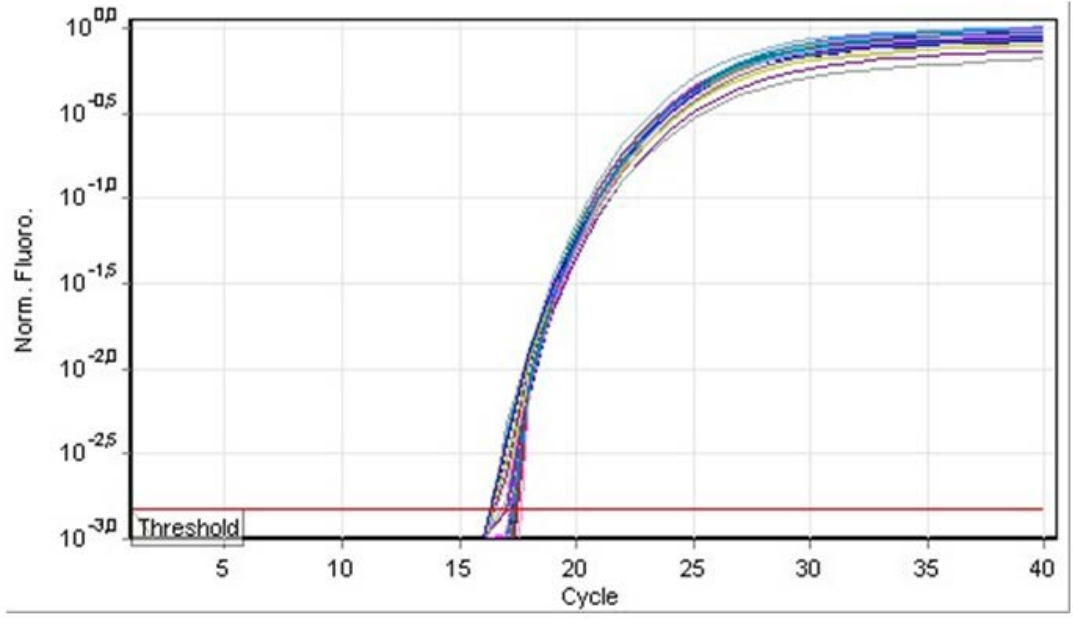
Şekil 12. Endometrozis hastalığında kontrol grubu ve hasta grupları arasındaki Galektin-3 ortalama değerleri [*; kontrolle evre1, evre2, evre3, evre4 arasındaki farklar grafik değerlendirilerek istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$)]

4.2. Galaktin-3 Gen Ekspresyon Seviyesi

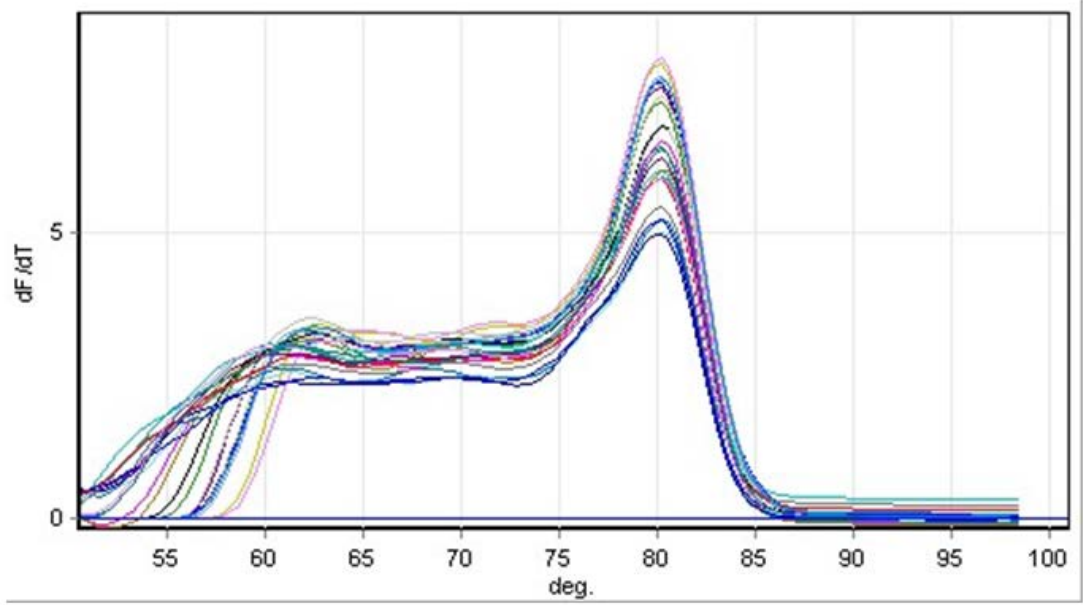
Yapılan analiz sonucunda Galektin-3 gen ekspresyon seviyesi için endometriozis ve kontrol grubu arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p < 0,001$) tespit edilmiştir. RT-PCR sonucuna göre galektin-3 geninin kontrole göre evre 1 hastalarında $2,5167 \pm 0,2489$, endometrozis evre 2 hastalarında $2,9691 \pm 0,5211$, endometrozis evre 3 hastalarında $3,8396 \pm 0,1835$, endometrozis evre 4 hastalarında $4,3631 \pm 0,4627$ ekspresyon kat değişimi olarak bulunmuştur.



Şekil 13. Galektin-3 gen ekspresyonuna ait kantitatif RT-PCR Kat değişimi [*;
Kontrol ve evre1,evre2,evre3,evre4 Galektin-3 gen ekspresyonu arasındaki fark
anlamlı bulunmuştur. (p<0,001)]



Resim 1. Endometriozis hastalarında pik örnekleri



Resim 2. Endometriozis hastalarında pik örnekleri

ÖZELLİK	N	Galektin Mean	Std.Deviation
HASTA	71	16,8640	5,9116
KONTROL	65	7,2991	0,0002

EVRE	N(%)	p değeri
EVRE 1	39(54,9)	0,001
EVRE 2	11(15,5)	
EVRE 3	10(14,1)	
EVRE 4	11(15,5)	

EVRE	N(%)	Galektin Mean	Std.Deviation	p değeri
EVRE 1	39(54,9)	12,5669	0,0004	0,001
EVRE 2	11(15,5)	16,3269	0,0002	
EVRE 3	10(14,1)	21,2309	0,0002	
EVRE 4	11(15,5)	28,6667	0,0003	

Tablo 8. ELISA değerleri

ÖZELLİK	N	Galektin Mean	Std.Deviation
HASTA	71	3,059	0,720
KONTROL	65	1,001	0,001

EVRE	N(%)	p değeri
EVRE 1	39(54,9)	0,001
EVRE 2	11(15,5)	
EVRE 3	10(14,1)	
EVRE 4	11(15,5)	

EVRE	N(%)	Galektin Mean	Std.Deviation	p değeri
EVRE 1	39(54,9)	2,5167	0,0003	0,001
EVRE 2	11(15,5)	2,9691	0,0002	
EVRE 3	10(14,1)	3,8396	0,0003	
EVRE 4	11(15,5)	4,3632	0,0001	

Tablo 9. PCR değerleri

5.TARTIŞMA

Endometriozis ile ilgili yapılan yoğun çalışmalar ve araştırmalara rağmen hastalığın etyopatogenezi tam olarak açıklanamamıştır. Endometrial hücrelerin ektopik olarak dağılımı ve yerleşmesi endometriozisin etyopatogenezinde temel bir özelliktir (166,167). Genel kabul olarak Sampson'un teorisi olan retrograd menstruasyon teorisine göre periton boşluğuna ilerleyen menstrüel kanın implante olup endometriozise yol açmasıdır (168).

Uterusun dışındaki endometrial glandüler doku ve stroma olarak tanımlanan endometriozis genel kadın popülasyonunda % 5 – 15, infertilite nedeniyle araştırılan hastalarda % 40'nı oluşturan yaygın jinekolojik patolojidir(169). Asemptomatik olabileceği gibi dismenore, disparoni, kronik pelvik ağrı ile prezente olabilir. Bazen hayatı tehdit eden komplikasyonlara yol açabilen kronik bir hastalıktır.

Çalışmamızda endometriozisli olguların en sık başvuru sebebi sırasıyla infertilite (%37), dismenore (%33), kronik pelvik ağrı (%18), dispatoni (%11) olarak kaydedildi. Bununla birlikte aynı hastada birden fazla semptom da grlebilir.

Endometriozisin insidansı yüksek ve ilk tarifinden uzun zaman geçtiği halde etiyolojisi ve fizyopatolojisi hakkında bilgiler oldukça azdır. Metaplaziden ve müllerian artıklardan gelismesi, retrograd menstruasyon akım sonrası implantasyon ve endometrium büyümesi, indüksiyon teorisi dahil çok sayıda teoriler ne sürülmüştür.

Endometriozis tanısında altın standart laparoskopidir. Kesin tanıya laparoskopik olarak lezyonların görülmesi ve histolojik değerlendirme ile ulasılır. Günümüzde endometriozis tanısında ve takibinde laparoskopiye yardımcı olarak CA – 125 testi kullanılmaktadır. CA-125 epitelyal orijinli yüksek molekül ağırlıklı glikoproteindir. Endometriozis ve artmıs CA-125 düzeyleri arasındaki iliski 80'li yılların ortasında gösterilmistir. (170). Xavier ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 25 ileri evre endometriozis hastaları 13 kontrol grubu ile karsılaştırılmıs ve endometriozisli olgularda CA-125 düzeyleri yüksek saptanmıştır (171). Benzer sekilde de Somingliana'nın araştırması sonuçlanmıştır. Serum CA-125'daki ykselis ileri evre hastalıktta daha fazla olduğu rapor edilmiştir (172). Bu veriler literatürde

birçok çalışma ile desteklenmektedir (173,175). Bazı yayınlarda CA-125 yüksekliği evre 1 – 2 endometrioziste daha belirgin olduğu gösterilmiştir (176,177).

Histolojik olarak benign endometriotik lezyonların, malign transformasyonlara da yol açabilen genetik hatalar sonucu olduğu kabul edilmektedir. Çalışmalar, heterozigozite kaybını ve tümör supresör genlerde mutasyon varlığını saptamıştır. Bu hastalık, kanser progresyonunda yer bulan hücresel fenotipik değişikliklerin oluşmasında rolü olan yüksek genetik instabilite göstermektedir (178). Endometriozis, köken olarak monoklonal patern gösterir. Bu durum, birbirinden ayrı odakların tek öncül hücrelerden köken aldığı konusunda fikir uyandırmaktadır (180). Birçok epidemiyolojik çalışmada, endometriozis ve ovaryan kanser arasında ilişki saptamıştır (181-182). Epidemiyolojik çalışmalar endometriozisli kadınlarda, özellikle endometrioid tip ve berrak hücreli epitelyal ovaryan kanserler için artmış risk saptamıştır.

Brinton ve arkadaşları 1969 ve 1983 yılları arasında endometriozis nedeniyle hospitalize edilen 20,686 hastanın kayıtlarını incelemiştir (183). Çalışmanın kohortuyla genel popülasyon arasında kanser insidans oranlarını karşılaştırmak için standardize insidans oranları (Standardized incidence ratios-SIRs) hesaplanmıştır. Yaş, periyod ve komorbiditeler için gerekli düzeltmeler yapıldıktan sonra, çalışmanın kohortunun daha yüksek kanser riski taşıdığına işaret eder şekilde, endometriozis grubunun kontrol grubuna göre hazard oranı 1.9 olarak bulunmuştur. Ayrıca uzun süreli ovaryan endometrioma öyküsü olan kadınlarda ovaryan kanser için ilave artmış risk saptanmıştır (SIR, 4.2) (184). Aynı araştırmacılar, primer infertilitesi olan endometriozis hastalarının genel popülasyona göre 4.19 kat fazla ovaryan kanser riski taşıdığına yayımlanmışlardır (185).

Çalışmamızda yaptığımız ELISA sonuçlarına göre galektin-3 değerleri kontrol grubun da $7,2991 \pm 0,5623$ pg/mL, endometriozis evre 1 hastalarında $12,5668 \pm 0,6929$ pg/mL, endometriozis evre 2 hastalarında $16,3269 \pm 0,8625$ pg/mL, endometriozis evre 3 hastalarında $21,2308 \pm 0,5653$ pg/mL, endometriozis evre 4 hastalarında $28,6667 \pm 0,8699$ pg/mL olarak bulunmuştur. Yapılan istatistik sonucuna göre kontrol grubu ile endometriozis hastalarında anlamlı olarak bir farklılık bulunmuştur ($p < 0,001$). 71 hasta ve 65 kontrol grubunda oluşturulan sonuçlar

değerlendirilerek galektin-3 değerleri için tüm gruplar arasında kontrole göre anlamlı farklılık bulunmuştur. Bu sonuç literatür ile uyumludur (186).

Yapılan PCR sonuçlarına göre; galektin-3 düzeyleri kontrol grubun da 1 olarak kabul edilirken, endometriozis evre 1 hastalarında $2,5167 \pm 0,2489$ endometriozis evre 2 hastalarında $2,9691 \pm 0,5211$, endometriozis evre 3 hastalarında $3,8396 \pm 0,1835$, endometriozis evre 4 hastalarında $4,3631 \pm 0,4627$ ekspresyon kat değişimi olarak bulunmuştur. 71 hasta ve 65 kontrol grubunda oluşturulan sonuçlar değerlendirilerek galektin-3 değerleri için tüm gruplar arasında kontrole göre anlamlı farklılık bulunmuştur.

Endometriozis etiyojisi ve patogenezi bilinmeyen gizemli bir hastalıktır. Endometriozisin genезini açıklamak için pek çok teori öne sürülmüştür. Yaygın olarak kabul edilen mekanizma, ektopik bölgelere menstrüasyon sırasında endometrial fragmanların transplantasyonundan oluşan “transplantasyon teorisi” dir (187,189). Retrograd menstrüasyonun hemen hemen tüm kadınlarda gerçekleştiğine dair kanıtlara rağmen, çoğu kadın endometriozis geliştirmez, çünkü muhtemelen endometriozis gelişimi karmaşıktır ve periton yüzeyine, kan beslemesinin ve sekonder yapıya bağlılığı içerir (190). Bu nedenle, habis hücrelerin yayılmasına kıyasen, endometriozis hastalığı kompleksi birbiriyle olaylar zincirini olarak görülebilir ve endometriozis bir şekilde belli yazarlar tarafından kabul edilir “iyi huylu kanser.” (8-27-28) Bu bakış için, Hücre yapışma proteinlerinin ve özellikle integrinlerin üst ailesi, endometriozis gelişiminde önemli bir rol oynuyor gibi görünmektedir. Galaktosidlerin afinitesine sahip 1 veya daha fazla karbonhidrat tanıma alanı içeren geniş lektin ailesinin bir üyesi olan gal-3'ün potansiyel rolünü araştırdık. Bu proteinin, karbonhidrat bağımlı veya karbonhidrattan bağımsız bir şekilde çoklu ligandlarla etkileşime girmesini sağlayan bir matris metaloproteinazla ayrılabilir alan, bir karbonhidrat bağlayıcı alandan oluşan benzersiz yapısı. Bu glikoproteinin çok işlevli olması kısmen geniş ligand yelpazesi ile yansıtılır. (191,193) Gerçekten, son kanıtlar, gal-3'ün hücre adezyonu, göç, anjiyogenez, istilada önemli bir rol oynadığını göstermektedir. immün fonksiyonlar ve çok çeşitli kanserlerde ve özellikle endometrial karsinomlarda apoptoz (193,195) Galektin-3 normal ekspresyon endometrium ve endometrioz, bununla birlikte, çok

az anlaşılmıştır. Normal endometriyumda, gal-3 ekspresyonu salgı bezindeki glandüler ve stromal bileşenlerde artar. (195)

Mevcut veriler otopik düşündürmektedir daha gelişmiş teori, uygun endometriyum olankadınların endometriozis farklıdır endometriyum olmadan kadınların endometriozis bu “modifiye izin endometriyum rahim boşluğuna zaman dışında daha kolay yapışır, büyümeye” ve yayılma adet yetersizliği sırasında salınır. (6-11-17) Gerçekten de, bazı araştırmacılar açıkça göstermiştir ki endometriyum olan kadınların endometriozisintegrinler, cadherinler, lektinler veya metaloproteinazlar da dahil olmak üzere hücre adezyonu veya istilasına daldırılmış birkaç proteinin farklı ekspresyonunu gösterdi . (11-30-37)

Son olarak, daha önce de belirtildiği gibi, endometriozisin ana semptomlarından biri muhtemelen ağrıdır . (30-37) Bu görüşe göre, son veriler gal-3'ün ağrı gelişiminde rol oynayabileceğini, çünkü miyelin fagositozunda, nöronların walleryen dejenerasyonunda ve sinir hasarından sonra nöronal apoptoz indüksiyonunda tetiklenmesinde rol oynadığını öne sürdü . (34) Daha önceki bir çalışmada, perineurial ve endoneurial istila yoluyla sinirler ile endometriotik odaklar arasında yakın bir morfolojik ilişki olduğunu açıkça göstermiştik., özellikle hastalığın en acı halini temsil eden DIE'de.

Bu nedenle, endometriotik odaklarla aşırı ifade edilen gal-3 sekonder olarak sinir dejenerasyonunu indükleyebilir. (3) Buna ek olarak, gal-3 ifadesi, ifade kendisi nörotrofin sinir büyüme faktörü ile yukarı doğru regüle edilmektedir (196).

6. SONUÇ

Yaptığımız çalışmanın sonucuna göre Galektin-3 ekspresyonun ve galektin-3 düzeylerinin evrelere göre değiştiği gözlenmektedir. Endometriosis hastalığında evre-1 'den evre-4'e doğru hastalık şiddetlenmektedir. Çalışmanın verilerinde de endometriosisin evrelerine göre galektin-3 değeri ve ekspresyonu artmaktadır. Galektin-3 yeni çalışmalar ışığında bu tür hastalıklar için gelecekte bir belirteç olarak kullanılabilir.



7.KAYNAKLAR

1. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet*. 2004; 364:1789–99.
2. Figueira PG, Abraço MS, Krikun G, Taylor HS. Stem cells in endometrium and their role in the pathogenesis of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1221:10–7.
3. Munksgaard PS, Blaakaer J. The association between endometriosis and ovarian cancer: a review of histological, genetic and molecular alterations. *Gynecol Oncol*. 2012;124:164–9.
4. Somigliana E, Vigano' P, Parazzini F, Stoppelli S, Giambattista E, Vercellini P. Association between endometriosis and cancer: a comprehensive review and a critical analysis of clinical and epidemiological evidence. *Gynecol Oncol*. 2006;101(2):331–41.
5. Dinulescu DM, Ince TA, Quade BJ, Shafer SA, Crowley D, Jacks T. Role of K-ras and Pten in the development of mouse models of endometriosis and endometrioid ovarian cancer. *Nat Med*. 2005;11:63–70.
6. Brinton LA, Gridley G, Persson I, Baron J, Bergqvist A. Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;176:572–9.466 H. Kobayashi
7. Brinton LA, Lamb EJ, Moghissi KS, et al. Ovarian cancer risk associated with varying causes of infertility. *Fertil Steril*. 2004;82:405–14.
8. Sertcelik A. Çakiroglu E. Sak SD. Myom nodülü içinde izlenen endometriozis odakları: Adenomyoma. *Ankara Tıp Mecm*. 1990; 43: 195-200
9. Tomas E.Martin A.Garfia C.Gomez FS, Morillas JD, Tortajada GC. et al . Abdominal wall endometriosis in absence of previous surgery. *J Ultrasound Med* 1999; 18: 373-4
10. Coley BD. Casola G. Incisional endometrioma involving the rectus abdominis muscle and subcutaneous tissues: CT appearance. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 160: 549-50
11. V Coeman, R Sciot, and I Van Breuseghem, rektus abdominis endometriosis: a report of two cases *British Journal of Radiology* 2005; 78: 68-71
12. Ferrari BT Shollenbarger DR Abdominal wall endometriosis following hypertonic saline abortion *JAMA* 1977; 238: 56-7

13. Williams TJ. External endometriosis. In: Maltingly RF. Thompson JD (eds). *Te Linde's Operative Gynecology*, Philadelphia. J.B. Lippincott Company 1985; 260-86
14. Yıldırım Y, Balsak D, Oktay M, Sönmez S, Tınar Ş. Malignensiyi andıran primer abdominal duvar endometriozisi: Eksizyon ve "polypropilen mesh" onarımı ile tedavi edilen olgu. *Trakya Üniv. Tıp. Fak. Derg.* 2007; 24: 244-247
15. Paull T, Tedeshi LG. Perineal endometriosis at the site of episiotomy scar. *Obstet Gynecol* 1972; 40: 28-34
10. Schenken RS, Malinak LR. Reoperation after initial treatment of endometriosis with conservative surgery. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 131: 416-21
16. Kocakusak A, Arpinar E, Arikan S et al. Abdominal wall endometriosis: a diagnostic dilemma for surgeons. *Med Princ Pract* 2005;14(6):434-7.
17. Mayir B, Akpınar Y, Emek K. Karın duvarında endometriozis. *T Klin Jineköl Obst* 2006;16(3):95-7.
18. Erdem M, Erdem A, Göl K, Yıldırım M. Sezaryen skar endometriozis: vaka takdimi. *T Klin Jineköl Obst* 1992;2(1):15-6.
19. Blanco RG, Parithivel VS, Shah AK et al. Abdominal wall endometrioma. *Am J Surg* 2003;185(6):596-8.
20. Cevrioglu S, Yılmaz S, Yılmaz M, Tokyol Ç. Sezaryen skarında endometriozis; olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi. *T Klin Jineköl Obst* 2004;14(1):44-7.
21. Yaman I, Inceboz U, Derici H, Uzgören E. Myomektomi sonrası karın duvarı endometriozisi. *Ege Journal of Medicine* 2011;50(3): 205-7.
22. Singh KK, Lessells AM, Adam DJ et al. Presentation of endometriosis to general surgeons: a 10-year experience. *Br J Surg* 1995;82(10):1349-51.
23. Ozler A, Yıldız S, Degirmencioglu Aİ. Karın duvarı endometriozisi: olgu sunumu. *Dicle Tıp Dergisi* 2010;37(4):410-2.
24. Douglas C, Rotimi O. Extragenital endometriosis a clinicopathological review of a Glasgow hospital experience with case illustrations. *J Obstet Gynaecol* 2004;24(7): 804-8.
25. Kara C, Derici H, Bozdog A, Ermete M. Karın duvarında endometriozis: üç olgunun sunumu. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 2005;21(4):201-3.
26. Zhu Z, Al-Beiti MA, Tang L, Liu X, Lu X. Cincical characteristic analysis of 32 patients with abdominal incision endometriosis. *J Obstet Gynaecol* 2008;28(7):742-5.

27. Teng CC, Yang HM, Chen KF et al. Abdominal wall endometriosis: an overlooked but possibly preventable complication. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2008;47(1):42-8.
28. Agarwal A, Fong YF. Cutaneous endometriosis. *Singapore Med J* 2008;9(7):704-7.
29. Brosens J. Endometriosis yeniden keşfedildi? *Hum Reprod* .. 2004; 19: 1679–1680
30. Chapron C, Fauconnier A, Dubuisson JB, vd. Derin infiltrasyonlu endometriosis : dismenore şiddeti ile hastalık derecesi arasındaki ilişki *Hum Reprod* .. 2003; 18: 760-766
31. Anaf V, Simon P, El Nakadi I, vd. Rektovajinal endometriotik nodüllerde endometriotik odaklar ve sinirler arasındaki ilişki *Hum Reprod* .. 2000; 15: 1744–1780
32. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis *Lancet* .. 2004; 364: 1789-1799
33. Bergqvist A. Farklı extragenital endometriosis tipleri : bir derleme *Gynecol Endocrinol* .. 1993; 7: 207-221
34. Vercellini P, Aimi G, de Giorgi O, vd. Kistik over endometriosis asimetric bir hastalık mıdır? *Br J Obstet Gynaecol* .. 1998; 105: 1018–1021
35. Anaf V, Simon P, Fayt I, vd. Düz kaslar endometriotik lezyonların sık bileşenleridir *Hum Reprod* .. 2000; 15: 767–771
36. Noel JC, Chapron C, Fayt I, vd. Derin infiltr olmuş rektosigmoid endometrioziste lenf nodu tutulumu ve lenfovasküler invazyon *Fertil Steril* .. 2008; 89: 1069-1072
37. Lessey BA, Young SL. Endometriozda İntegrinler ve diğer hücre adezyon molekülleri *Semin Reprod Endocrinol* .. 1997; 15: 291-299
38. Jones CJ, Inuwa IM, Nardo LG. Otopik endometriyum ile kadınlardan endometriyozis : bir pilot gözlemsel *REPROD Bilim* .. 2009; 16: gösterileri sağlıklı kontrollerden karşılaştırıldığında değişmiş ince yapı ve glikosilasyon 559-572
39. Shaco-Levy R, Sharabi S, Benharroch D, vd. Matris metaloproteinazları 2 ve 9, endometriozda E-kadherin ve beta-katenin ekspresyonu , düşük dereceli

endometrial karsinom ve noneopeopatik eutopik endometriyum Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol .. 2008; 139: 226-232

40. Anaf V, Simon P, El Nakadi I, vd. Derin adenomiyotik nodüllerde hiperaleji, sinir infiltrasyonu ve sinir büyüme faktörü ekspresyonu, peritoneal ve over endometriozisi Hum Reprod .. 2002; 17: 1895–1900

41. Nangia-Makker P, Balan V, Raz A. Ekstraselüler Galectin-3 Kanser Microenviron ile tümör progresyonunun düzenlenmesi . 2008; 1: 43–51

42. Davidson PJ, Davis MJ, Patterson RJ, vd. Galektin -3'ün çekirdek ve sitoplazma arasında kapatılması Glikobiyoloji .. 2002; 12: 329-337

43. Califice S, Castronovo V, Van Den Brule F. Galektin-3 ve kanser (inceleme) Int J Oncol .. 2004; 25: 983–992

44. Hughes RC. Hücre yapışmasının modülatörleri olarak Galektinler Biochimie .. 2001; 83: 667-676

45. Von Wolff M, Wang X, Gabius H, vd. Erken gebelikte adet döngüsü sırasında insan endometriyumunda ve desidurada Galektin parmak izi Mol Hum Reprod .. 2005; 11: 189–194

46. Lei CX, Zhang W, Zhou JP, vd. Endometrial hücre proliferasyonunun ve adezyonunun düzenlenmesinde galektin-3 ile integrin beta 3 arasındaki etkileşimler Hum Reprod .. 2009; 24: 2879–2899

47. Pesheva P, Kuklinski S, Biersack HJ, et al. Fare dorsal ganglion nöronlarında sinir büyüme faktörü aracılı galektin-3 ekspresyonu Neurosci Lett .. 2000; 293: 37-40

48. Fernandez-Aguilar S, Noel JC. Meme APMIS'in tübüler karsinomunda katepsin D ve galektin-3 ekspresyonu. 2008; 16: 33-40

49. Heenen M, Thiriar S, Noel JC, vd. Ki-67, normal epiderminin 3H-timidin etiketlemesi ve PCNA immüno-dermatolojisi ile immüno-boyama .. 1998; 197: 123-126

50. Mc Carty KS, Miller LS, Cox EB, vd. Östrojen reseptörü analizleri, biyokimyasal ve immünohistokimyasal yöntemlerin monoklonal anti-reseptör antikoru kullanılarak korelasyonu Arch Pathol Lab Med .. 1985; 109: 716-721

51. Noel JC, Chapron C, Bucella D, vd. Derin infiltrasyonlu endometriozis düz kasında östrojen ve progesteron reseptörleri Fertil Steril .. 2010; 9: 1774–1777

52. Sampson JA. Endometrial dokunun peritoneal boşluğa premenstrual yayılımına bağlı peritoneal endometriozis Am J Obstet Gynecol .. 1927; 14: 422-469
53. Somigliana E, Vercellini P, Gattei U, vd. Mesane endometriozisi birleştirici metastatik hipoteze yaklaşıyor ve yaklaşıyor Fertil Steril .. 2007; 87: 1287-1290
54. Chapron C, Chopin N, Borghese B, vd. Derine sızan endometriozis : anatomik dağılımın patojenetik etkileri Hum Reprod .. 2006; 21: 1839-1845
55. Abrao MS, Podgaec S, Dias JA, vd. Rektum ve lenf nodlarını etkileyen derinden infiltre olan endometriozis Fertil Steril .. 2006; 86: 543-547
56. Anaf V, El Nakadi I, Simon P, vd. Kalın bağırsak endometriozisin kolonun sınırları boyunca tercih edilen infiltrasyonu Hum Reprod .. 2004; 19: 996-1002
57. Pitsos M, Kanakas N. Matris metaloproteinazlarının endometriozis patogeneziindeki rolü (derleme) Reprod Sci .. 2009; 16: 717-726
58. Genç SL, Lessey BA. İnsan endometriyumunda progesteron fonksiyonu : klinik bakış açıları Semin Reprod Med .. 2010; 28: 5-16
59. Anaf V, Chapron C, El Nakadi I ve ark. Ağrı , mast hücreleri ve peritoneal, over ve derin infiltrasyonlu endometriozislerde sınırlar Fertil Steril .. 2006; 86: 1336-1343
60. Anaf V, Simon P, El Nakadi I, vd. Restoaginal douglas endometriotic nodüllerin cerrahi rezeksiyonunun pelvik ağrı ve hastanın cinsel yaşamının bazı unsurlarına etkisi J Am Assoc Gynecol Laparosc .. 2001; 8: 55-60
61. Vercellini P, Crosignani PG, Somigliana E, vd. Rektovajinal endometriozis için tıbbi tedavi : kanıt nedir? Hum Reprod .. 2009; 24: 2504-22510
62. Pesheva P, Kuklinski S, Schmitz B, vd. Galektin-3 , nöral hücre yapışmasını ve büyümesini teşvik eder J Neurosci Res. 1998; 54: 639-654
63. Reichert F, Saada A, Rotshenker S. Periferik sinir hasarı, Schwann hücrelerini iki makrofaj fenotipini eksprese eder: fagositoz ve galaktoz spesifik lektin MAC-2 J Neurosci .. 1994; 14: 3231-3235
64. Narciso MS, Siqueira Mietto B, Marques SA, vd. Galektin-3 nakavt farelerde siyatik sinir rejenerasyonu hızlandırılır Exp Neurol .. 2009; 217: 7-15

65. Streely MJ, Maharaj L, Joel S, vd. Yeni bir galektin-3 anatagonisti olan GCS-100, miyelom hücre ölümünü indüklemek için MCL-1, NOXA ve hücre döngüsünü modüle eder .. 2010; 115: 3935-3948
66. Hamle J, Hammond MG, Hulka JF, Rai SG and Talbert LM. Retrograde menstruation in helthy women and in patients with endometriosis. *Obstetrics and Gynecology* 1984, 64: 151 – 154
67. Kliman HJ, AA, Olive D, Meaddough EL, Ahn KS, Comite F, Attar E. Endometrial glandular cells are found equally intraperitoneal fluid of women with or without endometriosis, in America Society for Reproductive Medicine 1995, Seattle,WA
68. Sampson JA. Peritoneal endometriosis is due to menstrual dissemination of endometrial tissue into peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927; 14: 422 – 460
69. Calhaz – Jorge C, Costa AP, Barata M, Santos MC, Melo A, Palma – Carlos ML. TNFa concentrations in the peritoneal fluid of infertile women with minimal or mild endometriosis are lower in patients with red lesion only than in patients without red lesions. *Hum Reprod* 2000; 15 (6): 1256 – 1260
70. Boyer CM, Knapp RC, Bast RC Jr. Biology and immunology in: Betek JS, Hacker NF. *Practical Gynecologyc Oncology*, 2.nd edn. Baltimore: Willams & Wilkins, 1994; 89 – 90
71. Anaf V, Simon P, Fayt I, Noel J. Smooth muscles are frequent components of endometriotic lesions *Human Reprod.* 2000; 15: 767 – 771
72. Brosens IA, Brosens JJ. Redefining endometriosis: is deep endometriosis a progresive disease? *Hum Reprod.* 2000; 15: 1 – 3
73. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different antities. *Fertil Steril* 1997; 68: 585 –

596

74. Konnicks PR, D'Hoodge TD, Oosterlynck D. Response to letter to the editor. *Fertil Steril*

1991; 56 – 590

75. Missmer SA, Cramer DW. The epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am*

2003; 30: 1 – 19

76. Sampson J. Benign and malignant endometrial implants in the peritoneal cavity and their relationship to certain ovarian tumors. *Surg Gynecol Obstet* 1924; 287 – 311

46

77. Brosens I, Puttemans P, Campo R, Gordts S, Brosens J: Non – invasive methods of diagnosis of endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003, 15: 519 – 522

78. Lui DTY, Hitchcock A. Endometriosis: its association with retrograde menstruation, dysmenorrhea and tubal pathology, *Br J Obstet Gynecol* 1986; 93: 859

79. Ishimaru T, Masuzaki H. Peritoneal endometriosis: endometrial tissue implantation as its primary etiologic mechanism. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 210

80. Jenkins S, Olive DL, Haney AF. Endometriosis, pathogenetic implications of the anatomic distribution *Obstet Gynecol* 1986; 67: 335

81. Kruitvagen RFPM, Poels LG, Willemsen WNP et al. Endometrial epithelial cells in peritoneal fluid during the early follicular phase. *Fertil Steril* 1991; 55: 297

82. Olive DL, Henderson DY. Endometriosis and Mullerian anomalies. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 412

83. Gramer DW, Wilson E, Stillman RJ, Belger MJ et al. The relation of endometriosis to menstrual characteristics, smoking and exercise. *JAMA* 1986; 355: 1904

84. Halme J, Becker S, Hammond MG, Raj SG, Talbert LM. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1993; 64: 151 – 154
85. Koninotoc PR, DeMoor P, Brosens IA. Diagnosis of the luteinized unruptured follicle syndrome by steroid hormone assays in peritoneal fluid. *Br J Obstet Gynecol* 1980b; 87: 929 – 934
86. Haney AF. Endometriosis: pethogenesis and pathophysiology, in: Wilson EA, ed. *Endometriosis*, New York: AR Liss,1987: 23 – 51
87. Ramey JW, Archer DF. Peritoneal fluid: its relevance to the development of endometriosis. *Fertil Steril* 1993; 60: 1 – 14
88. Blumenkrantz MJ, Gallagher N, Bashore RA, Tenckhoff H. Retrograde menstruation in women undergoing chronic peritoneal dialysis. *Obstet Gynecol* 1981; 57: 667 – 670
89. Ueki M. Histologyc study of endometriosis and examination of lymphatic drainage in and from the uterus. *AM J Obstet Gynecol* 1991; 165: 201 – 209
- 47
90. Foster DC, Stern JL, Buscema J, Rock JA, Woodruff JD. Pleural and paranchymal pulmonary endometriosis *Obstet Gynecol* 1981; 58: 552
91. Rock JA, Markham SM. Extrapelvic endometriosis, in: Wilson EA, ed. *Endometriosis* New York: AR Liss, 1987; 185 – 206
92. Metzger DA, Lessey BA, Seper JT, McCarty KS Jr, Haney AF. Hormone – resistant endometriosis following total abdominal hysterectomy and bilateral salpingooferectomy. Corolation with histology and steroid receptor content. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 946

93. Olikier AJ, Harris AE. Endometriosis of the bladder in a male patient J Urol 1971; 106: 858
94. Schrodt GR, Alcorn MÖ, _barez J. Endometriosis of the male urinary system: a case report. J Urol 1980; 124: 722
95. Ferguson BR, Bennington JL, Haber SL. Histochemistry of mucosubstances and histology of mixed mullerian pelvic lymph node glandular inclusions: evidence of hystogenesis by mullerian metaplasia of coelomic epithelium. Obstet Gynecol 1969; 33: 617 – 625
96. Levander G, Normann P. The pathogenesis of endometriosis: an experimental study. Obstet Gynecol Scand 1955; 34: 366 – 398
97. Schifrin BS, Erez S, Moore JG. Teen-age endometriosis. Am J Obstet Gynecol 1973; 16: 973
98. Clark AH. Endometriosis in a young girl. JAMA 1948; 136: 690
99. Al-Mahgoub S, Yaseen S. A positive proof fort he theory of coelemic metaplasia. Am J Obstet Gynecol 1980; 137: 137
100. Merrill JA. Endometrial induction of endometriosis across millipore filters. Am J Obstet Gynecol 1966; 94: 780 – 789
101. Seli E, M.Berkkanoglu & A.Arıcı. Pathogenesis of endometriosis. Obstet Gynecol Clin 2003; 30: 41 – 61
102. Simpson JL,Elias S, Malinak LR, Buttram VC. Heritable aspects of endometriosis.Genetics studies. Am J Obstet Gynecol 1980; 137: 327 – 331
103. Hadfield RM, Mardon HJ, Barlow DH, Kennedy SH. Endometriosis in monozygotic twins. Fertil Steril 1997; 68: 941 – 942

104. Gogusev J, Bouquet de Joliniere J, Telvi L, Doussau M, Stojkoski A, Levardon M.
Cellular and genetic constitution of human endometriosis tissues. *J Soc Gynecol Investig*
2000; 7: 79 – 87
105. Moen MH, Magnus P. The familial risk of endometriosis. *Obstet Gynecol Scand*
1993; 72: 560 – 564
106. Bieber EJ, Sanfilippo JS, Horowitz IR. *Clinical Gynecology* 1th Ed. Philadelphia:
Churchill Livingstone, Elsevier Inc. , 2006: 159 – 179
107. D'Hooghe TM, Hill JA. Immunobiology of endometriosis, in: Bronston R, Anderson
DJ, eds. Immunology of reproduction. Cambridge, MA: Blackwell Scientific 1996:
322 –
356
108. Dmowski WP, Steele RN, Baker GF. Deficient cellular immunity in
endometriosis.
Am J Obstet Gynecol 1981; 141: 377 – 383
109. Nothnick WB. Treating endometriosis as an autoimmune disease. *Fertil Steril*
2001;
76: 223 – 231
106. Alpin AE, Howe A, Alahari SK and Juliano RL. Signal transduction and signal
modulation by cell adhesion receptors: the role of integrins, cadherins,
immunoglobulin cell
adhesion molecules and selectins. *Pharmacol Rev* 1998; 50: 197-263
107. Zeller JM, Henig I, Radwanska E, Dmowski WP. Enhancement of human
monocyte
and peritoneal macrophage chemiluminescence activities in women with
endometriosis.
Am J Reprod Immunol Microbiol 1987; 13: 78 – 82
108. Halme J, Becker S, Haskill S. Altered maturation and function of peritoneal

- macrophages: possible role in pathogenesis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1987;
156: 783 – 789
109. Beliard A, Noel A, Foidart JM. Reduction of apoptosis and proliferation in endometriosis. *Fertil Steril* 2004; 82: 80 – 85
49
110. Halme J, White C, Kauma S, Estes J, Hoskill S. Peritoneal macrophages from patients with endometriosis release growth factor activity in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;
66: 1044 – 1049
111. Healy DL, Roger PA, Hii L and Wingfield M. Angiogenesis: a new theory of endometriosis *Hum Reprod Update* 1998; 4: 736 – 740
112. Rier SE, Martin DC, Bowman RE, Dmowski WP and Becker JL. Endometriosis in rhesus monkeys following chronic exposure to dioxin. *Fundam Appl Toxicol* 1993;
21:
433 – 441
113. N.Erkut Attar. Endometriosis olgularında serum VEGF düzeyleri ve gen polimorfizmlerin incelenmesi, Doktora tezi, 2008
114. Attaran M, Falcone T, Goldberg J. Endometriosis: still tough to diagnose and treat. *Cleve Clin J Med* 2002; 69: 647 – 653
115. Eskenazi B and Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 1997; 24: 235 – 238
116. Mahmood TA, Templeton AA, Thompson L, Fraser C. Menstrual symptoms in women with pelvic endometriosis *Br J Obstet Gynecol* 1999; 98: 558 – 563
117. Sanfillippo JS. Endometriosis in adolescents, in Wilson EA editor. *Endometriosis*. Alan R. Liss _nc. , New York 1987; 161 – 172

118. Johnson KM. Endometriosis can be treated early with aggressive treatment. *J Reprod Med* 1998; 43 (3): 309 – 315
119. Mahutte NG, Arici A. Medical management of endometriosis-associated pain. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003; 30: 133 – 150
120. Konincks PR, Meulaman 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* 1991; 55: 759 – 765
121. Cornillie FJ, Oosterlynck D, Lauweryns JM, Konincks PR. Deep infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance. *Fertil Steril* 1990; 53: 978 – 983
122. Barlow DH, Glynn CJ. Endometriosis and pelvic pain. *Baillieres Clin Obstet Gynecol* 1993; 7: 775 – 790
123. Vercellini P, Sacerdate P, Panerai A, Manfredi B, Biocciolane L. Mononuclear cell endorphin concentration in women with or without endometriosis. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 743 – 746
124. Koninck PR, Martin DC. Deep endometriosis a consequence of infiltration or retraction or possibly adenomyosis externa? *Fertil Steril* 1992; 58: 924 – 928
125. Perper MM, Nezhat F, Goldstein H, Nezhat CH, Nezhat C. Dysmenorrhea is related to the number of implants in endometriosis patients. *Fertil Steril* 1995; 63: 500 – 503
126. Blasch J, Creus M, Fabregues F et al. Visible and nonvisible endometriosis at laparoscopy in fertile and infertile women and in patients with CPP: A prospective study. *Human Reprod* 1996; 11: 386 – 391

127. Hurd WW. Criteria that indicate endometriosis is the cause of chronic pelvic pain.
Obstet Gynecol 1998; 92: 1029 – 1032
128. American Fertility Society: Revised American Fertility Society Classification of Endometriosis. Fertil Steril 1985; 43: 351 – 352
129. Hodge MT, Debrock S, Hill AJ, Meulemann C. Endometriosis and subfebrility. *s*
the relationship resolved? Seminars in REprod. Med 2003; 21 (2): 243 – 253
130. Timmerman D, Bourne TH, Taylor A et al. A comparison of methods for preoperative discrimination between malignant and benign adnexial masses: the development of a new logistic regression model. Am J Obstet Gynecol 1999; 181: 57 – 65
131. Aleem F, Pennisi J, Zeitoun K, Predanic M. The role of colour Doppler in diagnosis of endometriomas. Ultrasound Obstet Gynecol 1995; 5: 51 – 54
132. Guerriero S, Ajossa S, Mais V, Risalvato A, Lai MP, Melis GB. The diagnosis of endometriomas using colour Doppler energy imaging. Hum Reprod 1998; 13: 1691 – 1695
- 51
133. Takahashi K, Okada M, Okada S, Kitao M, _maoka I, Sugimura K. Studies on the detection of small endometrial implants by magnetic resonance imaging using a fat saturation technique. Obstet Gynecol _nvest 1996; 41: 203 – 206
134. Chapron C, Liaras E, Fayer P et al. Magnetic resonance imaging and endometriosis: deeply infiltrating endometriosis does not originate from the rectovaginal septum. Gynecol Obstet _nvest 2002; 53: 204 – 208
135. Chapron C, Dumontier I, Dousset B, et al. Results and role of rectal endoscopic ultrasonography for patients with deep pelvic endometriosis. Hum Reprod 1998; 13: 2266

– 2270

136. Fedele L, Bianchi S, Portuese A, Borrutto F, Dorta M. Transrectal ultrasonography in

the assessment of rectovaginal endometriosis. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 444 – 448

137. Kitawaki J, Kusuki I, Koshiba H, Tsukamoto K, Fushiki S, Honjo H. Detection of

aromatase cytochrome P450 in endometrial biopsy specimen as a diagnostic test for endometriosis. *Fertil Steril* 1999; 72: 1100 – 1106

138. Dheenadayaln K, Mak I, Cordts S et al. Aromatase P450 messenger RNA expresion in

the eutopic endometrium is not a spesific marker for pelvic endometriosis. *Fertil Steril*

2002; 78: 825 – 829

139. Bedaiwy MA, Falcone T, Sharma RK, et al. Prediction of endometriosis with serum

and peritoneal fluid markers: a prospective controlled trial. *Hum Reprod* 2002; 17: 426-

431

140. Bedaiwy MA, Falcone T. Laboratory testing for endometriosis. *Clin Chim Acta* 2004;

340: 41 – 56

141. Howard FM. The role of laparoscopy as a diagnostic tool in CPP. *Bailliere's Clinical*

Obstet and Gynecol 2000; 14 (3): 467 – 494

142. Martin DC, Hubert GD, Vander Zwaag R, Zeky FA. Laparoscopic appearances of

peritoneal endometriosis *Fertil Steril* 1989; 51: 63 – 67

143. Marcoux S, Mahoux R, Berube S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. *Canadian collobarative groupe on endometriosis. N Engl*

J. Med, 1997; 24: 217 – 222

52

144. Connie E, Alford, Robert N, Taylor MD, Alan H, De Cherney MD. Endometriosis, 2010, Chapter 9
145. Adamson GD. Diagnosis and clinical presentation of endometriosis. Am J Obstet Gynecol 1990; 162: 568 – 569
146. Clements PB. Pathology of endometriosis. Pathol Annu 1990; 245 – 295
147. Pagidas K, Falcone T, Hemraings R et al. Comparison of reoperation for moderate (stage 3) and severe (stage 4) endometriosis related infertility with _VF + ET. Fertil Steril 1996; 65: 791 – 795
148. Hayata T, Matsu T, Kawano Y, Matsui N, Miyikawa I. Scanning electron microscopy of endometrotic lesions in the pelvic peritoneum and the histogenesis of endometriosis. J Gynecol Obstet 1992; 39: 311 – 319
149. The American Society for Reproductive Medicine, Revised American Society for Reproductive Medicine Classification of endometriosis, Fertil Steril 1997; 67: 819
150. Gibbs, Ronald S, Karlan, Beth Y, Haney, Arthur F, Nygaard, _ngrid E. Danforth's Obstetrics and Gynecology 9th Ed, Lipincott Willams & Wilkins. 2001: 230 – 245
151. Vercellini P, De Giorgi O, Mosconi P, Stellato G, Vicentini S, Grosignani PG. Cyproterone acetate versus a continuous monophasic oral contraceptive in the treatment of reccurent pelvic pain after conservative surgery for symptomatic endometriosis, Fertil Steril 2002; 77: 52 – 61
152. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Hiroshi H, Terakawa N. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a plasebo-controlled,

- double-blind, randomized trial. *Fertil Steril* 2008; 90: 1583 – 1588
153. Vercellini P, Aimi G, Panazza S, De Giorgi O, Pesole A, Crosignani PG. A levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 1999; 72: 505 – 508
154. Vercellini P, Cortesi I, Crosignani PG. Progestins for symptomatic endometriosis: a critical analysis of the evidence. *Fertil Steril* 1997; 68: 393 – 401
- 53
155. Behamondes L, Petta CA, Ferrandes A, Monteiro I. Use of levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with endometriosis, chronic pelvic pain and dysmenorrhea. *Contraception* 2007; 75 (6 suppl): 5134 – 5139
156. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Portuese A, Raffaelli R. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 75: 485 – 488
157. Bergquist A, Bergh T, Hogstrom L, Mattson S, Nordenskjold F, Ramussen C. Effects of triptorelin versus placebo on the symptoms of endometriosis. *Fertil Steril* 1998; 69: 702 – 708
158. Surrey ES, Hornstein MD. Prolonged GnRH agonist and add-back therapy for symptomatic endometriosis: long term follow-up. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 709 – 719
159. Selak V, Farquhar C, Prentice A, Singla A. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4): CD 000068
160. Vercellini P, Crosignani PG, Fadini R, Radici E, Belloni C, Sismondi P. Gonadotropin-releasing hormone agonist compared with expectant management after

conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Br J Obstet Gynecol* 1999; 106: 672

– 677

161. Takayama K, Zeitoun K, Gunby RT, Sasano H, Carr BR, Bulun SE. Treatment of

severe postmenopausal endometriosis with an aromatase inhibitor. *Fertil Steril* 1998; 69:

709 – 713

162. Shippen E, West WJ. Successful treatment of severe endometriosis in two premenopausal women with an aromatase inhibitor. *Fertil Steril* 2004; 81: 1395 –

1398

163. Soysal S, Soysal M, Ozer S, Gul N, Gezgin T. The effects of post-surgical administration of goserelin plus anastrozole compared to goserelin alone in patients with

severe endometriosis: a prospective randomized trial. *Hum Reprod* 2004; 19: 160-167

164. Ailawadi R, Jobcenputra S, Kataria M, Gurates B, Bulun S. Treatment of endometriosis and chronic pelvic pain with letrozole and nor ethindrone acetate: a pilot

pilot

study. *Fertil Steril* 2004; (81) 2: 290 – 296

54

165. Winkel CA, Scialli AR. Medical and surgical therapies for pain associated with endometriosis. *J Womens Health Gend Based Med* 2001; 10: 137 – 162

166. Busacca M, Fedele L, Bianchi S, Candiani M, Agnoli B, Rafaelli R et al. Surgical

treatment of recurrent endometriosis: Laparotomy versus laparoscopy. *Hum Reprod* 1998;

13: 2271 – 2274

167. Daniels J, Gray R, Hills RK, Lathe P, Buckley L, Gupta J et al. LUND Trial Collaboration, Laparoscopic uterosacral nerve ablation for alleviating chronic pelvic pain:

a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 302: 955 – 961

168. Vercellini P, Aimi G, Busacca M, Apolone G, Uglietti A, Crosignani PG. Laparoscopic uterosacral ligament resection for dysmenorrhea associated with endometriosis: results of a randomized, controlled trial. *Fertil Steril* 2003; 80: 310-319
169. Zullo F, Palomba S, Zupi E, Russo T, Morelli M, Sena T et al. Long term effectiveness of presacral neurectomy for the treatment of severe dysmenorrhea due to endometriosis. *JAMA Assoc Gynecol Laparosc* 2004; 11: 23 – 28
170. Clayton RD, Hawe JA, Love JC, Wilkin Son N, Garry R. Recurrent pain after hysterectomy and bilateral salpingoopherectomy for endometriosis. Evaluation of laparoscopic excision of residual endometriosis. *Br J Obstet Gynecol* 1999; 106: 740-744
171. Nammoum AB, Hickman TM, Goodman SB, Gehlback DL, Rock JA. Incidence of symptom recurrence after hysterectomy for endometriosis. *Fertil Steril* 1995; 64: 898 – 902
172. SOGS Clinical Practice Guideline. Endometriosis: Diagnosis and management. *Obstet Gynecol Canada*, 2010; 32 (7)
173. Bedaiwy MA, Falcone T. Laboratory testing for endometriosis, *Clin Chim Acta* 2004; 340: 41 – 56
174. Nezhat F, Datta MS, Hanson V, Pejovic T, Nezhat C. The relationship of endometriosis and ovarian malignancy: a review. *Fertil Steril* 2008; 90: 1559 – 1570
175. Somigliana E, Vigano P, Parazzini F, Stoppelli S, Giambattista E, Vercellini P. Association between endometriosis and cancer: a comprehensive review and a clinical analysis of clinical and epidemiological evidence. *Gynecol Oncol* 2006; 101: 331-341
176. Feeley KM, Wells M. Precursor lesions of ovarian epithelial malignancy. *Histopathology* 2001; 38: 87 – 95

177. Ogawa S, Kaku T, Amada S, Kobayashi H, Hirokawa T, Ariyoshi K et al. Ovarian endometriosis associated with ovarian carcinoma: a clinico pathological and immunohistochemical study. *Gynecol Oncol* 2000; 77: 298 – 304
178. Viganò P, Somigliana E, Parazzini F, Vercellini P. Bias versus causality: interpreting recent evidence of association between endometriosis and ovarian cancer
179. Heaps JM, Nieberg RK, Berek JS. Malignant neoplasm arising in endometriosis. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 1023
179. Navarro J, Garrido N, Remohi J, Pellicer A. How does endometriosis affect infertility? *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003; 30: 181 – 192
180. Garrido N, Navarro J, Garcia-Velasco J, Remohi J, Pellicer A, Simon C. The endometrium versus embryonic quality in endometriosis-related infertility. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 95 – 103
181. Surrey ES, Halme J. Endometriosis as a cause of infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1989; 16: 79
182. Matorras R, Rodrigues F, Pijoan JJ, Soto E, Perez C, Ramon O. Are there any clinical signs and symptoms that are related to endometriosis in infertile women? *A.J.O.G-online* 1996: 174 (2)
183. Adomson GD, Pasta DJ. Pregnancy rates can be predicted by validated endometriosis fertility index (EF₂) *Fertil Steril* 2002; 77 (Suppl-1): 48
184. Olive DL, Stoks GF, Metzger DA. Expectant management and hydrotubations in the treatment of endometriosis associated infertility. 1985; 44: 35 – 40
185. Hull ME, Moghissi KS, Magyar DF, Hayes MF. Comparison of different treatment modalities of endometriosis in infertile women. *Fertil Steril* 1999; 47: 40-44
186. Hughes E, Fedorkow D, Collins J, Vandekerckhore P. Ovulation suppression for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003

187. Olive DL, Lee KL. Analysis of sequential treatment protocols for endometriosis-associated infertility. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 154: 613 – 619
188. Marcoux S, Maheux R, Berube S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 217 – 222
189. Tummon IS, Asher LJ, Martin ISB, Tulandi T. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 68: 8 – 12
190. Al-Azemi M, Bernal AL, Steele J, Grambergen I, Barlow D, Kennedy S. Ovarian response to repeated COH in IVF cycles in patients with ovarian endometriosis. *Hum Reprod* 2000; 15 (1): 72 – 75
191. Fang ZJ, Yang S, Gurates G, Tamura M, Simpson ER, Evans D, Bulun SE. Genetic or enzymatic disruption of aromatase inhibits the growth of ectopic uterine tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3460 – 3466
192. Bulun SE, Yang S, Fang Z, Gurates B, Tamura M, Zha J, Sebastian S. Role of aromatase in endometrial disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001; 79: 19 – 25
193. Acherman GE, Smith ME, Mendelson CR, MacDonald PC, Simpson ER. Aromatization of androstenedione by human adipose tissue stromal cells in monolayer culture. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 53: 412 – 417
194. Anderson S, Moghrabi N. Physiology and molecular genetics of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenases. *Steroids* 1997; 62: 143 – 147
195. Hinshelwood MM, Agarwal VR, Zhao Y, Carr BR, Bulun SE. Prostaglandin E2

stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells. J Clin Endocrinol

Metab 1997; 82: 600 – 606

196. Tsai SJ, Wu MH, Lin CC, Sun HS, Chan HM. Regulation of steroidogenic acute regulatory protein expression and progesterone production in endometriotic stromal cells.

J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 5765 – 5773

57



8.ÖZGEÇMİŞ

1989 Sivas doğumluyum. İlk, orta ve yüksek öğrenimimi Sivas'ta yaptım. 2013 yılında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümünden mezun oldum.

