



T.C.

MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ

TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

**ATORVASTATİN VE DİENOGESTİN ENDOMETRİOZİS MODELİ
OLUŞTURULAN RATLARDA İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİNE
ETKİSİ VE LEZYONLAR ÜZERİNDEKİ HİSTOPATOLOJİK ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Orhan NURAL

KADIN HASTALILARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr. Ayşe GÜLER OKYAY

HATAY – 2016

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

**ATORVASTATİN VE DİENOGESTİN ENDOMETRİOZİS MODELİ
OLUŞTURULAN RATLARDA İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ VE
LEZYONLAR ÜZERİNE HİSTOPATOLOJİK ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Orhan NURAL

KADIN HASTALILARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr. Ayşe GÜLER OKYAY

Bu tez, Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyonu Birimi tarafından ---proje numarası ile desteklenmiştir

TEZ ONAY SAYFASI
T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM AD

**Tez Adı: Atorvastatin Ve Dienogestin Endometriozis Modeli Oluşturulan
Ratlarda İnflamasyon Belirteçleri Ve Lezyonlar Üzerine Histopatolojik Etkileri**

Tezi Hazırlayanın Adı: Dr. Orhan NURAL

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....
Prof.Dr.....
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....
Prof.Dr.Ali Ulvi HAKVERDİ
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....
Doç.Dr.Ayşe GÜLER OKYAY
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1.(İsim ve imza).....
2.(İsim ve imza).....
3.(İsim ve imza).....
4.(İsim ve imza).....
5.(İsim ve imza).....

I. İÇİNDEKİLER

I. İÇİNDEKİLER	III
II. TABLO LİSTESİ	IV
III. ŞEKİL LİSTESİ	V
IV. RESİM LİSTESİ	VI
V. KISALTMALAR VE SEMBOLLER LİSTESİ	VII
VI. TEŞEKKÜR	VIII
VII. ÖZET	IX
VIII. ABSTRACT	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Endometriozis Tanım	3
2.2 Epidemiyoloji	3
2.3 Endometriozis Prevelans	4
2.4 Risk Faktörleri	5
2.5 Etyopatogenez	5
2.6 Endometrioziste Rolü Olduğu Düşünülen Diğer Durumlar	8
2.7 Patoloji	19
2.8 Semptomlar	22
2.9 Tanı Yöntemleri	26
2.10 Tedavi	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	49
4. BULGULAR	55
5. TARTIŞMA	63
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	68
7. KAYNAKLAR	69

II. TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1: Farklı progestinler ve kullanım yolları.....	36
Tablo 4.1: Tüm gruplarda, tedavi öncesi ve sonrasındaki endometrial implantların ortalama volümlerin karşılaştırılması.....	55
Tablo 4.2: Tedavi sonrasında hematoksilen-eozin ile yapılan boyama sonrası elde edilen histopatolojik skorlar.....	57
Tablo 4.3: Tedavi öncesi ve sonrası peritoneal sıvı VEGF düzeyleri.....	58
Tablo 4.4: Tedavi öncesi ve sonrası peritoneal sıvı TNF- α düzeyleri.....	60
Tablo 4.5: Tedavi öncesi ve sonrası peritoneal sıvı Hs-CRP düzeyleri	61
Tablo 4.6: Tedavi öncesi ve sonrası peritoneal sıvı IL-6 düzeyleri.....	62
Tablo 4.7: Tedavi Gruplarında çalışılan tüm parametrelerin kontrol grubu ile karşılaştırılması.....	64

III. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1: Endometriozis sınıflaması.....	30
Şekil 2.2: Revize edilmiş AFS skorlaması.....	31
Şekil 2.3: Mevalonat yolağı ve statinlerin etki yeri.....	42
Şekil 4.1: Endometrial implantların ortalama volümlerinin değişim grafiği.....	56
Şekil 4.2: Tedavi sonrasında hematoksilen-eozin ile yapılan boyama sonrası elde edilen histopatolojik skorlamanın grafisi.....	57
Şekil 4.3: Tedavi öncesi ve sonrası peritoneal sıvı VEGF düzeyleri.....	59
Şekil 4.4: Tedavi öncesi ve sonrası peritoneal sıvı TNF- α düzeyleri.....	60
Şekil 4.5: Tedavi öncesi ve sonrası peritoneal sıvı Hs-CRP düzeyleri.....	62
Şekil 4.6: Tedavi öncesi ve sonrası peritoneal sıvı IL-6 düzeyleri.....	63

IV. RESİM LİSTESİ

Resim 2.1: Endometriozisin Peritoneal Lezyonları.....	16
Resim 2.2: Ovaryan Endometrioma.....	17
Resim 2.3: Rektovajinal Adenomyotik Nodül.....	18
Resim 2.4: Douglasta Endometriotik Nodül.....	19
Resim 2.5: Endometriozisin Laparoskopik Görüntüleri.....	20
Resim 2.6: Ovaryan Endometrioma.....	21
Resim 2.7: Ovaryan Endometrioma ve Kissing over.....	21
Resim 2.8: Endometrioziste Lezyonların Işık Mikroskopisindeki Görüntüleri.....	22
Resim 2.9: Endometrioma Ultrason Görüntüsü.....	27
Resim 2.10: Endometrioma MR Görüntüsü.....	28
Resim 3.1: Çalışma Öncesi Ratlar.....	48
Resim 3.2: Ratlara Anestezi Uygulanması.....	49
Resim 3.3: Rat Uterusu, Birinci Laparotomi.....	50
Resim 3.4: Oluşan Endometrial İmplantlar, İkinci Laparotomi.....	51
Resim 3.5: Işık Mikroskopik Histopatolojik Skorum.....	53
Resim 3.6: Oluşan Endometriotik İmplantların Histopatolojik Görüntüsü.....	54

V. KISALTMALAR VE SEMBOLLER LİSTESİ

VEGF:	Vasküler Endotelyal Growth Faktör
OKS:	Oral Kontraseptif
DiE:	Derin İnfiltratif Endometriozis
AFS :	American Fertility Society
CA 125 :	Carbohydrate Antigen 125, Cancer Antigen
ELISA :	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
GnRH :	Gonadotropin Releasing Hormone
IL :	İnterlökin
MPA :	Medroksi Progesteron Asetat
MRI :	Magnetic Resonance Imaging
NK :	Natural Killer
SPSS :	Statistical Package for Social Sciences
TGF :	Transforming Growth Factor
TNF :	Tümör Nekrozis Faktör
PGE2 :	Prostaglandin E2
IVF :	İnvitro fertilizasyon
USG :	Ultrasonografi
hsCRP:	High sensitive C-Reactive Protein
TNF-α:	Tümör nekrozis faktör alfa
SPRMs:	Selektif progesteron reseptör modülatörü
RU 486:	Mifepristone
NSAII:	Nonsteroid Anti-inflamatuar İlaç
kD:	Kilo Dalton

VI. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve tecrübelerini sevgi, saygı ve anlayışla bizlere aktaran başta Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. A.Ulvi Hakverdi'ye, değerli hocalarım sayın Doç. Dr. Kenan Dolapçioğlu ve Doç. Dr. Arif Güngören'e

Tezimin hazırlanmasında emeği ve desteği olan tez hocam sayın Doç. Dr. Ayşe Güler Okyay'a, Patoloji Anabilim dalından sayın Prof.Dr.Esin Atik'e, Biyokimya Anabilim dalından Yrd. Doç. Dr. Oğuzhan Özcan'a, Farmakoloji anabilim dalından Yrd. Doç. Dr. Neslihan Pınar'a

Klinikteki hocalarım Doç.Dr.Raziye Keskin Kurt, Doç.Dr.Dilek Benk Şilfeler, Yrd. Doç.Dr. Oya Soylu Karapınar, Yrd.Doç.Dr.Mustafa Doğan Özçil ve Yrd.Doç.Dr.İlay Gözükara'ya

Asistanlığımın acı-tatlı günlerini beraber geçirdiğim tüm asistan arkadaşlarıma, servis-poliklinik ve ameliyathane çalışanlarına,

Yaşamım boyunca ve uzmanlık eğitimim süresince desteklerini esirgemeyen ve bugünlere gelmemi sağlayan anneme ve babama,

Asistanlık eğitimim süresince sabır ve hoşgörüsünü esirgemeyen sevgili eşim Sezen Nural, oğlum Çağan Deniz ve aramıza yeni katılan biricik kızım Beril'e

Sonsuz Teşekkürler
Dr.Orhan Nural

VII. ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, endometiozis tedavisinde Atorvastatin ve Dienogest'in tek başına ve kombine olarak kullanımının endometriozis modeli oluşturulan ratlarda, periton sıvısındaki IL-6, Hs-CRP, TNF- α ve VEGF ile peritoneal endometriotik implantlar üzerindeki histopatolojik etkilerini araştırmak.

Yöntem ve Gereçler: Bu çalışma, Mustafa Kemal Üniversitesi Deneysel Araştırma ve Hayvan Deneyleleri merkezinde Haziran 2015-Ağustos 2015 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmaya 44 rat ile başlandı. Ratlara 3 kez laparotomi yapıldı. Birinci laparatomide ektopik endometriotik odaklar oluşturuldu. İkinci laparotomide odakların boyutları ölçüldü ve peritoneal lavaj yapılarak örnekler alındı. Daha sonra Grup I'e; Atorvastatin 2,5 mg/kg/gün oral, Grup II'ye; Dienogest 0,3 mg/kg/gün oral ve Grup III'e; Atorvastatin ve dienogest kombine olarak (2,5 mg/kg/gün+0,3 mg/kg/gün) dozlarında oral gavaj aleti ile verildi. Grup IV'e herhangi bir tedavi verilmedi ve kontrol grubu olarak kabul edildi. Dört hafta tedavi verilen ratlara üçüncü laparotomi yapılarak; IL-6, Hs-CRP, TNF- α ve VEGF düzeylerini belirlemek üzere peritoneal lavaj ile periton sıvı örnekleri alındı ve implant hacimleri ölçüldü. Histopatolojik inceleme için endometrial implantlar eksize edildi. Endometriotik odaklardaki implantların histopatolojik skorlaması patoloji Anabim Dalı tarafından yapıldı. Serum belirteçleri IL-6, Hs-CRP, TNF- α , VEGF ve endometrial implant volümleri tedavi sonrası değerleri tedavi öncesi değerler ile karşılaştırıldı. Gruplar bu parametreler açısından birbirleriyle ve kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Ayrıca grupların histopatolojik skorları çalışma sonunda kontrol grubuyla kıyaslandı.

Bulgular: Endometrial implantların ortalama hacimleri (cm³) tedavi sonrasında tedavi öncesine göre; Grup I'de 1,87'den 1,23'e (p=0.018); Grup II'de 1,39'den 0,95'e (p=0.008); Grup III'te 1,57'dan 0,83'e (p=0.028) düştü. Kontrol grubu ile kıyaslandığında üç gruptaki düşüş de anlamlı bulundu. Endometriotik odakların histopatolojik skorları Grup I: 1,85, Grup II: 1,66, Grup III: 0,33 ve grup IV:2,80 idi. Skorlar karşılaştırıldığında, Grup III ün skorunun en düşük olduğu görüldü ve tüm gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı azalma oldu. VEGF düzeylerinde (pg/ml) ise tedavi sonrası, tedavi öncesine göre Grup I'de 51'den 42'ye (p=0,063), Grup II' de 65'ten 47'ye (p=0.015), Grup III' te ise 65'ten 44'e (p=0.028) düştü. Kontrol grubu ile kıyaslandığında ise VEGF düzeyindeki azalma; Grup II (p=0.003) ve Grup III (p=0.005)'te istatistiksel olarak anlamlı idi. TNF- α seviyeleri (pg/ml) tedavi sonrası, tedavi öncesi değere göre; Grup I'de 199'dan 129'a (p=0,018), Grup II'de 216'dan 197'ye (p=0,260), Grup III' te 230'dan 167'ye (p=0,028) düştü. Kontrol grubu ile kıyaslandığında ise TNF- α düzeyindeki azalma; Grup I (p=0.001) ve Grup III (p=0.001)'te istatistiksel olarak anlamlı izlendi. Hs-CRP seviyesi (ng/ml) tedavi sonrası, tedavi öncesi değere göre; Grup I'de 1,05'ten 0,28'e (p=0,028), Grup II'de 0,97'den 0,21'e (p=0,008), Grup III' te 0,88'den 0,20'e (p=0,028) düşmüştür. Kontrol grubu ile kıyaslandığında Hs-CRP düzeindeki azalma Grup I (p=0.05), Grup II(p=0.041) ve Grup III'te (p=0.002) istatistiksel olarak anlamlıydı. IL-6 seviyeleri (pg/ml) ise tedavi sonrası, tedavi öncesi değere göre; Grup I'de 87'den 71'e (p=0,128), Grup II'de 86'dan 82'ye (p=0,594), Grup III' te 127'den 83'e (p=0,028) düşmüştür. IL-6 düzeyi kontrol grubu ile kıyaslandığında ise Grup I (p=0.05) ve Grup III (p=0.001)'te istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendi.

Sonuç: Atorvastatin ve Dienogest endometriotik odakların gerilemesine neden olmaktadır. VEGF, TNF- α , Hs-CRP ve IL-6 seviyeleri Atorvastatin ve Dienogest kombinasyonu sonrası daha etkin azaldığı için endometriozis tedavisinde birlikte kullanılmaları tek tek kullanıma göre daha etkili olmaktadır.

Anahtar kelimeler: Atorvastatin; Dienogest; VEGF; TNF- α ; Hs-CRP; IL-6; endometriozis; rat modeli



VIII. ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to investigate the levels of IL-6, Hs-CRP, TNF- α and VEGF in peritoneal fluid and the histopathological effects on peritoneal endometriotic implants after the treatment of endometriosis with dienogest and atorvastatin, alone or in combination, in rats with endometriosis model.

Method and Materials: This study was conducted in Mustafa Kemal University Experimental Research and Animal Experiments Center between June 2015 and August 2015. The study began with 44 rats. Laparotomy was performed 3 times on rats. In the first laparotomy, ectopic endometriotic centers were generated. In the second laparotomy the sizes of centers were measured and peritoneal fluid samples were collected. Then, Atorvastatin(2,5 mg/kg/day oral) to Group 1, Dienogest(0,3 mg/kg/day/ oral) to Group 2, Atorvastatin and Dienogest in combination (2,5 mg/kg/day-0,3 mg/kg/day) to Group 3 has been given with oral gavage tool. Group IV was considered as control group and did not receive any treatment. After 4 weeks treatment, third laparotomy has been performed to collect peritoneal fluid samples for levels of IL-6, Hs-CRP, TNF- α and VEGF. Endometrial implant volumes were measured and excised for histopathological examination. Histopathologic score of the endometriotic centers of the groups was calculated by head of the department of Pathology. IL-6, Hs-CRP, TNF- α , VEGF levels and endometrial implant volumes before the treatment were compared with the levels and volumes after the treatment. For these parameters, the three groups were compared with each other and with the control group. Finally, the histopathological scores of the groups were compared with control group.

Findings: In the end of study when comparing the groups, surface volumes of peritoneal endometrial implants were decreased significantly. After drug therapy, mean surface volumes of endometrial implants were decreased from $1,87\pm 0,71$ to $1,23\pm 0,54$ ($p=0,018$) for group I, from $1,39\pm 0,71$ to $0,95\pm 0,48$ ($p=0,008$) for group II and from $1,57\pm 0,66$ to $0,83\pm 0,54$ ($p=0,028$) for group III. When compared with the control group, the reduction in three groups were statistically significant. Histopathological scores of endometriotic centers were $1,85\pm 0,69$, $1,66\pm 0,5$, $0,33\pm 0,51$ and $2,80$ in group I, II, III and control group, respectively. The lowest histopathologic score was seen at group III, and there was a significant decrease in all groups when compared with the control group. VEGF levels (pg/ml) were decreased from $50,81$ to $41,50$ ($p=0,063$) in group I, from $64,57$ to $46,88$ ($p=0,015$) in group II, from $64,50$ to $43,96$ ($p=0,028$) in group III after the treatment. When compared with the control group the decrease in the VEGF levels after the treatment were statistically significant in group II ($p=0,003$) and group III ($p=0,005$). TNF- α levels (pg/ml) were decreased from 199 to 129 ($p=0,018$) in group I, from 216 to 197 ($p=0,260$) in group II, from 230 to 167 ($p=0,028$) in group III after the treatment. When compared with the control group the decrease in the TNF- α levels after the treatment were statistically significant in group I ($p=0,001$) and group III ($p=0,001$). Hs-CRP levels (ng/ml) were decreased from $1,05$ to $0,28$ ($p=0,028$) in group I, from $0,97$ to $0,21$ ($p=0,008$) in group II, from $0,88$ to $0,20$ ($p=0,028$) in group III after the treatment. When compared with the control group the decrease in the Hs-CRP levels after the treatment were statistically significant in group I ($p=0,05$), group II ($p=0,041$) and group III ($p=0,002$). IL-6 levels (pg/ml) were decreased from 87 to 71 ($p=0,128$) in group I,

from 86 to 82 ($p=0,594$) in group II, from 127 to 83 ($p=0.028$) in group III after the treatment. When compared with the control group the decrease in the Hs-CRP levels after the treatment were statistically significant in group I ($p=0.05$) and group III ($p=0.001$).

Results: Atorvastatin and Dienogest causes a reduction in endometriotic centers. Because the VEGF, TNF- α , IL-6 and Hs-CRP levels decrease more significantly after the combination treatment with Atorvastatin and Dienogest, in the treatment of endometriosis, using this combination is more effective than single application.

Key Words: Atorvastatin; Dienogest; VEGF; TNF- α ; Hs-CRP; IL-6; endometriosis; rat model



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endometriozis, endometrial gland ve stromanın uterin kavite dışında ki bölgelerde varlığı olarak tanımlanır. Bu ektopik dokular genellikle pelvis içinde lokalize olmasına rağmen vücudun herhangi bir yerinde de olabilir. Endometriozis östrojen bağımlı benign kronik bir hastalıktır. Yaygın olarak reproduktif çağda görülür. Asemptomatik olabilir ve / veya aynı zamanda kronik pelvik ağrı, dismenore ,disparoni ve infertilite semptomlarına neden olabilir [1].

Bu hastalık, 1927 yılında endometrial dokunun peritoneal kaviteye menstruel yayılımı sonucu oluştuğunu ifade eden John Sampson'a ithaf edilmiştir. İlk defa tanımlandığı 1860'tan bu zamana kadar yapılan yoğun çalışmalara rağmen hastalığın etyopatogenezi tam olarak açıklanamamıştır. Fakat retrograd menstruasyon, değişmiş immunité, çöломik metaplazi ve metaplastik yayılım suçlanmıştır. Değişmiş selüler ve humoral immüitenin endometriozis gelişiminde rolü gösterilmiştir. Peritoneal makrofajların sayısı, konsantrasyonu ve aktivasyon durumu endometriozisde artmıştır. İnflamatuar sürecin endometriozis için temel tetikleyici faktör olduğuna inanılır. Aktive makrofajlar sitokinler, growth faktörler ve diğer proinflamatuvar mediatörlerin artması ile sonuçlanan lokalize pelvik inflamasyona sebep olur [2].

Endometriotik odakların oluşumunda anjiyogenezisin önemli bir faktör olduğu ve bu alanlarda vaskülaritenin arttığı bilinmektedir. İmplantasyon teorisine göre endometriumun peritoneal implantasyonu için anjiyogenezis gereklidir. Nitekim endometriozisli hastaların periton sıvılarında anjiyogenik faktörlerin yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu ve bunlardan en önemlisinin de vaskuler endotelial büyüme faktörü (VEGF) olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. VEGF özellikle hipoksik kalan endometriotik hücreler ve peritoneal boşluktaki aktive olmuş makrofajlardan salgılanmaktadır. Özellikle adezyon oluşumu ile neo-anjiyogeneziste önemli etkilerinin olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle endometriozis oluşturulan hayvan modellerinde endostatin, anjiostatin ve yüksek doz statin gibi anjiyogenezis inhibitörleri denenmiştir [3].

Endometrioziste tercih edilen tedavi modaliteleri; medikal tedavi, cerrahi tedavi ve medikal-cerrahi tedavinin birlikte uygulanmasıdır. Endometriozisin geleneksel medikal tedavisi Sampson'un retrograd menstruasyon teorisine ve ektopik endometriumun tedaviye normal ötopik endometriumla hemen hemen benzer şekilde cevap vermesinin beklendiği şeklindeki temel görüşe dayanmıştır. Ancak endometriozis patogenezinin moleküler seviyede daha iyi anlaşılması yeni tedavi

stratejilerinin bulunmasını gerekli kılmıştır. Henüz bu tedavi stratejileri net değildir. Günümüzde endometriozisin medikal tedavisinde; Oral kontraseptifler (OKS), progestasyonel ilaçlar, danazol, gestrinone ve gonadotropin salıverici hormon (GnRH) analogları kullanılmaktadır. Klasik medikal tedavilerde hipoöstrojenik bir durum elde edilmeye çalışılır. Ancak bu hipoöstrojenik durum ortadan kalktığında hastalığın 2 yıl içerisinde tekrarlama ihtimali yüksektir. Cerrahi tedavide normal anatomik ilişkilerin sağlanması, görünür tüm hastalığın mümkün olan genişlikte çıkartılması ya da yok edilmesi ve hastalığın tekrarının önlenmesi ya da geciktirilmesi amaçlanır. Endometriotik odakların koterizasyonu veya eksizyonu, adezyolizis, endometrioma eksizyonu, aspirasyonu ve koterizasyonu gibi yöntemler mevcuttur. Cerrahi tedavide ayrıca kronik pelvik ağrıya yönelik olarak laparoskopik uterosakral sinir ablasyonu (LUNA), presakral nörektomi gibi yöntemler de kullanılmaktadır. Endometriozisin patogenezi tam olarak anlaşılmasına rağmen; genetik, moleküler ve biyokimyasal metodlarla yapılan son araştırmalardan elde edilen yeni bilgiler, hastalığa neden olan mekanizmaları ve klinik sonuçları daha iyi tanımlamaya yardım etmekte ve bu kompleks ve esrarengiz hastalığın tanı ve tedavisinde yeni yaklaşımlar sunmaktadır[4].

Progesterinlerin (dienogest) endometriozis tedavisinde kabul edilmiş etki mekanizması, progesteron tarafından indüklenen ve endometriumda incelmeye yol açan desidualizasyondur. Endometrial matriks metalloproteinazların ekspresyonunda progesterinlerin baskılayıcı etkisi diğer bir faydalı özellik olabilir. İntraperitoneal inflamatuvar aktiviteyi de azaltırlar[5].

Statinler, 3-hidroksi 3-metilglutaril co-enzimA (HMG-CoA) redüktaz inhibitorleridir. Lipid azaltıcı etkilerinden bağımsız olarak yüksek doz statinlerin anti-inflamatuvar ve anti-anjiyogenik etkileri gösterilmiştir. Yine yapılan çalışmalarda, statinlerin tümör hücrelerinden VEGF salınımını azalttıkları, özellikle yüksek konsantrasyonlarda endotel hücrelerinden salınan VEGF düzeyini düşürdükleri belirtilmektedir. Ratlarda atorvastatin ile yapılan çalışmalarda teratojenik etkinin, 300 mg/kg/gün'lük dozdan sonra olduğu gösterilmiştir. Yapılan endometrial doku kültürü çalışmalarında statinlerin doz bağımlı olarak endometrial hücre proliferasyonunu ve anjiyogenezisi inhibe ettikleri belirtilmektedir[6].

Endometriozisin etyolojisi ve tedavi yöntemleri uzun yıllardır tartışılmaktadır. Etik problemler yüzünden etyoloji ve tedavi yöntemlerinin araştırılması için insan yerine rat modelleri kullanılmaktadır.

Biz de, sıçanlarda deneysel olarak oluşturduğumuz endometriozis modelinde dienogest ve atorvastatinin, peritoneal implantlar ve peritoneal sıvı VEGF, TNF-alfa, hs-CRP ve IL-6 düzeylerine etkisinin olup olmadığını araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanımı:

Endometriozis, endometrial gland ve stromanın endometrial kavite dışında başka bir lokalizasyonda bulunmasıdır [1]. Bu ektopik endometriotik implantlar overler, uterin ligamanlar, rektovajinal septum, parietal periton, barsak serozası, mesane, üreter, böbrek ve appendiksi içerecek şekilde tüm pelvik kavitede yerleşebilir. Nadir olarak tutulum gösteren yerler ise serviks, herni keseleri, umblikus, laparotomi ve epizyotomi skarları ile plevral ve perikardial kavitelere. Endometriozis en sık pelviste görülmekle birlikte vücutta herhangi bir yerde de görülebilir. Endometriozis, ilk olarak 1860 yılında Von Rokitansky tarafından tanımlanmıştır. John Sampson 1921 yılında “çikolata kisti” olarak tanımlanan perfore hemorajik ovaryan kist ve over üzerindeki lezyonları endometriozis olarak adlandırmıştır[4].

2.2. Epidemiyoloji

Endometriozis benign, kronik ve östrojen bağımlı bir hastalıktır. Kronik inflamatuvar bir süreç olup, daha çok reproduktif çağıdaki kadınlarda görülmektedir. Reproduktif çağıdaki kadınların %7-10'u, kronik pelvik ağrısı olan kadınların %71-87'si ve infertil kadınların ise ortalama %38'inde endometriozis görülmektedir [4]. Dünya genelinde yaklaşık olarak 100 milyon kadının bu hastalıktan dolayı fiziki, mental ve sosyal yönden etkilenmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde yılda 18 - 22 milyar dolar, sadece endometriozis ve bununla ilişkili patolojilere harcanmaktadır [4].

Endometriozis epidemiyolojisi, doğru bir analizin yapılmasına engel bazı tanısal metodolojik problemler nedeniyle halen tartışmalıdır. En önemli problem endometriozisin asemptomatik olabilmesi ve kesin tanının konulabilmesi için laparaskopiye ihtiyaç duyulmasıdır. Ayrıca, pratikte tanı her zaman histolojiye dayalı olarak konmamakta, bazen de normal görünen peritonun altından endometriozis lezyonları çıkabilmektedir. Bu nedenle literatürde bildirilen prevalanslarda büyük varyasyonlar görülmektedir[4].

Yaş, ırk ve sosyoekonomik durumun endometriozis prevalansına olan etkisi de halen tartışmalıdır. Teşhiste ortalama yaş 25-35 arasındadır. Tanı için geçen süre tüm dünyada ortalama olarak 5-6 yıldır. Endometriozis postmenopozal kadınlarda nadir de olsa tespit edilebilir. Sosyoekonomik seviyesi yüksek olan kadınlarda

endometriozisin daha sık görülmesi, bu kadınların gebeliklerini daha ileri yaşlara ertelemelerinden dolayı olduğu düşünülmektedir. Sosyoekonomik düzeyi aynı olan siyah ve beyaz kadınlarda endometriozis riski aynı olduğu gözlenmiştir. Endometriozise ailesel yatkınlık konusu tartışmalıdır. Bir kadında endometriozis varsa birinci derece kadın akrabasında endometriozis olma ihtimalinin % 7 olduğu hesaplanmıştır [4].

2.3. Prevalans

Genel popülasyonda endometriozis tanısı koymadaki zorluklarla birlikte üreme çağındaki kadınların yaklaşık %10'unda endometriozis olduğu tespit edilmiştir. Endometriozis prevalansının % 2, yıllık insidansının ise % 0.3'ten azdır. Kadınların endometriozis için hayat boyu riskleri ise % 2.2 olarak hesaplanmıştır [4].

İnfertil kadınlardaki endometriozis prevalansının, % 2 ile % 77 arasında değiştiği görülür. Bu farklılıkların en muhtemel sebebinin, laparoskopi imkanına ulaşım, cerrahi bilgi ve tecrübe ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Prevalans oranlarının ise ilerleyen yayın yılı ile arttığı, çalışmalardaki artan olgu sayısı ile azaldığı görülmüştür. Pelvik ağrısı olan kadınlarda yapılan çalışmalarda ise endometriozis prevalansı % 2 ile % 83 arasında değişmektedir. Yapılan değişik çalışmalarda, tubal sterilizasyon yapılan kadınlarda endometriozis prevalansının % 1 ile % 50 arasında değiştiği gösterilmiştir. Endometriozis, üreme çağına özgü bir hastalık olmasına rağmen, premenarş ve postmenopozal dönemde de bu hastalığa rastlanılabilmektedir. Bir çalışmada histopatolojik olarak tanı konmuş 601 olgu incelendiğinde bunların % 9'unun 50 yaşından fazla, % 2.9'unda 55 yaş üstü olduğu görülmüştür [4,7].

Bazı yazarlar endometriozisi, endometriozis hastalığı ve fizyolojik endometriozis veya "hastalık olmayan endometriozis" şeklinde ayırmaktadır. Hastalık olmayan endometriozis kadınların çoğunda üreme hayatlarının bir döneminde ortaya çıktığını savunanalar da vardır [8].

Normal popülasyonda endometriozis vakaların çoğu evre I ve II endometriozistir. Hemmings ve arkadaşları kendi çalışmalarında hastalığın evre III ve IV olma oranlarını, histerektomi olan olgularda %30, laparoskopi yapılan olgularda %23 ve tubal ligasyon-reanastamoz olgularda sadece %3 olarak bildirmiştir [10].

Endometriozis hastalığında gerçek bir artış endometriozis epidemisi mi yoksa, gelişmiş tanı koyma (laparoskopi, ultrason vb.) tekniklerinin gelişmesi nedeni ile olup olmadığı net olmamakla beraber, şimdilik bildirilen endometriozis sıklığında bir artış var gibi görünmektedir [4].

2.4. Risk Faktörleri

Endometrioziste risk faktörleri için en sık bildirilen parametreler, menstruel ve reproduktif faktörler ile ilişkilidir. Erken menarş, menstruel siklus uzunluğu, uzamış kanama süresi, yoğun menstruel volüm veya kanama ve azalmış parite gibi menstruasyon kanamasına artmış maruziyet durumlarında, endometriozis gelişim riski artmaktadır. Aynı zamanda hayat boyu emzirme süresinin kısalığı da endometriozis için bir risk faktörüdür.

Endometrioziste genetik yatkınlık, hastalığın tek yumurta ikizlerinde eş zamanlı birlikte görülmesi ile desteklenmektedir. Ağır endometrioziste ailesel yatkınlık, Mendel kalıtımından ziyade, poligenik multifaktörler nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir. Endometriozis ile vücut kütle indeksi arasında zayıf olmakla beraber ters bir ilişki olduğu görülmüştür. Bunun, artmış anovuluar siklus, düzensiz menstruel siklus ve androjen metabolizmasındaki anormallikler ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir [4].

Sigara içme, egzersiz, alkol ve kafein tüketimi gibi hayat stili faktörleri de, endometriozis için risk olarak değerlendirilmiştir. Sigaranın endometriozis gelişim riskini azalttığı bazı çalışmalarda gösterilmişken, bazı araştırmacılar bu ilişkiyi gösterememiştir. Aynı zamanda sadece infertil hastalarda sigara ve endometriozis arasındaki ters ilişki gösterilmiştir. Haftada dört saatten fazla egzersiz yapmanın endometriozis riskini azalttığı bildirilmiştir. Buradaki mekanizma, azalmış östrojen seviyesi nedeniyle olduğu düşünülmektedir [11,12].

Genel olarak; Nulliparite, düşük parite, kısa laktasyon süresi, infertilite, obstrüktif uterin anomali, geçirilmiş pelvik cerrahi, fazla alkol-kafein tüketimi, doymamış yağ-kırmızı et tüketimi, dioxin maruziyeti, intrauterin DES maruziyeti, beyaz ırk, uzun boy, düşük vücut kitle indeksi, yüksek sosyoekonomik seviye, immünolojik hastalık öyküsü, öz ve soy geçmişinde kanser (displastik nevus, melanom, over-meme kanseri, non-hodgkin lenfoma, glioma), birinci derece akrabada endometriozis olması, ovuluar siklusa sahip olmak endometriozis riskini artırırken; sigara içmek, doğum kontrol hapı kullanmak, düzenli spor yapmak, yüksek parite, uzun laktasyon, anovulasyon ve sebze-meyve ağırlıklı beslenmek endometriozis riskini azaltmaktadır.

2.5. Etyopatogenez

Endometriozisin sık görülen semptomlarından olan dismenore, intermenstruel pelvik ağrı, disparoni, infertilite ve/veya pelvik kitle, daha az sıklıkla da olsa, bağırsak ve mesane ile ilgili semptomlar ve bunların sebep olduğu sosyal sorunlar (iş gücü kaybı, artmış sağlık harcamaları, psikososyal sorunlar), hastalığın

patogenezinin çözülmesi için çeşitli araştırmaların yapılmasına ortam hazırlamıştır. Patogenezin belirsizliği nedeniyle uygun, yan etkisi az medikal veya cerrahi tedavi seçeneklerinin olmaması, endometriozisin histopatogenezi daha çok araştırmaya yönlendirmiştir.

Endometriozis etyolojisi belirsiz olmasına rağmen uzun yıllardan beri endometriozisin patogenezi için birçok teori ileri sürülmüştür. Bunların başlıcaları;

1. Sampson'un retrograd mensturasyon teorisi (implantasyon teorisi)
2. Çöломik metaplazi ve indüksiyon teorileri,
3. Embriyonik kalıntı teorisi
4. Lenfatik ve vasküler metastaz teorileri.

Bu teorilerin hiçbiri tam olarak dışlanmamışsa da günümüzde endometriozis oluşumundaki ilk adımın, peritoneal implantların olduğu tipte hastalığın gelişiminde, retrograd mensturasyon olduğudur. Özellikle peritoneal lezyonların oluşumundaki genel kabul gören görüş, mensturasyon esnasında fallop tüplerinden karın içine geri akan endometrial dokunun canlı kalması, tutunması, invazyonu, vaskülarizasyonu ve çoğalmasını içeren "implantasyon teorisi" fikridir. Peritoneal endometriozisin tersine overde görülen endometriozis (endometrioma) ve derin infiltran endometriozis gibi özgün tiplerin patogenezi halen çelişkilidir. Günümüzde en önemli tartışma konusu bu farklı endometriozis formlarının tek bir ortak etyolojiden mi kaynaklandığı veya tam tersine her üç teorideki farklı patogenezi temsil eden farklı hastalıklar mı olduğu üzerinedir [13].

2.5.1. Sampson'un Retrograd Mensturasyon Teorisi

En çok kabul gören hipotez implantasyon diğer adıyla Sampson teorisi'dir. Sampson teorisine göre endometriozis, endometrial dokunun fallop tüplerinden peritoneal kaviteye retrograd mensturasyonu sonucu oluşmaktadır. Endometriozis olgularında kan ve endometrial dokudan oluşan menstrual reflünün miktarının diğer kadınlara göre daha fazla olduğu görülmüştür. Endometriotik lezyonların anatomik dağılımı retrograd reflü ve peritoneal implantasyon teorisini destekler niteliktedir. Peritoneal sıvı, peritoneal kavitede dört yerde yoğun olarak yer almakta ve birikebilmektedir. Bunlar; rektosigmoid düzeyde Douglas poşu, çekum ile ileoçekal bileşke, sigmoid mezokolonun superior kısmı ve sağ parakolik alan bu bölgelerdir. Bu alanlar endometriotik lezyonların genellikle gözlendiği lokalizasyonlardır.

Sampson teorisine göre endometriozis gelişimi için üç koşul gereklidir. İlk koşul; fallop tüplerinden retrograd mensturasyondur. Yapılan laparoskopik

çalışmalarla tüpleri açık olan kadınların %76-90'ında çeşitli düzeylerde retrograd menstrasyon olmasına rağmen, hepsinde endometriozis gelişmemektedir [14]. İkinci koşul; peritoneal kavitede reflü olan hücrelerin canlı olarak bulunmasıdır. Üçüncü koşul; ise reflü olan endometrial hücrelerin peritoneal epitele yapışması, implante ve proliferasyonu olması gerekmektedir. Scott ve TeLinde, 1950 de dökülmüş endometrial hücrelerin implantasyon kapasitelerinin olduğunu göstermişlerdir. Bu bulgular ile canlı endometrial hücrelerin adezyon ve implantasyon kabiliyetleri ispatlanmış ve endometriotik lezyon oluşturma potansiyelleri gösterilmiştir. İmplantasyon olan hücrelerin canlılığını sürdürmesi için mutlak vaskülarizasyon gerekmektedir[15].

Epizyotomi yerinde, sezaryen ve diğer cerrahi skaralarda endometriozis oluşumu direkt implantasyon ile açıklanmaktadır. Pelvis dışındaki dokularda endometriozis gelişimi ise hücre veya dokuların lenfatik veya kan yoluyla yayılımı ile olabileceğini düşündürmektedir.

Her ne kadar da transplante olan endometriotik hücrelerin lenfatik ve vasküler kanallarla veya iatrojenik olarak diğer yollarla taşınabildiği gösterilmişse de şu ana kadar gözlenen en sık yayılım yolu transtubal yayılım olarak görülmektedir.

2.5.2. Çöломik Metaplazi Teorisi:

Bu teoriye göre endometriozis, pelvik peritonu döşeyen hücrelerin inflamatuvar, hormonal veya diğer uyaranlarla metaplazisi ile oluşur. Çöломik kavitede (periton) farklılaşmamış hücreler ve endometrial dokuya dönüşme potansiyeli olan hücreler bulunmaktadır. Endometriozisin plevral kavite gibi atipik yerlerde görülmesi, hiç menstrüasyon kanaması olmamış veya müllerian agenezili kadınlarda gösterilmesi, prepubertal vaka sunumlarının olması ve bazı erkeklerde de endometriozisin tespit edilmesi bu teoriyi destekleyen bulgulardır. Fakat bu hastalığın neden çok nadir durumlar dışında kadınlarda ve özellikle de reproduktif çağda görüldüğü, bu teori tarafından açıklanamamaktadır[4].

Çöломik metaplazi teorisinin bir formu olan indüksiyon teorisinde, peritona yayılan endometrial debrisin farklılaşmamış periton hücrelerini aktive ederek metaplaziye gitmesini sağlayan faktör salgıladığını ileri sürer. Yakın zamanda Matsuura ve ark. invitro over yüzey epitelindeki endometrial stromal hücrelerin 17 beta östradiole maruz bırakıldığında çöломik metaplaziye uğradıklarını göstermiştir [16].

2.5.3. Lenfatik Ve Vasküler Metastaz Teorileri

1920'lerde Sampson endometriozisin, lenfatik ve hematojen yolla endometrial hücrelerin yayılımı sonucunda olabileceğini öne sürmüştür. Endometrial hücrelerin lenfatik ve hematojen sistem aracılığı ile uzak bölgelere metastaz yapması, örneğin plevra, umblikus, retroperitoneal bölge, alt ekstremiteler, vajen ve serviks'e ulaşması anatomik olarak lenfovasküler sistem ile olmaktadır. Yapılan çalışmalarda lenfadenektomi yapılan 153 kadında % 6,5 oranında, otopsi yapılan 178 kadının da % 6,7'sinde lenf nodunda endometriozis tespit edilmiştir. Lenfatik ve vasküler metastaz teorisi, kemik, kas, beyin, sinir, akciğer parankimi, vertebra ve ekstremiteler gibi nadir yerlerde görülen endometriozis olgularının patogeneziyi açıklayan teoridir [17].

2.5.4. Embriyonik Kalıntı Teorisi:

Bu teori 1800 lü yıllarda Von Recklinghausen tarafından ortaya atılmıştır. Buna göre müllerien sisteminin kalıntısı olan hücrelerin spesifik uyarılarla endometrial hücrelere farklılaştığını savunmaktadır. Bu teori ile embriyonik kalıntı hücrelerin farklılaşarak endometrial hücrelere dönüşmesi erkeklerde rapor edilen nadir endometriozis vakalarını açıklayabilmektedir [18].

Son yıllarda yapılan araştırmalarda endometriozisin etyopatogeneziyle ilgili yeni bir teori ortaya atılmıştır. Buna göre Kemik iliğinden kaynaklanan kök hücrelerin farklı anatomik bölgelerde endometriotik dokulara dönüşebileceğidir [19].

2.6. Endometrioziste Rolü Olduğu Düşünülen Diğer Durumlar:

2.6.1. Enflamasyon-İmmünoloji ve Endometriozis

Retrograd menstruasyon kadınların %90'ından fazlasında meydana gelirken, neden sadece kadınların ancak %15'inde endometriozis izlendiği net olarak bilinmemektedir. Adet sırasında endometrial döküntülerin peritoneal kaviteye reflüsü çok yaygın bir olay olmakla birlikte her kadında endometriozis gelişmemesi immün sistemle ilgili teorinin gelişmesine neden olmuştur. Endometrioziste, peritoneal kavitenin lokal steril enflamasyonu mevcut olup, bu hastaların periton sıvıları normal kadınlara kıyasla farklı sentezlere sahiptir [20].

Endometrioziste, kronik enflamatuar reaksiyonun defektif bir immün sistem aracılığıyla ilişkili olduğunu gösteren bilgiler vardır. Normal durumlarda reflü olan endometrial hücreler ekstraselüler matrikse yapışmaz ve bu hücreler kendi adhezyon reseptörlerinden farklı uyarıları alarak apoptozise uğrarlar. Endometriozisli hastaların

peritoneal sıvılarında natural killer (NK) hücrelerin aktivitelerinde azalma, fagositik makrofaj-monosit, sitotoksik T lenfositleri, B hücreleri, lökositler, inflamatuvar sitokinler, enflamatuvar mediatörler-komplemanlar, büyüme faktörleri, anjiyogenik faktörler ve matriks metalloproteinazların aktivitelerinde ise artma görülmüştür [20,21]. Endometriozisli kadınlardaki aktive olmuş peritoneal makrofajlar ve dolaşımdaki monositler, ektopik endometrial hücreleri ortadan kaldırmak yerine, ektopik endometriumun proliferasyonunu uyararak ve çöpçü fonksiyonlarını inhibe eden büyüme faktörleri ve sitokinler salarak hastalığın gelişmesine neden olduğu kanısına varılmıştır [22]. Endometriozisli kadınlarda reflü olan bu hücreler, peritonun mezotelial hücrelerine yapışma, proliferasyon ve neoangiogenezi oluşturma kapasitesine sahip olurlar. Sonuçta aktive endometriozis geliştiği düşünülmektedir [23]. Enflamasyonun, endometriozis nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu net olarak bilinmemektedir. Babunlarda ve farelerde yapılan çalışmalarda enflamasyonun endometriozisin nedeninden çok sonucu olduğunu göstermektedir [24,25].

Yapılan çalışmalarda, SLE ve Sjögren sendromlu hastalarda endometriozis sıklığının, bu otoimmün hastalıkları olmayan kadınlarla benzer olduğu görülmüştür [26]. Diğer bir çalışmada ise endometriozisi olan kadınlarda hipotiroidi, fibromiyalji, kronik yorgunluk sendromu, otoimmün hastalıklar, alerji ve astım, normal kadın popülasyonuna göre daha sık görüldüğü tespit edilmiştir [27].

Genel olarak, makrofaj kökenli sitokinler, büyüme ve adezyon faktörleri ile NK hücre disfonksiyonu yüksek olasılıkla ektopik endometrial hücrelerin yapışma ve gelişimini kolaylaştıran temel etiopatogenetik faktörlerdir. Ayrıca lokal olarak üretilen anjiyogenetik faktörlerde endometriotik odakların mikrovaskülarizasyonunu sağladığı düşünülmektedir. Yapılan tüm çalışmalara rağmen, endometriozis patogenezinde rol alan enflamasyon, hücreler, kimyasal immünolojik değişiklikler, hormonal faktörler ve bu faktörlerin birleştiği ortak yol halen net değildir ve açıklanmayı beklemektedir.

İnterlökin-6 (IL-6); ilk olarak normal insan lenfositleri ve Epstein Barr virüsüne transformasyona uğratılmış B lenfositler tarafından immünglobulin salgılatan bir faktör olarak tanımlanmıştır. 26 kD ağırlığında, 184 aminoasitten oluşur. IL-6; T ve B lenfositler, monositler, fibroblastlar, keratinositler, endotelial hücreler, astrositler, kemik iliği stromal hücreleri ve mezenşimal hücreler tarafından sentez edilir. Ayrıca hem ötopik hem de ektopik endometriumda üretilir. IL-6'nın başlıca; B lenfositlerden Ig yapımının uyarılması, T lenfosit aktivasyonu ve IL-2 yapımının uyarılması, hematopoetik koloni stimülasyonu, hepatosit aktivasyonu (akut faz proteinlerinin sentezi), ateş, prolaktin, büyüme hormonu ve luteinizan hormonun salınmasında stimülatör etki, glukokortikoid sentezinin uyarılması, osteoklast aktivasyonu gibi biyolojik etkilere sahiptir. Peritoneal sıvıda IL-1, IL-6

üretimini uyararak böylece IL-6'nın enflamatuvar etkisini şiddetlendirmektedir [28,29].

İL-6'nın endometriozis patogenezindeki rolü detaylı olarak çalışılmıştır. Endometriozisli hastalarda peritoneal makrofajlardaki, endometrial stromal hücrelerdeki ve periferel makrofajlardaki İL-6 cevabı bozulmuştur. IL-6 sadece sitokin sekresyonunu regüle etmeyip aynı zamanda implantasyon olaylarında ve endometrial hücre büyümesinin regülasyonunda da önemli rol oynamaktadır. IL-6 doku onarımında, angiogenezin uyarılmasında ve endometriumun proliferasyonunda da görev alır [30].

Hs-CRP; Akut hastalığı olan bireylerin serumlarında Streptococcus pneumoniae'nın hücre duvarındaki C-polisakkaride bağlanabilen bir maddenin olduğu ilk kez 1930'da tanımlandı. 1941'de ise, bunun bir protein olduğu görüldü ve buna C-reaktif protein (CRP) adı verildi. İnflamatuvar hastalıkta akut faz proteinlerinden artacak olan ilk ve aynı zamanda en dramatik konsantrasyon artışı gösterenlerden biridir. Beş alt birimden oluşur ve primer olarak karaciğerden sentezlenir. Endometriozis, inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilebilir [31]. CRP bir Akut faz proteini ve inflamatuvar reaksiyon markeri olduğu için endometrioziste non-invaziv bir biyomarker olarak işlev görebilir. Hs-CRP, CRP'nin klasik testle değil yüksek duyarlılığı olan testle ölçülmesi ile elde edilmesine dayanır [32].

VEGF (Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü); makrofajlar, nötrofiller ve endometriotik lezyonlar tarafından salınır. Ekspresyonu; IL-1, IL-6, ovaryan steroidlerce başta östrojen olmak üzere, progesteron, hipoksi ve PGE2 tarafından kontrol edilir. VEGF damar endotel hücrelerine özgü homodimerik glikoprotein yapısında heparin bağlayan büyüme faktörüdür. İnsanlarda VEGF geni 6. kromozomun kısa kolunda (6p12) yerleşmiştir. Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), endotel hücrelerine özgü spesifik bir büyüme faktörüdür. Vaskülogenez ve anjiogenez düzenler. Hipoksi, endometrial dokuların peritoneal yüzeylere implante olmasında rol oynamaktadır. Endometriozisli hastaların peritoneal sıvılarında ve serumlarında VEGF düzeyleri yüksektir. VEGF endometriotik implantların epitelyumunda ve özellikle kırmızı lezyonlarda (barut yanığı) lokalize olduğu görülmüştür. Bu nedenle VEGF düzeyleri endometrioziste diagnostik ve terapötik bir hedef belirteç olarak önerilmektedir. VEGF ayrıca, endotelial hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu da arttırmaktadır [33].

VEGF endometriotik odaklarda fazlaca eksprese olduğu, bu endometriotik odakların VEGF etkisi ile proliferasyon yeteneği kazanıp ve immün sistemden

kaçtıkları son yapılan moleküler ve hücre kültürü çalışmalarında gösterilmiştir. Endometriozis riskinde artışa yol açan birçok VEGF gen polimorfizmi gösterilmiştir. Yine yapılan moleküler incelemelerde retrograd dökülen menstrüel endometrial hücrelerin periton yüzey epiteline adezyonu, proliferasyonu ve angiogenezi başlıca VEGF aracılığıyla olmaktadır. Östradiol, vasküler endotelial büyüme faktöründe (VEGF) doğrudan artış yaptığından angiogenezin güçlü bir uyarıcısıdır. Anjiogenezis endometriozis patogenezinde mevcuttur ve bunun inhibisyonu hastalığın tedavisinde yeni bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir[34,35].

Tümör Nekrozis Faktör alfa (TNF); hücre büyümesi, farklılaşması ve endometrial fizyolojide önemli rolü vardır. NK (Naturel killer) hücresi, T hücresi, nötrofil, makrofaj, aktif lenfosit ve birkaç hematopoetik olmayan hücrelerden salınır. TNF' lerin esas görevi sitokin kaskadını başlatmaktır. Potent antiinflamatuvar, anjiyogenik ve sitotoksik özelliklere sahiptir. IL-8'i regüle ederek anjiyogenezi stimüle eder. Diğer inflamatuvar olaylarda ki öneminden dolayı bu sitokinin endometriozisin patogenezinde merkezi etkisi olduğu düşünülmektedir [4].

Endometriozisli hastaların periton sıvılarında TNF – alfa konsantrasyonu artmıştır. Hatta bazı çalışmalarda artmış konsantrasyonun hastalığın evresi ile paralellik gösterdiği görülmüştür [36]. Fakat bazı çalışmalarda ise TNF- α seviyesinin endometriozisli olgularda farklı olmadığı tespit edilmiştir. Kanıtlar endometrial hücrelerde hücre siklusu ile ilgili olayların, yani proliferasyon/apoptozun, monosit/makrofajlar ve onların ürünü olan TNF-alfa tarafından kontrol edildiğini göstermektedir. Önemli olarak, TNF-alfa etkileri endometrial hücrenin kökenine göre değişmektedir. Sağlıklı endometriyumda, endometrial hücre proliferasyonunu baskılamakta ve apoptozu stimüle etmektedir. Endometrioziste ise hem ötopik hem ektopik endometrial hücrelerde proliferasyonu stimüle ederek ve apoptozu azaltarak hücrelerin uzun süre yaşamasına neden olur [36]. Bu durumda, hem doğuştan mevcut hem de adaptif-spesifik immunitenin bir medyatörü olarak fonksiyon gören bir sitokin olan TNF-alfa'nın endometriozis oluşumu ile ilgili önemli fonksiyonları olduğuna dair kanıtlar oldukça güçlü gibi görünmektedir.

.2.6.2. Oksidatif Stres ve Endometriozis

Oksidatif stres, VEGF üretimini arttırarak ektopik endometrial implantlarda anjiogeneze neden olmaktadır. Bu etkiye kısmen Glikodelin aracı olmaktadır. Glikodelin oksidatif stresle ekspresyonu artan bir glikoproteindir. Glikodelin ektopik endometrial dokuda VEGF ekspresyonunu arttırmaktadır [37]. Ayrıca artan serbest radikal üretimi ve azalan antioksidan düzeyleri sonucuda oluşan oksidatif stres ile endometriozis riski artmaktadır. Endometriozisin tedavisinde antioksidan ajanların yeri araştırılmaktadır.

Oksidatif stres ile ilgili diğerk bir konu demir yükü epitelyal hücre proliferasyonunu artırıp endometriozis gelişimine katkıda bulunduğudur. Lezyon büyümesini engellemede bir demir şelatörü olan Desferrioksamin (DFO) oynadığı rol heyecan verici yeni bir araştırma konusudur. Defere ve ark. ektopik endometriumda aşırı demir yükünün etkisini araştırmak için yaptıkları fare endometriozis modelinde, eritrosit enjeksiyonunun endometriotik lezyonlarındaki epitelyal hücrelerin proliferatif aktivitesini arttırırken, desferoksamin (DFO) uygulamasının bunu şiddetle inhibe ettiğini göstermiştir [38].

2.6.3. Genetik Faktörler ve Endometriozis

Endometriozise predispozisyon oluşturan DNA varyantlarının ve yatkınlığa neden olan genlerinin belirlenmesi son zamanlarda ilgi çeken bir konudur. Endometriozisin poligenik bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Monokoryonik-monoamniyotiklerde daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Sampson, endometriozisli hastaların birinci derece akrabalarında, riskin 7 kat fazla olduğunu göstermiştir [39]. Kromozomlardaki genetik değişiklikler ve tümör supressör genleri inaktive eden DNA delesyonlarının, endometriozisin oluşmasında ve ilerlemesinde katkıda bulunan olaylar olduğu öne sürülmektedir.

Endometriozisten etkilenmiş kardeşler ve ebeveynlerinden elde edilen DNA'ların sistematik analizini içeren dünya çapında ortak bir proje olan, Oxford Endometriozis Gen Çalışması endometriozise yatkınlık oluşturan genleri belirlemek üzere organize edilmiş ve çalışmalarına devam eden bir projedir [40].

- galactoz -1-fosfat üridil transferaz (GALT)
- Glutasyon S-transferaz M1 (GSTM1) (dioksin detoksifikasyonunda rol oynar)
- N-acetyl transferaz 2 (NAT2)
- Sitokrom p450 (CYP) 1A1 Mspl
- IL-1 beta polimorfizmi, kodlayan genler incelenenlerden birkaçıdır [41,42].

Endometriozis gibi karmaşık hastalıkların basit bir şekilde sadece gen mutasyonu veya genetik polimorfizm sonucu ortaya çıkmadığı konusunda giderek görüş birliği oluşmaktadır. Bu hastalıklar moleküler ağların komplike genetik lokuslar ve çevresel-yaşam tarzıyla ilgili faktörler tarafından modülasyonu sonucu oluştuğu düşünülmektedir [43].

Diğerk yandan endometriozis riskinin yüksek bulunma eğilimi olan, dioksin detoksifikasyon enzimleri, seks steroidlerinin sentezinde rol oynayan enzimler ve seks steroidi reseptörlerini kodlayan genlerdeki bazı polimorfizmler ile endometriozis arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalarda herhangi bir ilişki ortaya koyulamamıştır [44,45]. Endometriozisle ilgili genetik ilişkilendirme üzerine yakın zamanda yapılan çalışmada, genetik polimorfizmlerin endometriozis ile ilişkili

olduğuna dair çok az kanıt bulunabilmiştir [46]. Di ve Guo yaptıkları araştırmada endometriozisin genetik temeli ile ilişkisinin güçlü olmadığı yorumuna varmışlardır [47].

Endometriozis ve genetik üzerine dünyada bir çok çalışma yapılmış ve bazı çalışmalar halen devam etmektedir. Ancak bugüne kadar, hastalığın etyopatogenezi ile ilişkisi henüz tam olarak anlaşılamamıştır.

2.6.4. Hormonal Faktörler

Endometriozis gelişiminde rol aldığı kesin olarak bilinen tek faktör östrojendir. Endometriozis gelişimi ve ilerlemesi östrojen hormonuna bağlıdır. Endometriozis üreme yaşlarındaki kadınlarda daha sık olarak görölmesi, menopoza birlikte hastalığın bulgularının gerilemesi, östrojen replasman tedavisi alan bazı postmenopozal kadınlarda semptomların yeniden ortaya çıkışı, endometriozisin östrojen bağımlı bir hastalık olduğunu göstermektedir. Günümüzde östrojen üretiminin ve metabolizmasının, endometrioziste hastalığı ilerletecek şekilde değişikliğe uğradığına dair güçlü kanıtlar mevcuttur [48]. Endometriotik odakların invazyonu ve gelişiminden sadece over ve adrenal kaynaklı östrojen sorumlu değildir. Yapılan çalışmalarda endometriotik dokunun kendisi de, yüksek miktarda östrojen ürettiği gösterilmiştir [49,50].

Östrojen üretiminde, *StAR* (Steroidogenic Acute Regulatory Protein) ve aromataz en önemli iki basamağı oluşturmaktadır. *StAR*, kolesterolün stoplazmadan mitokondriye alınmasını kolaylaştırır [51]. Aromataz ise steroid sentezinin son basamağını katalize eden enzimdir. Normal endometriumda aromataz bulunmaz. Ancak endometriozisli hastaların hem ötopik hem ektopik endometriumlarında aromataz üretimi için gereken transkripsiyon faktörleri bulunduğu görölmüştür [52]. Bu da endometriozisli hastaların hem ötopik hem ektopik endometriumlarında aromataz üretildiğini göstermektedir. Periferik dokularda ve ektopik endometrial dokularda aromataz enzimi ile androstenediondan üretilen östronun yine bu dokularda sentezlenen 17- β -hidroksisteroid dehidrogenaz tip-1 enzimi ile daha potent bir östrojen olan östradiole dönüştüğü görölmüştür. Östradiölü östrona dönüştüren 17- β -hidroksisteroid dehidrogenaz tip-2 enzimi ise ektopik endometrial dokularda eksprese edilmediğinden östrojenin inaktivasyonu da bu dokularda sağlanamamaktadır [53]. Ayrıca endometriozisli kadınlarda ötopik ve ektopik endometrial dokuda progesterona karşı azalmış endometrial sensivite olduğu gösterilmiştir [54].

2.6.5. Tümör Biyolojisi ve Endometriozis

Endometriozis, kanser gelişimi ve metastazlarına benzer özelliklere sahiptir. Benign bir hastalık olmasına rağmen, hücre büyümesi ve invazyon özellikleri ile

kanser gibi davranır. Endometrioziste onkojenik temelli bir takım genetik değişiklikler görülmüştür. Çeşitli kanser tiplerinde görülen genetik değişikliklere, endometriozisli hastalarda da rastlanılmaktadır.

Endometrioziste en önemli gelişim basamakları olan proliferasyon ve implantasyon; onkogenlerin mutasyonu, tümör baskılayıcı genlerin delesyonu, apoptozisi regule eden genlerdeki mutasyonlar sonucunda gelişebilmektedir. Anjiyogenezis ile, implantasyon ve proliferasyon için gerekli kan-damar desteği sağlanır. Anjiyogenezisi uyaran sitokinler arasında; VEGF, IL8, Fibroblast büyüme faktörü 1 (FGF1), FGF2, Endotelial büyüme faktörü (EGF) gibi kanser ve metastaz gelişiminde de rol oynayan bir çok sitokin rol oynadığı bir çok çalışmada gösterilmiştir. Endometriozis epitelyal over kanseri için bağımsız bir risk faktörüdür. Bir derlemede, ovaryan endometriozisin malign transformasyon riski yaklaşık % 2,5 olduğu görülmüştür. Endometriozis tanısı alan hastalarda, endometrioid karsinom, şeffaf hücreli ve mixt tipte olan over kanserlerine de rastlanılmaktadır [55,56]. Seromüsinöz borderline, squamoz cell karsinom, adenosarkom, karsinosarkom, endometrioid stromal sarkom endometriozis ile ilişkili olabilen ender malignansilerdendir. Enflamasyon, reaktif oksijen türleri, oksidatif stres, endometriomadaki demir ve hiperöstrojenizm bu tümörlerin karsinogenezinde sorumlu tutulmaktadır [57]. Endometriozis tanısı alan kadınlarda yapılan diğer bir çalışmada over, Hodgkin dışı lenfoma ve meme kanseri sıklığında artış olduğu bildirilmiştir. Atipik endometriozis ve over kanserleriyle birlikte görülen endometrioziste, p53 tümör supresör gende yüksek oranda mutasyonlar olduğu bildirilmiştir. PTEN/MMAC/TEP1 gibi tümör baskılayıcı genlerde heterozigot yapı kaybı ve somatik mutasyonlar da saptanmıştır. Endometriozis ile ilişkili ovaryan kanserler, daha genç yaşlarda görülen, low grade, erken evre ve sağkalımı daha iyi olan kanserlerdir [58,59]. Endometriozis ve ovaryan kanser arasındaki bağlantıyı açıklayacak mekanizmalar; endometriozis hücrelerinin transformasyona uğraması ya da endometriozis ve ovaryan kanserin genetik yatkınlık, immün disregülasyon ve çevresel faktörler gibi ortak risk faktörleri içermesi olabilir şeklinde düşünülmektedir.

Endometriozis ve ovaryan karsinomların spesifik tipleri arasında nedensel bir ilişki var gibi görünmektedir. Ancak çok az malignite riski olsa bile, şimdilik endometriozis premalign lezyon olarak düşünülmemelidir. Endometriozisli kadınların ovaryan kanseri için izlemi düşük bir risk faktörü olduğu ve efektif bir tarama testi olmadığı için şimdilik önerilmemektedir.

2.6.6 Kök Hücre ve Endometriozis

Erişkin kök hücreleri erişkin dokuda bulunan farklılaşmamış hücrelerdir. Nadir bulunmaları, ayırt edici morfolojik özelliklerinin ve mevcut spesifik

belirteçlerinin olmaması nedeniyle çoğu dokuda tespit edilmeleri zordur. Erişkin kök hücreleri şu fonksiyonlarla tanımlanırlar: yüksek proliferatif potansiyel, kendini yenileme, bir veya daha fazla hücre nesli yönünde farklılaşma. Bazal endometriumda yerleşik kök-progenitor hücrelerin, endometriumun rejenaratif kapasitesinden önemli ölçüde sorumlu olduğu yıllar öncesinde öne sürülmüştür [60].

Son zamanlarda birçok alanda olduğu gibi endometriozisin gelişiminde de kök hücrelerin rol oynayabileceği fikri üzerinde çalışılmaktadır. Endometrial kök-progenitor hücrelerin izolasyonu, lokalizasyonu ve özelliklerinin ortaya çıkarılmasına yönelik girişimler, yakın zamanda insan endometriumunda az sayıda epitelial kök-progenitor hücrelerin ve mezenşimal kök hücre (MSC) benzeri hücrelerin tespiti ile sonuçlanmıştır [60,61].

Kemik iliğinde endometrial kök hücreler tespit edilmiş ve bunların dolaşım yoluyla vücudun bir çok farklı yerlerine göç edebildikleri ve bir dizi kompleks patogenetik mekanizmalarla tutunup, çoğalabildikleri gösterilmiştir. Endometriotik lezyonların monoklonitesi ve endometriozisin ovarin berrak hücreli kanser ve endometrioid karsinoma ile ilişkisi endometriozisin kök hücre orjinli olabileceği fikrini desteklemektedir. Endometriozis odaklarının, uzun süreli kültür ortamında bırakılması ile, klonogenik hücreler elde edilmiştir. Her bir endometrial glandın monoklonalitesine dair bir takım deliller olsa da, bu bezlerin tabanında epitelial kök-progenitor hücre bulunup bulunmadığı henüz net değildir. Endometrial kök-progenitor hücrelerin menstrüasyon sırasında oluşan reflüsü, peritoneal kaviteye ulaşması sonucu görünür endometriotik implantlar oluşturabileceği düşünülmektedir. Endometriozis gelişen kadınlarda, endometriozis odaklarının retrograd menstrüasyonla dökülen endometrial kök-progenitor hücre ve bunların yuva hücreleri (niche cells) tarafından başlatıldığı hipotezinde yoğun bir ilgi vardır. Menstrual kanda mezenşimal stem cell (MSC) benzeri hücrelerin olduğuna dair yeni kanıtlar ve eksprese MSC-benzeri hücreleri saptayacak ve izole edici belirteçlerin tespit edilmesi, kök-progenitor hücrelerin endometriozis patogenezisindeki rolüyle ilgili önemli rol oynayacaktır [62,63].

Günümüzde farklı patogenetik mekanizmalarla 3 tip endometriozis tanımlanmaktadır;

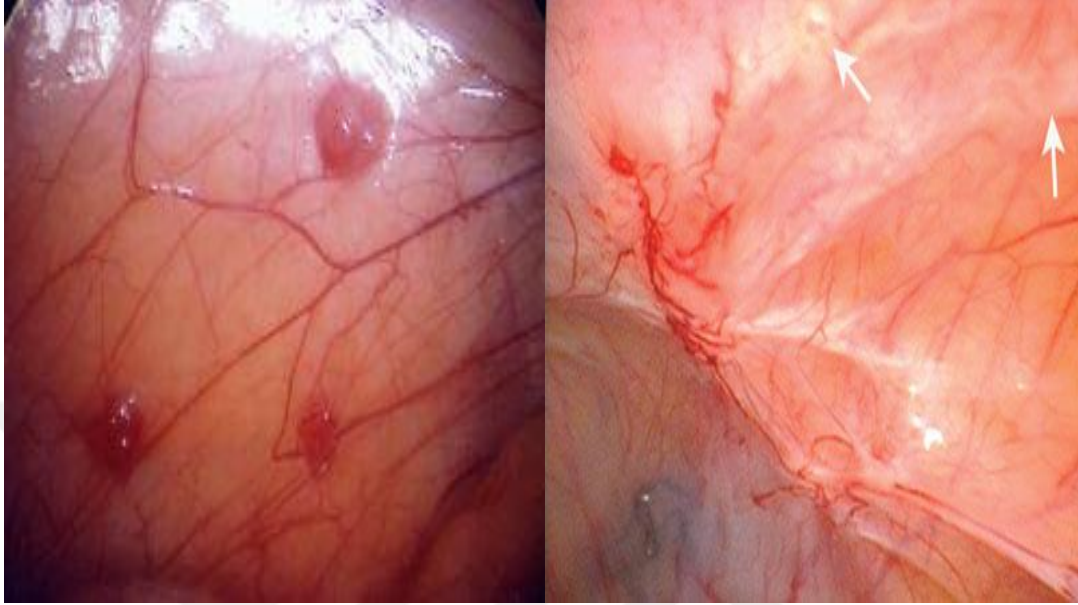
-Peritoneal endometriozis (yüzeyel endometriozis)

-Ovaryan endometriomalar

-Rekto-vajinal adenomyotik nodül (derin infiltratif endometriozis)

Peritoneal Endometriozis; Tüm endometriozis vakalarını açıklayabilecek tek mekanizma olmamasına karşın, birçok kanıt Sampson'un canlı endometrial dokunun retrograd menstrüasyon ve implantasyon teorisinin özellikle peritoneal endometriozis patogenezinde primer mekanizma olabileceği tezini desteklemektedir.

Ayrıca peritoneal endometriozisin çöломik metaplazi ile, çöлом epitelden kaynaklanan, periton ve plevrada lokalize mezotelyal hücrelerin spontan metaplazi ile oluştuğu da savunulmaktadır [4] (resim:2.1).

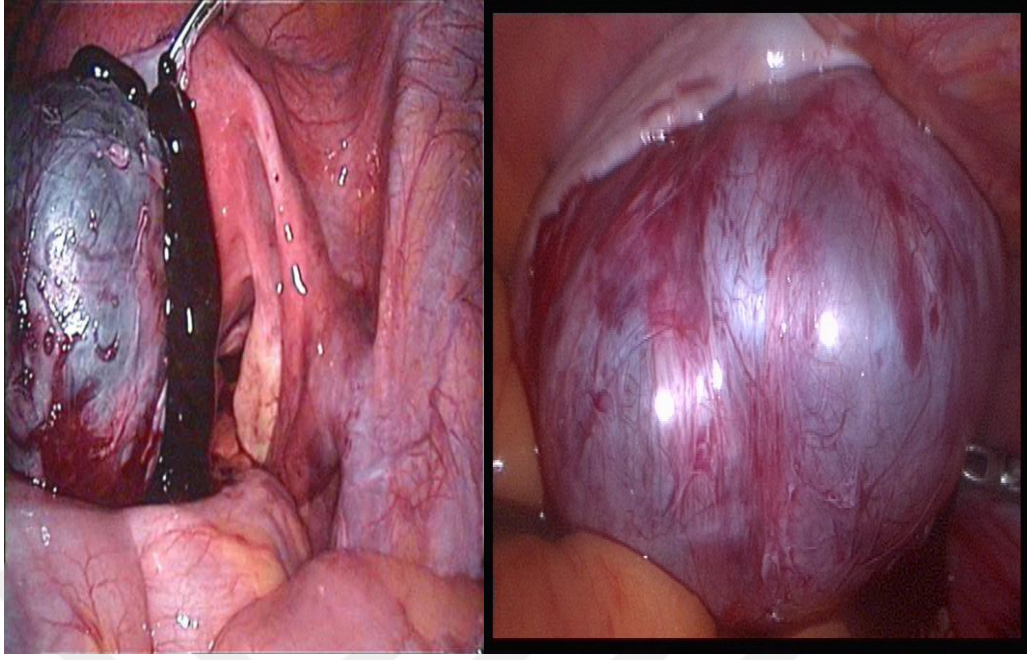


Resim: 2.1- Endometriozisin peritoneal lezyonları(<http://endo-update.blogspot.com.tr>)

Ovaryan Endometriomalar; Endometriotik odakların, overde kistik yapıya ulaşp, kitle etkisi yapmış haline endometrioma denir (resim 2.2). Over endometriozisinin patogenezi açıklama üç farklı model öne sürülmüştür.

- Over yüzeyine yapışmış endometrial implantların, over korteksinin inversiyonu ile birlikte bu implantların overe invajinasyonu
- Over yüzeyindeki endometriotik implantlarla overdeki fonksiyonel kistlerin sekonder tutulumu
- Overi örten çöломik epitelin metaplazisi

Endometriotik kistlerin iç yüzeylerinin laparoskopi ile inspeksiyonu ve buradan alınan biyopsi ile aktif endometriotik implantların kist inversiyonu olan bölgelerde lokalize olduğu görülmüştür. Bu bulgular, endometriotik kistlerin, over yüzey epiteline implante olan endometrial hücrelerin invajinasyonu sonucu oluştuğunu desteklemektedir [4].



Resim 2.2 Ovaryan Endometriomanın laparoskopik görünüşü (en.wikipedia.org)

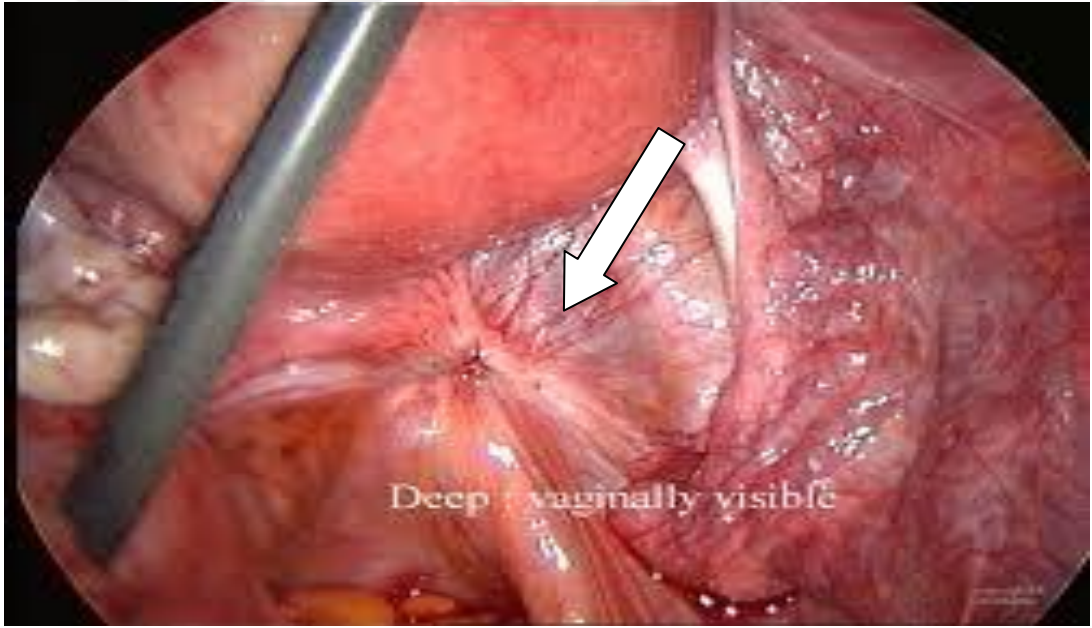
Rekto- vajinal adenomyotik nodül (Derin İnfiltratif Endometriozis) (DİE); Derin İnfiltratif Endometriozis etiopatogenezindeki iki hipotez şunlardır;

- Metaplazi ile Müller kalıntılarının endometriotik bezlere farklılaşması ile oluşan adenomyotik nodüller
- Peritoneal endometriozisin doğal evrimi sonucu Douglas cebinin sekonder infiltrasyonu

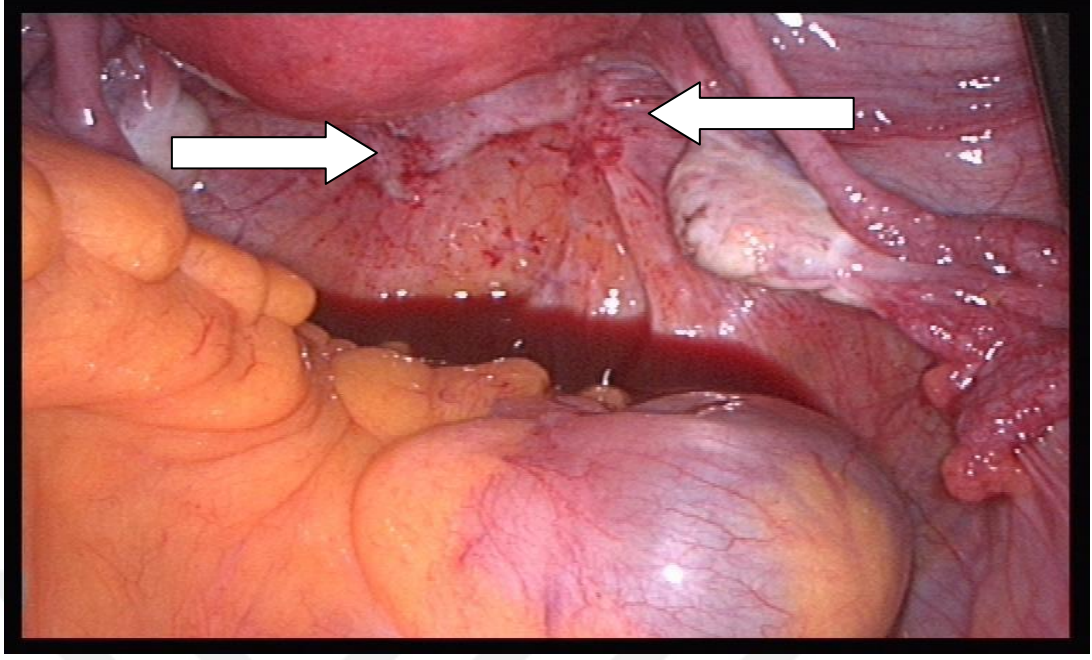
DİE multifokal patoloji ile karakterize bir durumdur (resim 2.3; 2.4). DİE 5 mm ve daha fazla penetrasyon gösteren histopatolojik olarak özgün bir lezyondur [4]. DİE için yapılan anatomik taramalar regürjitasyon ve implantasyon teorisini desteklemektedir. Ancak rektovajinal adenomyotik nodülün patogenezinin rektovajinal septumda lokalize olan mülleryan kalıntılarının metaplazisi ile ilişkili bir antite olduğuna da inanılmaktadır. Mülleryan kalıntılarının metaplastik değişikliklerinin, düz kas proliferasyonundan sorumlu oldukları ve uterus içindeki adenomyozise benzer bir görünüm (bez epiteli ve çok az stromayı çevreleyen düz kas hücre kümeleri) meydana getirdikleri belirtilmektedir. Rektovajinal adenomyotik nodülün ve adenomyozisin her ikisinde de zayıf farklılaşmayı gösteren benzer immünohistokimyasal sonuçların olması ve her iki dokunun da steroidlere zayıf yanıt vermesi, lezyonun cerrahi olarak çıkarıldıktan sonra nüks izlenmemesi bu hipotezi destekleyen bulgulardandır [4]. Rektovajinal derin lezyonların alınmasından sonra ilerlemelerini durdurması bu lezyonların ilerleyici tipte olmadığını, lezyonlarda görülen invazivliğin ektopik endometriotik hücrelerden kaynaklanmadığını,

endometriotik hücreler tarafından uyarılan düz kas çoğalmasına bağlı olduğunu göstermektedir. İntraperitoneal endometriotik lezyonlar tarafından tetiklenen inflamasyon ve sonrasında oluşan adezyonlar Douglasta nodüller oluşur ve bu nodüllerin peritonun dışında olduğu gibi yanlış bir his verirler.

DIE diğer endometriotik lezyonlar ile sıklıkla birlikte bulunur. Olguların ancak % 10'unda DIE tek başına bulunur. Yüzeysel lezyonlar ile % 61, endometriomalar ile %50 ve adezyonlar ile %74 oranında birlikte DIE bulunur [4]. Derin endometriozis nodülleri periton yüzeyinden en az 5 mm derinlikte bulunduğundan laparoskopi sırasında görülemeyebilir. Bu nedenle altın standart olarak kabul edilen cerrahinin bile tanıda sınırlamaları vardır. Ayrıca endometriozis lezyonlarının farklı şekil, renk ve görünümde olmaları da tanıda cerrahın tecrübesini ön plana çıkarmakta ve tanıda kişisel farklılıkları yaratmaktadır. Tanı her zaman histopatolojik olarak konfirme edilmez ama histopatolojinin negatif olması da tanıyı ekarte ettirmez [4].



Resim:2.3- Rektovajinal adenomyotik nodül (gynsurgery.org)

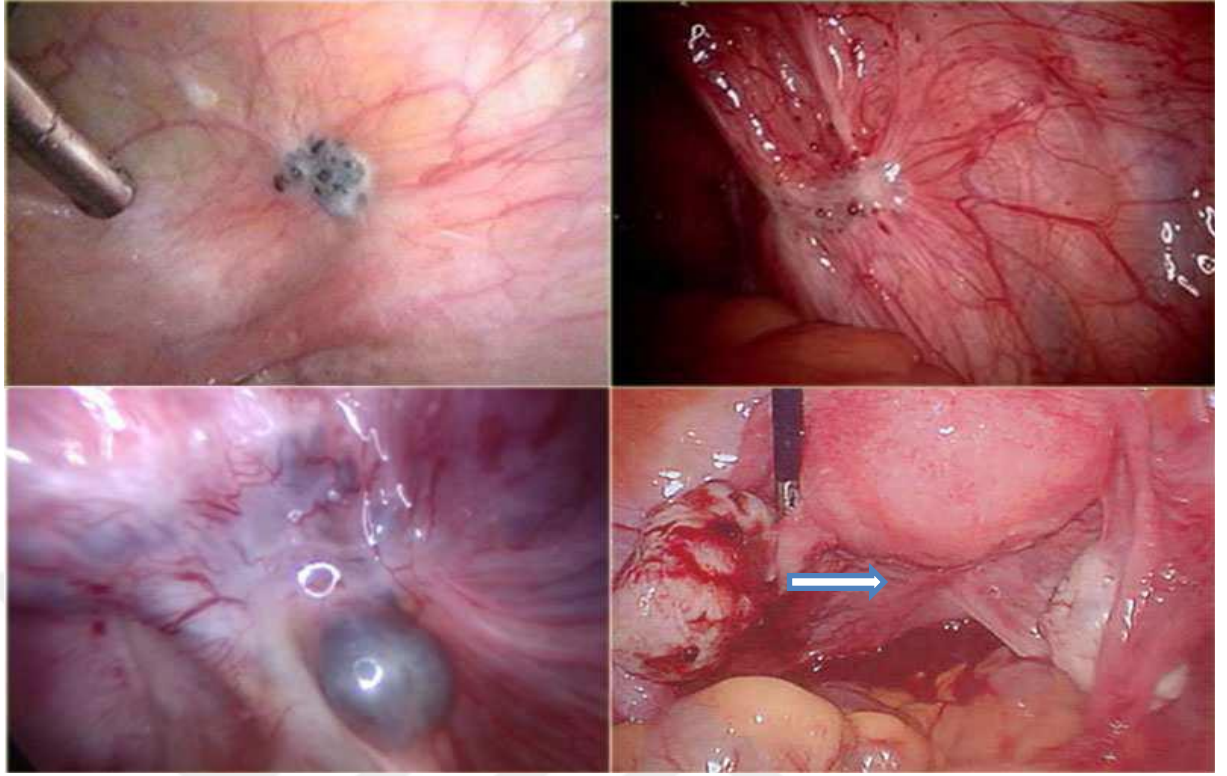


Resim:2.4- Douglasta (kul de sac) endometriotik nodül (<https://www.endometriosisi.it>)

2.7. Patoloji

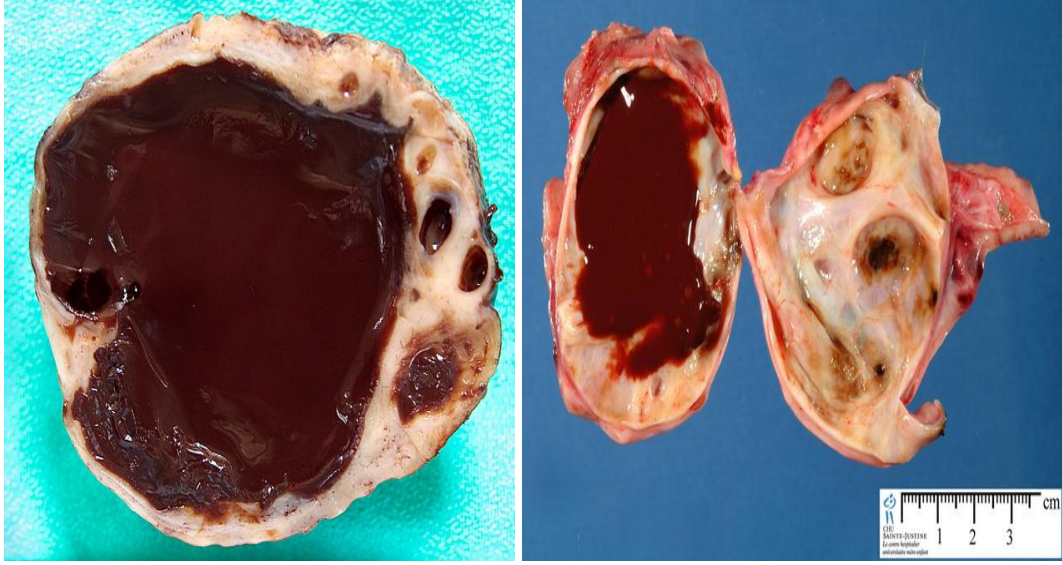
2.7.1.Makroskopik Görünüm:

Endometriotik odakların makroskopik görüntüleri, peritonda tipik olarak ‘‘Barut Yanığı’’ şeklinde ifade edilir. İmplantlar kırmızı kahverengi renge makül veya nodül olarak gözlenir. Boyutları birkaç milimetreden birkaç santimetreye kadar değişebilir (resim:2.5)

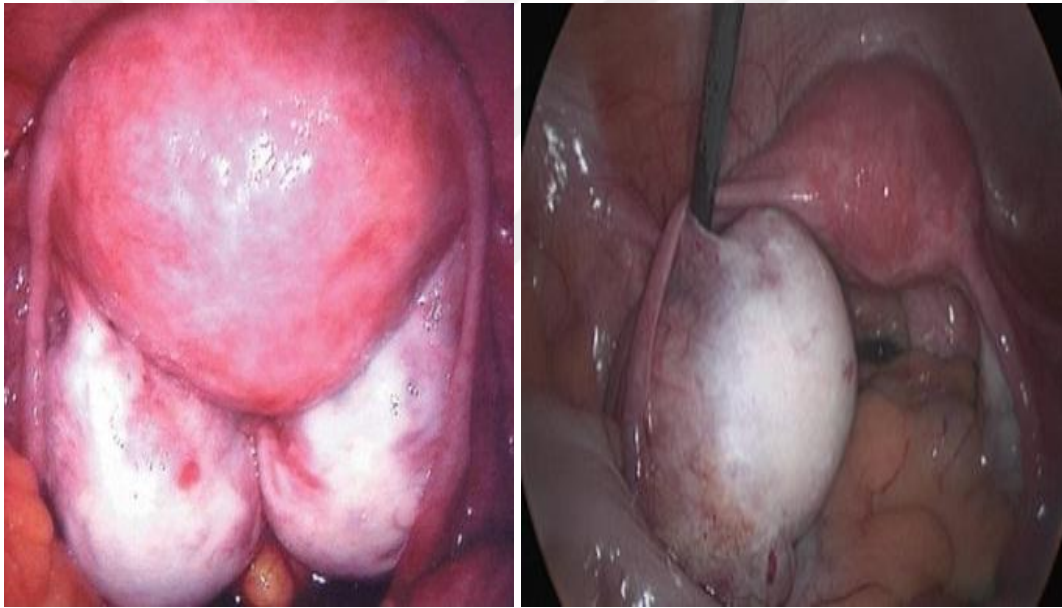


Resim:2.5- Endometriozisin laparoskopik makroskopik görüntüleri, pelvik periton ve kul de sac' ın tutulum alanları (<http://www.radiologyassistant.nl/>)

Over yüzeyindeki endometriotik odaklar zamanla kalın fibrotik bir kapsül halini alıp içerisinde kan, serum ve fibrin birikip kist halini alabilmektedir. Menstrüasyon sırasında kist rengi koyu kırmızı mavimsi hemorajik renge dönüşür, içeriği yoğunlaşır ve çikolataya benzediği için çikolata kisti de denir (resim:2.6, 2.7).



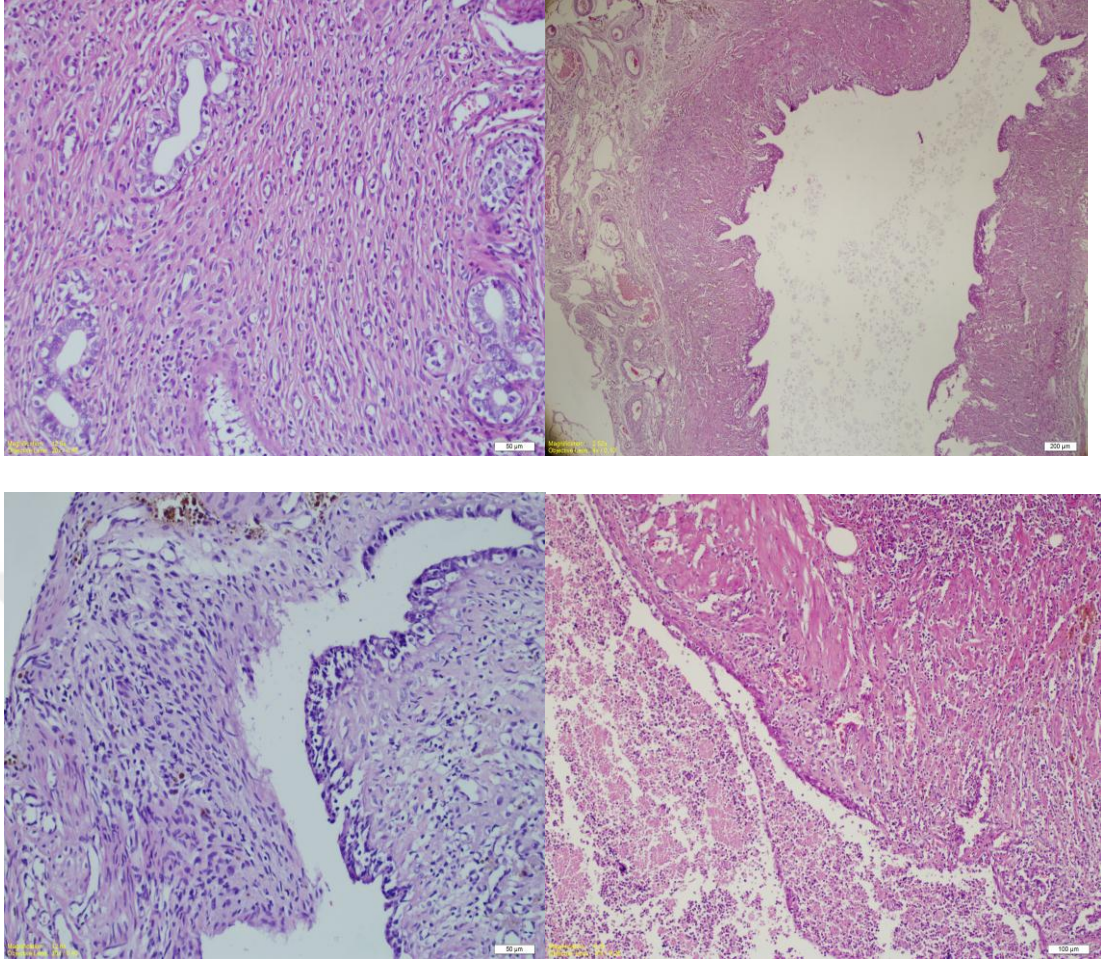
Resim:2.6- Ovaryan endometrioma (<https://www.ovarian-cyst-symptoms.info>)



a
Resim:2.7- a:Kissing over b: Ovaryan endometrioma (<http://gineendoscopia.blogspot.com.tr>)

2.7.2.Mikroskopik Görünüm:

Endometriozisin mikroskopik görünümü de normal endometrium dokusuna benzemektedir. Endometrial bez ve stroma yapıları izlenir (resim :2.8). Ötopik ve ektopik endometrial stroma dokusu mikroskopik olarak birbirine benzemektedir.



Resim:2.8-Endometrioziste lezyonların Işık Mikroskopisindeki Görüntüleri

2.8. Semptomlar:

Endometrioziste en sık görülen semptomlar; dismenore, kronik pelvik ağrı, infertilite ve disparonidir. Ağrı özellikle alt abdomen ve pelvise lokalizedir [1]. Dismenore, disparoniye oranla daha sık görülür ve hastalığın derinliği ile ağrı, doğru orantılıdır. Dismenore başlangıçta mevcutsa, ilerleyici tarzda ve ciddi ise endometriozisi akla getirir, ancak endometriozisi öngörmede sensitive ve spesifitesi düşüktür. Dismenore sıklıkla, menstrüasyon kanamasından önce gerçekleşir ve genelde menstrüasyon boyunca ve bazen sonrasında devam edebilir. Ağrı sıklıkla diffüz, pelviste derin yerleşimli, sıkıcı, sert ve uyluğa yayılabilir tarzda, bazen rektal basınç hissi, bulantı ve epizodik diare ile birliktelik gösterebilir. Endometriozisi olan ve ağrı tarifleyen hastaların yaklaşık yarısında intermenstrüel ağrı da mevcuttur. Endometriomanın rüptürü sonucu oluşan kanamadan dolayı, akut batın da oluşabilir. Endometriozisle ilişkili disparoni, sıklıkla hastalığın başlangıcında mevcuttur. Rektovajinal septumu içeren hastalığı olan kadınlarda disparoni daha sık görülmektedir [4].

Fizik ve pelvik muayene bulguları hastalığın tanısında ve hastanın takibinde çok önemlidir. Fizik muayenede, endometriozisli birçok kadında normalde herhangi bir bulguya rastlanmaz. Pelvik muayenede vajen-vulva ve serviks endometriozisin herhangi bir bulgusu açısından dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Vajen 1/3 üst duvarının posteriorunda (posterior fornikte) izlenen ve DIE için patognomonik sayılan mavimsi lezyonlar sıklıkla saptanmaz. Spekulum muayenesinde vajende kırmızimsı sert ama frajil ve temas sonrası kolaylıkla kanayabilen alanlar izlenebilir. Çoğu olguda ise vajen tamamen normal gözlenir. Minimal endometrioziste de pelvik muayene normal olabilir. Jinekolojik muayene hastanın semptomatik döneminde, ideal olarak, hastalığın tanı ve lokalizasyon tespitinin en kolay yapılabileceği menstruasyon esnasında yapılmalıdır. Bazı hastalarda, derin palpasyonda, tam olarak lokalize edilemeyen abdominal hassasiyet ve uterusun hareketi ile ağrı olabilmektedir. Pelvik muayenede uterus mobilitesini yitirmiş olabilir, uterosakral ligament, rektovajinal septumda veya kul-de-sac'ta nodülerite ve hassasiyet saptanabilir. Uterosakral bağların tutulduğu durumlarda serviks laterale doğru yer değiştirmiştir. Pelvik organların ileri endometriozis olgularında mobilitesi azalmakta veya tamamen fikse olmaktadır. Önemli olan nokta, bahsedilen bu lezyonların palpasyona hassas olmaları ve ağrıya yol açmalarıdır. Normal pelvik muayene bulgularının olması DIE'yi kesinlikle ekarte etmez. Bu durum en şiddetli olarak hemen menstruasyon öncesinde, derin penetrasyonla birlikte, kul-de-sac ve rektovajinal septumun tutulumunu içeren hastalıkta olmaktadır. DIE olgularında ana semptom infertiliteyle bazen eşlik edebilen ağrıdır. Pelvik muayenede adneksiyel dolgunluk ve kitle saptanmışsa endometrioma akla gelir. Hassas, büyümüş adneksiyel kitle ve unilaterale ovaryen büyüme görülebilir. Pelvik muayene ile endometriozisin öngörülme şansı hastalığın şiddeti ve derecesine göre değişmekle birlikte sınırlıdır [4].

Endometriozisle ilişkili ağrının başlıca 3 mekanizması;

1. İnflamatuvar sitokinlerin peritoneal kavitedeki etkileri
2. Endometriotik implantlardan kaynaklanan fokal kanamanın direkt ya da indirekt etkisi
3. Pelvik tabandaki sinirlerin irritasyonu ya da direkt infiltrasyonu ile açıklanmıştır.

Hastalığın yayılımı ve ağrının şiddeti ile evre ve endometriozis lokalizasyonu arasındaki paradoksal ilişki de açıklanmıştır. Ağır endometriozisi olanlarda hafif ağrı olabileceği gibi, minimal veya hafif endometriozisi olanlarda çok şiddetli ağrı olabilir. Derin infiltratif endometriozisi olan kadınlarda, bu ağrının şiddeti infiltrasyon derinliği ve hacmi ile koreledir [64].

Pelvis dışında bulunan endometriozis, tutulan organları (gastrointestinal, üriner vb) yansıtan siklik semptomlarla birliktelik göstermektedir. Bu semptomlar, adet döneminde artabilir. Mesane tutulumunda, sık idrara çıkma ve ani idrara yetişme hissi, mukoza invazyonu varsa, hematüri görülebilir. Böbrek veya üreter tutulumu varsa yan ağrısı ve hematüri olur [65]. Gastrointestinal sistem tutulumun da ise; ishal, rektal kanama, konstipasyon ve diskinezi şeklinde karşımıza çıkar [66].

Ekstrapelvik diğer organları tutan endometriozis vakaları da mevcuttur. Pulmoner endometriozis adet döneminde oluşan hemoptizi, pnömotoraks, hematoraks ve dispne ile seyrederek [67]. Kütanöz endometrioziste ise adet döneminde oluşan hassasiyet, şişlik ve kanama vardır.

Oligomenore, polimenore veya midsiklus kanaması gibi anormal uterin kanamalar endometriozisli hastalarda görülebilmektedir.

İnfertil kadınların %20-40'ında endometriozis mevcuttur [68]. Ancak hafif endometriozisli kadınlarda sorumlu tutulabilecek mekanizma henüz net değildir.

Endometriozisin infertiliteye yol açıp açmadığı halen tartışmalı bir konudur. Amerikan Fertilite Topluluğu; orta veya şiddetli endometriozis olgularında oluşan adezyonlar, tuboovaryan motiliteyi ve ovumun yakalanmasını engelleyerek infertiliteye sebep olduğunu beyan etmişlerdir. Minimal endometrioziste ise fertiliteye etkisi tartışmalıdır. Adezyonlara bağlı belirgin anatomik distorsiyon veya tubal oklüzyon olan olgular haricinde, endometriozisin bunların dışında tam olarak hangi mekanizma ile subfertiliteye neden olduğu halen net olarak bilinmemektedir. Muhtemelen, sitokinler tarafından oluşturulan pelvisteki lokal enflamasyon ve değişmiş immün cevabın bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Fertil kadınların % 80'inde minimal veya hafif, % 20'sinde ise orta veya şiddetli endometriozis olduğu da tespit edilmiştir. Endometrioziste ayrıca ektopik odakların prolaktin hormonu sentezledikleri ve bu durumun ovulasyonu inhibe ederek infertiliteye katkı sağladığı yapılan çalışmada ileri sürülmüştür [69,70].

Orta ve şiddetli Endometrioziste infertiliteye yol açan nedenler;

- Pelvisteki adezyonlar oositlerin salınımını ve bu oositlerin tubal tutulum ve transportunu engeller
- Fimbriyal distorsiyon veya oklüzyon oluşabilir
- Tubanın distal ucu hasar görürse tubal daralma tıkanıklık ve hidrosalpenks oluşabilir.
- Proksimal tubal tıkanıklık, azalmış endometrial reseptivite, embriyogenez ve oosit gelişiminin engellenmesi.

Endometriozisli hastaların peritoneal sıvısında, makrofajlar ve lenfositler artmıştır. Bu artışa bağlı olarak peritoneal sıvıda asit fosfataz, prostaglandin F,

PGE2 ve kompleman gibi bileşenler de artmıştır. Endometriozisteki bu hücrel değişikliklerin ve bunların peritoneal sıvıdaki aktivasyonlarının, infertilite ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir [71]. Yapılan bir çalışmada peritoneal sıvıdaki muhtemelen 100,000 Dalton'dan daha büyük olan bir humoral faktörün, fare embriyosunun gelişimini engellediği gösterilmiştir [72]. Peritoneal makrofajların yüksek bazal aktivasyonu ve periton sıvısındaki VEGF, interlökinler ve TNF-alfa'nın sperm motilitesini azaltıp, sperm fagositozunu artırarak veya fertilizasyonu önleyerek fertilitiyi bozabileceğini düşündürmüştür. Endometrioziste periton sıvısındaki artmış prostoglandin seviyelerinin tubal motiliteyi bozup dolayısı ile oosit tutulum ve transportunu bozacağı, ayrıca luteinize olmuş fakat rüptüre olmamış follikül sendromuna ve korpus luteum defektlerine yol açabileceği düşünülmüştür [71].

Endometriozisli kadınların ötopik endometriumundan implantasyon esnasında yapılan bir çalışmada, anormal gen ekspresyonu olduğu ve bu genlerin implantasyon başarısızlığına, embriyonik bağlanma, yaşama ve embriyo-desidua sinyalizasyonu seviyesinde defektlere yol açtığına neden olduğu gösterilmiştir [73]. Endometriozisi olan hastaların %15-25'inde anovulasyon olup, ovulasyon indüksiyonu ile gebelik oranının arttığı görülmüştür [74]. Endometriozisin değişik evrelerinde hiperprolaktinemi olduğu birkaç çalışmada gösterilmiştir, ancak infertiliteye yol açan bir neden olduğuna dair yeterli kanıt yoktur. Endometriozisli hastalarda implantasyon için gerekli olan hücre adezyon molekülleri (integrinler), matrix metalloproteinazlar, transkripsiyon faktörleri, steroid hormon sentezinde rol alan enzimlerdeki defektler nedeniyle implantasyon olasılığını azalttığı düşünülmüştür. Birtakım genler, implantasyon penceresi sırasında ve siklusun diğer zamanlarında, endometriozisi olan kadınlarla, olmayanlara göre anormal eksprese edildiği görülmüştür [68,75,76].

Pelvik ağrı ve dispareni cinsel ilişki sıklığında azalmaya yol açarak dolaylı olarak infertiliteye neden olmaktadır.

Sonuç olarak endometriozisin infertiliteye sebep olup olmadığı halen tartışmalı bir konudur. Kanıtlar sebep olduğu yönündedir. Endometriozisin hormonal, immunolojik ve üreme sistemi fizyolojisini nasıl etkilediğine dair önemli ölçüde veriler mevcuttur. Bu veriler daha çok yardımcı üreme teknikleri ve oosit donasyon programlarından gelen verilerdir. İlerleyen zamanlarda daha sonra anlatılacak olan, genomik ve proteomik verilerin sonuçlarını kullanarak yapılacak olan araştırmalarda, endometriozisin hangi temeller ile infertiliteye sebep olabildiğinin belirlenebileceği tahmin edilmektedir.

2.9. Tanı Yöntemleri

2.9.1. Görüntüleme Yöntemleri:

Endometriozisin tanısı ektopik endometrial gland ve stromanın histopatolojik olarak gösterilmesi ile konulur. Tanıda altın standart laparoskopidir. Günümüzde bu yaklaşımın çok katı olduğunu savunanlar da vardır. Endometriozisin patogenezindeki gelişmelere rağmen, bu hastalığın tanısı için laparoskopiye alternatif olabilecek güvenilir noninvazif bir yöntem ne yazık ki henüz bulunamamıştır.

Tanı için invaziv bir girişim olan laparoskopi gerekmesi nedeniyle tanıda zamansal bir gecikme tüm dünyada yaşanmaktadır. Ballard'ın yaptığı bir çalışmada birinci basamaktan, ikinci basamağa sevk edilmedeki gecikmenin 1 ay ile 22 yıl arasından olabileceğini göstermiştir [77]. Endometriozisli kadınlarda semptomların başlangıcından, tanıya kadarki süre yaklaşık olarak 7-12 yıllık bir gecikme yaşandığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir [4]. Semptomların atipik olması, değişik tanı kriterleri ve kesin tanı için laparoskopi gerekmesi geç tanı konmasının en önemli nedenleridir. Hasta ile hekim arasındaki iletişim sorunları da (hastayı tam olarak dinlememe-zaman ayırmaması, anamnezin iyice alınmaması, ayırıcı tanıda endometriozisin akla gelmemesi...) bu gecikmeye katkı sağlamaktadır.

Altın standart laparoskopi işlemi hem maliyet açısından, hem de komplikasyonları açısından (bağırsak, mesane hasarı ve büyük damar yaralanmaları) cerrahi riskleri de içermektedir.

Ultrasonun endometriozis tanısında kabul görmüş tek kullanım yeri, endometriomalardır. Endometrioma veya 'çikolata kisti', unilateral veya bilateral olabilir. Bilateral endometriomalar "öpüşen overler-kissing ovaries" şeklinde, uterusun arkasında birlikte sıkışmış olabilirler. Bu durumda, overlerin mobilitesinin azaldığı da tespit edilebilir. Ovarian endometriomaların tanısı için ultrason yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Endometrioma eski kan ile doludur, ve ultrasonda düşük düzey ekolarda tipik olarak buzlu cam görüntüsü verir. Endometriomalar ultrasonografide, ekojenik kapsülle çevrili, diffüz düşük internal ekoda kistik yapılar gibi karakteristik özellikler olduğu takdirde, %90 ve üzerinde sensitivite ve % 100'e yakın bir spesifite ile tanınırlar [78]. Hemorajik korpus luteum kisti ile sık karışır. Ayırımında hemorajik kistin ince duvara sahipken, endometrioma duvarı genellikle kalın ve düzensiz olarak izlenir (resim:2.9).

Peritoneal endometriozisin tanısında ise ultrason göreceli olarak kötüdür. Endometriomanın tespiti ile peritoneal endometriozisin varlığı zayıf da olsa ilişkilidir.

Uterosakral ligamentlerde hipoekoik nodularitenin tespitinde transvaginal ultrason ile birlikte, derin infiltran rektovaginal endometriozis tespitinde vajene salın verilerle transrektal ultrason kombine kullanılması denenmiştir [79]. Ancak bu tip görüntüleme yöntemleri önemli ölçüde deneyim gerektiren, subjektif öğeler içeren ve teknik olarak zor olması nedeniyle çoğu merkezde kullanılmayan yöntemlerdir. Ultrason endometriomaların ve büyük derin infiltran nodüllerin tespiti dışında, endometriozis tanısında yetersiz bir tanı aracıdır.

DİE lezyonlarının belirlenmesi için pelvik muayene bulgularının sınırlı olması nedeniyle ileri görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç vardır. Bağırsak infiltrasyonun tespiti için rektal endoskopik ultrasonografi çok yararlı bir yöntemdir [80,81]. Günümüzde şüpheli üreteral lezyonlar için intravenözpiyelografinin (IVP) yeri kalmamıştır [82]. Preoperatif radyolojik değerlendirme konusundaki en son gelişmeler transvaginal ultrasonografinin (TVUS) sunduğu olanaklar konusunda yoğunlaşmaktadır. Transvaginal ultrasonografi, hem pelvik endometriozisin tanısında hem de barsak tutulumunun tespit edilmesinde çok önemli bir role sahip olmuştur [83,84]. Bu sonuçlar çerçevesinde DİE şüphelenilen hastalarda ilk basamak radyolojik inceleme TVUS olmalıdır [85].

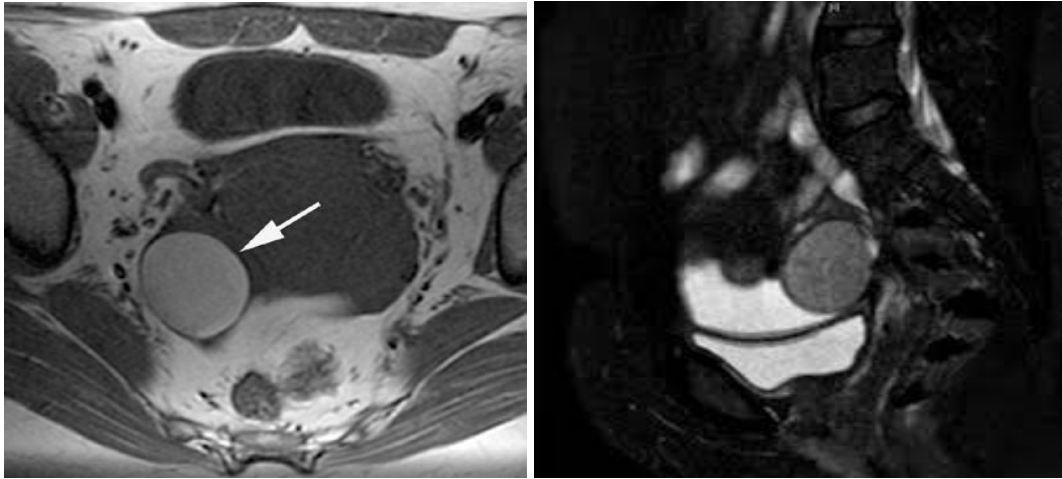


Resim:2.9-Endometrioma Ultrason Görüntüsü (Kissing Overs) (<https://www.mertgol.com>)

Bilgisayarlı tomografi (BT), batin duvarı cerrahi skar endometrioması ve pulmoner endometriomaları göstermede yararlı bir yöntemdir. Ovariyan endometriomaların tanısında ise, pelvisteki yumuşak dokudaki farklılıkları ayırmada zayıf olduğundan etkinliği düşüktür [86]. Peritoneal yüzeydeki lezyonların küçük olmasından dolayı, yüzeysel peritoneal endometrioziste pek kullanımı yoktur. Derin

infiltran endometriozis ve bağırsak endometriozis durumunda BT incelemenin kullanımı bir miktar ilgi uyandırmıştır [87]. Ancak günümüzde endometriozisin tanısında bilgisayarlı tomografinin yeri pek yoktur.

Manyetik rezonans görüntülemenin (MRI) endometriotik lezyonların yerleşim yeri ve derinliğini belirlemede kullanımı giderek artmaktadır. Ön veya arka pelvik kompartman için Manyetik rezonans görüntüleme çok büyük avantaj sağlar [88]. Manyetik rezonans DIE multifokal özellikte olduğundan önem arz etmektedir. Bağırsak tutulumu ve derin infiltran endometrioziste üreterlerin tutulumu hakkında bilgi verebilir. Üro-MRI lateral-posterior DIE de üreteral infiltrasyon olabileceğinden yararlı olmaktadır [89]. Siklusun erken döneminde yapılırsa kan, T1’de hiperintens görüneceğinden, pelvisin MRI incelemesi en iyi olarak siklusun 8. gününden sonra çekilmelidir [90]. Endometriotik lezyonlar T1 ağırlıklı serilerde hiperintens, T2 ağırlıklı serilerde hipointens olarak izlenir (resim: 2.10). MRI ile endometriomaların tanısı için, sırasıyla %90 ve %98’e kadar yüksek sensitivitelere ve spesifisitelere bildirilmiştir. MRI’nın derin endometriozis saptamadaki değeri, yüzeysel endometriozis implantlarına göre daha iyi olduğu gösterilmiştir [90]. MRI kullanımının rektovaginal endometriozis nodüllerinin ve uterosakral ligamentlerin derin infiltran endometriozisinin belirlenmesine yardımcı olabileceğini gösteren pek çok yayın bulunmaktadır. Ultrasonun bu bölgelerdeki endometriozisi belirlemedeki yetersizliği, laparoskopiyle bile subperitoneal lezyonların belirlenmesindeki göreceli zorluk nedeniyle, derin infiltran lezyonları düşündüren semptomları olan endometriozisli hastalarda, MRI kullanımına giderek artan bir ilgi vardır. MRI için en büyük problem, yüksek maliyet ve ulaşılabilirliktir.



Resim:2.10-Endometrioma MR Görüntüsü (<https://www.Femedicine.medscape.com>)

Endometriotik lezyonların tespitinde, immünosintigrafinin ve pozitron emisyon tomografinin (PET) kullanımına dair bazı yayınlar vardır. Bugün için bu iki yöntemin endometriozis tanısında pratikte de kullanımı pek yoktur [91].

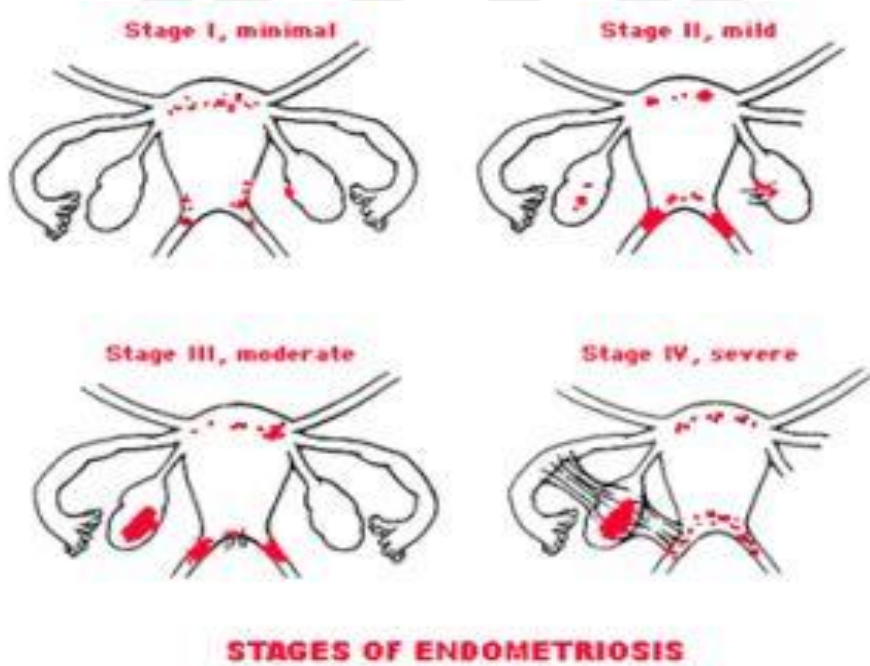
Endometriozis tanısı için altın standart metod, tanısal laparoskopidir. Günümüzde hiçbir test, bunun tanısal doğruluğuna yaklaşmamaktadır. Kesin tanı laparoskopi ya da laparotomi ile eksize edilen lezyonların, histopatolojik olarak incelenmesi ile konur. Ektopik endometrium epitel ve stromasının hemosiderin yüklü makrofajlarla birlikte histopatolojik olarak görülmesi, endometriozis tanısı için patognomoniktir. Laparoskopi yapılmadan, muhtemel tüm intraperitoneal bölgelerdeki endometriozisin dışlanması mümkün değildir. Endometriozis lezyonunun patolojisi, yaşam döngülerindeki evreye bağlı olarak çok fazla değişiklik göstermektedir. Klasik lezyon, mavi-siyah ya da kül yanığı şeklinde izlenir. Erken lezyonlar, enflamasyon içerdiğinden, erken aktif endometrioziste kırmızı renktedir. Matür siyah lezyonlar, siklik kanamalardan dolayı, kan pigmentlerinin zamanla yoğunlaşmasıyla oluşan klasik “çikolata kistleri”dir. Kistik lezyonların içeriğindeki su zamanla absorbe olup geri kalan kan yoğunlaştıkça, yoğun ve katran benzeri bir hal alır. Endometriotik lezyonların öne sürülen yaşam döngüsünün son evresi ise, içeriğindeki bol kollojen ve skar dokusundan dolayı oluşan beyaz lezyondur. Histopatolojik olarak beyaz lezyonlarda, bağ dokusu bol miktarda bulunurken, nadir endometrial gland içermektedirler. Bu değişken görünümle laparoskopik gözlemlerle tanıda hata olasılığını artırır [92]. Nodüller peritondan 5 mm derinlikte bulunur. Laparoskopi esnasında görülmeyebilir, tanı atlanabilir. Ayrıca bu lezyonların farklı renk ve şekilde olmaları tanıda güçlüklereden neden olan faktörlerdir. Burada cerrahın tecrübesi ön plana çıkmaktadır. Yeterli deneyim ve büyütme ile 50 µm çaptakilere kadar küçük lezyonlar laparoskopide görülebilir. Laparoskopik olarak yeterli büyütme yapılmasına rağmen görünür olmayan mikroskopik endometriozisin gerçek varlığı sorgulanmıştır. Yazarlar, görünür olsun veya olmasın, bu kadar küçük lezyonların bir hastalık mı yoksa sadece normalin varyantı mı olduğunu sorgulamışlardır [93,94]. Minimal endometriozisin ve çok daha az olan görünür olmayan mikroskopik endometriozisin hasta semptomlarından sorumlu olduğu konusu bu nedenle tartışmalıdır.

Tanı her zaman histopatolojik olarak doğrulanamayabilir. Histopatolojinin negatif olması tanıyı ekarte etmez [1]. Lezyonların ancak %50-70'i tipik histopatolojik özellikleri gösterir [95]. Günümüzde kılavuzlar, endometriozis tanısı için histolojik değerlendirme gerekmediğini belirtse de, bazı araştırmacılar histolojik doğrulama olmadan sadece laparoskopik bulgulara dayanarak tanı koymak, fazladan tanıya neden olacağını ileri sürmektedir.

Laparoskopi tanı için kullanılırken aynı anda tedavi avantajı da sunar. Tek tek implantlar eksize veya ablate edilebilir, adezyonlar açılabilir, endometriomalar çıkarılabilir. Laparoskopide klasik endometriotik lezyonları olan kadınlara histopatolojik tanı olmasa bile endometriozis tedavisi verilebilir.

Laparoskopi hasta için risksiz bir işlem değildir. Endometriozisi olan ve cerrahi tedaviye rağmen yüksek rekürrens oranı nedeniyle hayatları boyunca birkaç laparoskopiye ihtiyaç duyan hastalar için riskler daha da artmıştır. Semptomları olan hastaları taramak ve hangi kadınların laparoskopiye ihtiyacı olduğunu belirlemek için girişimsel olmayan teste ihtiyaç vardır. Böyle testler için günümüzde ümit vaat eden araştırmalar devam etmektedir.

Amerikan Fertilite Derneği'nin (AFS) revize ettiği skorlama sistemi, endometriozisin bulunduğu yeri ve şiddetini standart bir şekilde tanımlamak için geliştirilmiştir. Endometriozisin yaygınlığı hakkında farklı klinisyenlerin birbirleriyle iletişim kurmaları için standartize edilmiştir. Bu skorlama sistemi değişik çalışma ve tedavileri karşılaştırmak için gereklidir. Periton ve overlerdeki endometriotik lezyonların büyüklüğü, yerleşim yeri ve derinliğine göre, posterior kul-de-sac endometriozisinde ise parsiyel veya tam obliterasyona ve overler ve tubalardaki adezyonların ince veya dens olmasına ve kapladığı tuba veya over oranına göre hastalık evrelere ayrılmıştır (şekil:2.1; 2.2).



Şekil:2.1-Endometriozis sınıflaması

PERİTON	ENDOMETRİOZİS		< 1 cm	1-3 cm	> 3 cm
		Yüzeysel		1	2
	Derin		2	4	6
OVER	Sağ	Yüzeysel	1	2	4
		Derin	4	16	20
	Sol	Yüzeysel	1	2	4
		Derin	4	16	20
POSTERİÖR CULDESAC OBLİTERASYONU			Parsiyel	Komplet	
			4	40	
OVER	ADEZYON		< 1/3'ü kaplı	1/3-2/3'ü kaplı	> 2/3'ü kaplı
	Sağ	İnce	1	2	4
		Dens	4	8	16
	Sol	İnce	1	2	4
		Dens	4	8	16
	Sağ	İnce	1	2	4
		Dens	4	8	16
	Sol	İnce	1	2	4
Dens		4	8	16	

- Evre I (minimal) – skor 1-5
Evre II (hafif) – skor 6-15
Evre III (orta) – skor 16-40
Evre IV (Şiddetli) – skor >40

Şekil:2.2- Revize edilmiş AFS (Amerikan Üreme Tıbbı Cemiyeti) Skorlaması ve bu skorlamaya göre endometriozis evrelemesi (1996)

Revize edilmiş AFS skorlaması en sık ve yaygın kullanılan sınıflama sistemidir ancak bazı handikapları vardır. Revize AFS evresi ile ağrı arasında tam bir korelasyon yoktur. Bu skorlama sistemi DIE ve organ tutulumunu göstermemekte, prognozu öngöremeyip tedaviyi yönlendirememektedir. Hastalığın şiddetinin cerrahi tedavi başarısını öngöreceği varsayımıyla alternatif sınıflama sistemleri gündeme getirilmiş ancak revizyonlar ve yeni sistem arayışları halen devam etmektedir.

ENZIAN sınıflaması DIE ve retroperitoneal yapılar için rASRM evreleme sistemine destek amaçlı gündeme getirilmiştir. Ancak ağrı ve fertilité için yetersiz ve komplikedir. Bu nedenle yaygın kullanımı yoktur. EFI (Endometriosis Fertility Index) ise fertilité amaçlı cerrahi öncesi kullanılan bir sınıflama sistemidir. AAGL (Advancing Minimally Invasive Gynecology Worldwide) sınıflaması projesi ise 2007 yılında AAGL endometriosis cerrahi ilgi grubu tarafından başlatıldı. 30 otoritenin verileri analiz edilerek skorlandırıldı. Bu verilere göre AAGL'nin yeni bir sistem önermesi bekleniyor.

Yüzeysel periton lezyonları rASRM ile, DIE ve retroperitoneal lezyonları ENZIAN ile, fertilité için ise EFI sınıflaması ile değerlendirilmelidir. Şu anda elimizdeki evreleme sistemleri hastalığı hassas ve güvenilir şekilde

yansıtmamaktadır. Yeni ve gelecekte olası sistemler (EFI & AAGL) ümit vadetmektedir.

İyi bir evreleme sistemi; tanı spesifisitesi sağlaması, karşılaştırmaları standardize etmesi, araştırmaları hızlandırıp kolaylaştırması, tedavi planını yönlendirmesi ve monitorizasyon imkanı sağlaması bakımından gereklidir.

2.9.2. Serum Belirteçleri

Endometriozisin tanısında serum taraması üzerine birçok çalışma mevcuttur. Ancak tüm bu çalışmalarda ne yazık ki yeterli sensitivite ve spesifiteye sahip bir serum belirteci bulunamamıştır. Çalışılan belirteçler; VEGF, GM-CSF, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-15, monokemotaktik protein-1, interferon gama, tümör nekrozis faktör (TNF) gibi sitokinler [96], CA125, CA15-3, CA19-9, CA-72 gibi özellikle onkolojide kullanıma girmiş serum belirteçleri [97], hormon reseptörleri, ötopik endometriumda aromataz P450 aktivitesi, genetik indikatörler, oksidatif stress indikatörleri ve bunların otoantikorlarıdır [98,99].

CA-125 yüksek moleküler ağırlıklı bir glikoproteindir. Over kanserinde, hücre dizisine karşı oluşturulan monoklonal antikorlar kullanılarak elde edilmiştir. Overin epitelyal kanserlerindeki belirteç olarak bilinir. Ancak çöломik epitelden köken alan bir çok dokudan da eksprese edilebilir. Mülleryan kökenli doku dışında; periton, perikard ve plevral membranlardan da salınmaktadır. Kadın pelvisindeki yaygın dağılımına bağlı olarak jinekolojik birçok benign ve malign durumlarda, yüksek serum düzeylerine çıkabilir. Endometriozis, uterin fibroidler, adenomyozis ve pelvik enflamatuvar hastalık gibi durumlarda da yüksek saptanabilir. Bir çok çalışmada endometriozisi olan kadınların serum, menstrüel kan ve periton sıvılarında CA 125 seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir [100,101]. Endometriozis için literatürde bildirilen en yüksek CA-125 düzeyi, over kanserine benzeyen batında asiti olan ve CA125 >10000 IU/MI olan rüptüre endometrioma vakasında bildirilmiştir [102].

Endeometiozis rekürrensini takibinde CA-125'in kullanımı sınırlıdır [103]. Günümüzde endometriozis tanısı ve takibi için mevcut serum belirteçlerinin ve CA-125 in kullanımı şimdilik sınırlı gibi görünmektedir.

2.9.3.Yeni Tamsal Testler

Retrograd olarak dökülen endometriumun implante olma ve immun sistem tarafından temizlenmeye daha dirençli olduğu bilinmektedir. Endometrioziste bu moleküler ve hücrel farklılıktan dolayı; anjiogenez, immun fonksiyon

değişiklikleri, çeşitli sitokinler, hücre popülasyonlarının proliferatif potansiyeli ve enflamatuvar faktörlerin hastalığın gelişimde rol oynadığı düşünülmektedir.

Genomikler, gen ekspresyon yöntemleri kullanarak, endometrioziste rol oynayabilecek çok sayıdaki genin gen ekspresyon şekillerini araştırmaktadırlar [104,105]. Belki gelecekte, küçük bir endometrial örnekleme için moleküler analizi ile peritoneal kavitedeki endometriozisin tanısı özel moleküler testler ile sağlanacaktır [106].

Endometriozisli hastaların uterin yıkamalarında, serumlarında veya ötopik endometrial biyopsilerinde protein profillerini incelemek için proteomiklerin kullanılması ile ilgili çalışmalar da giderek artmaktadır [107]. Eğer bu çalışmalar endometriozisi olan ve olmayan kadınlar arasında protein ekspresyon şekilleri bakımından güçlü ve tekrarlanabilir bir fark bulabilirse, endometriozis tanısı için non invaziv bir test mümkün olacaktır [106,107].

Sonuç olarak, endometriozis tanısını koymada bugün için güvenilir tek tanısal test invaziv, maliyetli ve cerrahi bir yöntem olan laparoskopidir. Bu kısmen de olsa endometriozis tanısının konulmasında uzun gecikmelerin olmasına neden olmaktadır.

2.10. Tedavi

Endometrioziste uygulanan birçok tedavi seçeneği mevcuttur. Ancak hangi tedavinin hangi hasta için uygun olduğuna karar verebilmek için hastanın yaşı, semptomlarının şiddeti ve süresi, fertilitate arzusu, tedavilerin yan etkileri, menopozal durum gibi birçok faktörün göz önüne alınması gerekmektedir. Endometriozis tedavisinde hedef, semptomlara yönelik ağrının giderilmesi, fertilitenin sağlanması, korunması, endometriotik odakların tekrarlama ve ilerlemesinin geciktirilmesi- önlenmesi ve normal anatomisinin restorasyonudur.

Bu konuda karar verirken ilk olarak sorgulanması gereken tedavinin gerekli olup olmadığıdır. Tedaviye karar verdikten sonra da hastanın primer şikayetine yönelik tedavi planı çıkarılmalıdır.

2.10.1. Beklentisel Tedavi

Beklentisel tedavi, minimal hastalığı olanlarda ve perimenopozal endometriozis hastalarında en uygun yöntemdir. Cerrahi esnasında tesadüfen görülen, semptomu olmayan hastalar tedavisiz izlenebilir veya hastalığın

ilerlemesini engellemek için oral kontraseptifler verilebilir. Perimenopozal hastalarda ise, özellikle östrojenin yapımının azalmasına bağlı olarak endometriotik implantlar gerileyebildiğinden, bu hastalarda ileri evre endometriozis olsa bile, beklentisel tedavi yaklaşımı önerilebilir [108].

2.10.2.Klasik Medikal Tedaviler

Medikal tedavinin infertiliteyi düzeltme etkisi tartışılabilen bir konu iken, semptomlara yönelik medikal tedavi kısmen de olsa etkilidir. Endometriozisin medikal tedavisi pek çok gözleme dayanılarak yapılmıştır. Endometriozis için olmazsa olmaz iki şart; östrojen ve angiogenezistir. Bu sonuçlardan yola çıkarak; üreme çağındaki kadınlarda normal menstruel siklusun değiştirilmesi, hormonal tedavinin potansiyel yararlılığı olmakta ve endometriozis tedavisinin temelini oluşturmaktadır.

Endometriotik implantlar, biyokimyasal ve histolojik farklılıklarından dolayı hormon tedavisine normal uyarılmış endometrium gibi yanıt vermezler. Medikal tedavide uygulanan preparatlar buna rağmen endometrial büyümeyi baskılayan, yalancı gebelik veya yalancı menopoza durumu sağlayarak geçici amenore durumu sağlayan ajanlardır. Ancak hasta medikal tedavi döneminde bu ajanlardan fayda görse bile tedavi bitiminde semptomlarda nüks olma olasılığı yüksektir. Çalışmalarda uygulanan medikal tedavilerin birbirine üstünlüğü kanıtlanamamıştır. Medikal tedavi ile %80-90 hastada semptomlarda bir miktar iyileşme sağlanmıştır [109,110,111]. İlaç yan etkileri ve hastanın toleransı göz önüne alınarak tedavi kişiselleştirilmelidir.

Son yıllarda ektopik endometriumun patogenezinin, büyümesinin ve devamlılığının özellikle moleküler düzeyde daha iyi anlaşılması hastalığın tedavisinde yeni ilaçların kullanımı için araştırmaların yoğunlaşmasına neden olmuştur. Üzerinde çalışmaların devam ettiği ajanlar: anjiyogenezis inhibitörleri, GnRH antagonistleri, östrojen reseptör beta agonistleri, selektif progesteron veya östrojen modulatorleri, antigestagenler, immunmodulatorler, aromataz inhibitörleri, COX-2 ve TNF- α inhibitörleri, matriks metalloproteinaz inhibitörleri, ve pentoksifilindir [112].

2.10.2.1. Oral Kontraseptif Haplar (OKS)

Endometriozisteki etki mekanizmasına yönelik veriler yeterli olmamasına rağmen, Oral kontraseptif ajanlar (OKS) siklik veya sürekli olarak endometrial dokuda önce desidualizasyon ve sonrasında aylarca devam eden atrofi oluşturmak amacıyla kullanılmaktadır. Hafif ağrı yakınması olan hastalarda bu tedavi ile daha az ağrılı menstruasyonlar elde edilebilir. Yapılan bir çalışmada, siklik tedavi ile dismenore şikayetinde düzelme olmayan hastalarda ara verilmeden sürekli kullanılan

OKS tedavisinin daha etkili olduğu gösterilmiştir [113]. Yüksek doz oral kontraseptifler endometriotik odakların baskılanması için yalancı gebelik durumu oluşturmak üzere kullanılan ilk yöntemlerden birisidir. Yan etkilerinden dolayı, daha sonraki yıllarda düşük doz oral kontraseptiflerin sürekli uygulanımı ile daha az yan etki oluştuğu ve benzer etkinin yaratılabildiği görülmüştür.

Endometriumdaki apoptozis, steroid hormonlar tarafından birkaç düzenleyici gen kontrolünde düzenlenir. OKS'ler hücre ölümünü hızlandırmaktadır ve bu etkiye ek olarak hasta bireylerde OKS maruziyeti sonrası endometrial hücre proliferasyonu belirgin olarak azalmaktadır [114].

OKS'lerin yan etkileri; OKS'ye bağlı endometriozis semptomlarında artma ve hızlanma, abdominal ödem, göğüs ağrısı ve hassasiyet, artmış iştah, depresyon, kilo alımı, ödem, tromboemboli, bulantı ve kırıma kanamaları olabilir.

2.10.2.2.Non Steroid Antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ)

Endometrioziste pelvik ağrı için medikal tedavide ilk basamak ilaçlar grubundandır. Hafif pelvik ağrısı olan kadınlarda non-steroid anti inflamatuar ilaçlar tedavi seçeneği olarak düşünülebilir. Bu ilaçlar (NSAİİ), siklooksijenaz (COX) enzim inhibisyonuyla prostaglandin sentezini engelleyerek, endometriozisteki ağrı tedavisinde kullanılan analjeziklerdir. Bu ilaçlar endometrial implantlarda ve periton sıvısında prostaglandin salınımını azaltmaktadır. Ağrının giderilmesinde yetersiz olması ve gastrointestinal yan etkileri kullanımını sınırlandırmaktadır.

PGE2'nin (COX yolunun ana prostaglandin ürünü) post-transkripsiyonel etkiler göstererek COX-2 transkripsiyon aşamasını stabilize ettiği ve böylece inflamatuar bir ortamda sürekli COX-2 enzim aktivitesinin devamını sağladığı gösterilmiştir. Aslında COX-2'nin hücre proliferasyonu, hücre rejenerasyonu ve anjiogenezin arttırılmasında rolü olduğu düşünülmektedir. COX-2, endometriyumun proliferatif evresinde uyarılmaktadır. Primer olarak endometriyumda prostaglandin üretimine, COX-1'den çok COX-2 izoenzimi katkıda bulunmaktadır [115].

İnsan endometriyumunda luteal fazda ve menstruasyon sırasında COX-2'ye bağlı olarak PGF2 konsantrasyonu artmaktadır. İmmunohistokimyasal teknikler kullanılarak COX-2 enziminin yalnızca ötopik alanda değil, lokal endometriozis lezyonlarında da bulunduğu gösterilmiştir. COX-2 inhibitörlerinin endometrial implantlarda anjiogenezisi bloke edici etkisi olduğu hipotezi, özellikle nükslerin önlenmesinde ve endometriozis oluşumunu engellenmesinde umut vaad etmektedir [115].

2.10.2.3.Progesterinler

Endometrioziste medikal tedaviler ile hormonlar kullanılarak hastalık yok edilememektedir. Ovulasyonun sağlanması ile östrojenin fizyolojik seviyelerde tutulması, hem ötopik hem de ektopik endometriumun metabolik aktivitesinin normal seviyelerde kalmasını sağlamaktadır [114].

Tablo :2.1- Farklı progesterinler ve kullanım yolları

Endometriozisin medikal tedavisinde farklı progesterinlerin kullanımı
Oral yol
Noretisteron asetat(NETA)
Siproteron asetat
Dienogest
İntramusküler yol
Medroksiprogesteron asetat
İntrauterin yol
Levonorgestrel salgılayan IUD

Progesterinler, östrojenlerin endometrium üzerindeki etkilerini antagonize eder ve başlangıçta desidualizasyona ve sonuçta endometriumda atrofik duruma yol açarlar. Yüksek dozlarda progesterinler, ovulatuvar fonksiyonları inhibe ederek amenoreye sebep olurlar [108, 116]. Progesterinler, endometriozis tedavisinde çeşitli şekillerde uygulanabilirler (tablo:2.1). Bunlar oral progesterinler, intramusküler depomedroksiprogesteron asetat (DMPA), levonogestrel salgılayan rahim içi araç (RİA) ve yeni selektif progesteron reseptör modülatörleri (SPRM)'dir. MPA pratikte günlük 20 mg'dan 100 mg'a kadar olan dozlarda kullanılabilir ya da her üç ayda bir 150 mg depo şeklinde intramusküler yapılabilir. MPA gebelik planlayan kadınlarda kullanılmamalıdır. Noretindron asetat (NETA), endometriozis tedavisinde kullanılan sentetik bir 19-nortestesteron progesterinidir. Günlük oral yoldan 2-10 mg noretindron asetat da (NETA) endometriozis üzerine etkilidir.

Endometriozis tedavisinde levonogestrel salgılayan rahim içi araç (RİA) kullanılması nispeten yeni bir tedavi yoludur. Levonorgestrel salgılayan rahim içi araç sistemi (LNG-RİA) geleneksel olarak kontrasepsiyon ve disfonksiyonel uterin kanamalar için kullanılmaktadır. Endometriumda yarattığı atrofi ile peritoneal kaviteye daha az endometriotik hücre reflüsüne sebep olarak etki eder. Gözlemsel bir çalışmada LNG-RİA kullanan endometriozis hastalarında yakınmaların düzeldiği, etkinliğinin 30 aya kadar sürdüğü tespit edilmiştir. Tolere edilemeyen kanama, inatçı ağrı ve kilo alımı nedeniyle tedaviye 3 yıllık devam oranı yalnızca %56'dır [117]. Levonorgestrel içeren RİA'lar özellikle rektovajinal endometriozisi olan hastalarda yarar sağlamaktadır [118].

Dienogest bir 19-nortestosteron derivesidir. Yüksek oral biyoyararlanıma sahiptir ve dokularda birikmez. Endometriyum üzerinde güçlü süpresif etkiye sahiptir. Nortestosteron derivesi olmasına rağmen antiandrojenik etkilidir. Östrojenin lipid metabolizması üzerindeki olumlu etkilerini baskılamaz. Gonadotropin sekresyonunu nispeten orta düzeyde inhibe eder. Endometriozisli hastalarda etkinliğinin ve tolerabilitesinin iyi olmasından dolayı, endometriozisli hastalarda önerilmektedir. Gebe kalmayı hedeflemeyen endometriozisli kadınların uzun dönemde kullanması uygundur. Yan etkiler olarak en çok düzensiz kanama ve lekelenmeler, depresyon, sıvı retansiyonu, kilo artışı, meme hassasiyeti, başağrısı, yorgunluk, libido kaybı şeklinde sıralanabilir.

Kombine oral kontraseptiflerin kontraendike olduğu durumlarda kullanılabilmesi, etkili ve ucuz olması progestinlerin en önemli avantajlarıdır[116, 119, 120].

2.10.2.4. Danazol

Danazol, 17- α -etinil testosteron türevi bir androjendir. Danazol, Amerika Birleşik Devletleri'nde endometriozis tedavisinde kullanılmak üzere onaylanan ilk ilaçtır. Midsiklus lüteinizan hormon (LH) zirvesini baskılayarak ve kronik bir anovulatuvar durum oluşturarak etki eder [121]. Danazol, seks-hormon bağlayıcı globulini (SHBG) azaltarak, serbest serum testosteron seviyesini yükseltir. Ayrıca doğrudan androjen ve progesteron reseptörlerine de bağlanarak sonuçta hipoöstrojenemik, hiperandrojenemik bir ortam oluşturur [122]. Bu durum endometriotik implantlarda atrofi oluşturarak endometriozisle ilişkili özellikle ağrı semptomlarının oluşmasını engeller. Akne, sıcak basmaları, kilo alımı, ödem, kas krampları, hirsutizm, cilt ve saçta sebum artışı, kötü serum lipid profili, ses kalınlaşması, karaciğer enzimlerinde artış ve duyu durum değişikliği beklenen yan etkileridir [122].

2.10.2.5. GnRH Agonistleri

Doğal GnRH 10 aminoasitten oluşan bir peptid hormondur. Yarı ömrü çok kısadır. Aminoasit sırasındaki 5-6, 6-7 ve 9-10 aminoasit bağları peptidazlarla çok kolay kırılır. Altıncı pozisyondaki aminoasit değiştirilerek veya onuncu pozisyondaki C terminali N terminali ile değiştirilerek GnRH agonistleri elde edilir. GnRH agonistleri başlangıçta bir agonist etki gösterir (flare etki), ancak daha sonra hipofizde desensitizasyon sağlayarak hipogonadotropik hipogonadal durum (medikal hipofizektomi; medikal ooferektomi) oluştururlar. Böylece menopoza benzer bir durum yaratılır ve hipoöstrojenik ortam sağlanarak, endometrial atrofi ve amenore oluşturulur. Gonadotropin serbestleştirici hormon agonistlerinin (GnRH), pituitar-ovarian eksenini suprese ederek ovarian östrojen sentezini baskılar, ancak aromataz

aktivitesini ve periferik aromatzasyonu etkilemediği için ekstraovarian östrojen sentezine etkisi yoktur. Böylece östrojen üretimi devam eder. Yapılan çalışmalarda kültüre edilmiş endometriotik hücreler üzerinde GnRH analoglarının antiproliferatif ve apoptotik etki oluşturdukları gösterilmiştir [123].

Ağrı septomlarının iyileşmesinde ve endometriotik implantların boyutlarının küçülmesinde endometrioziste kullanılan diğer medikal ajanlar kadar etkilidir [124]. GnRH analogları genellikle cerrahi sonrası endometriozis tanısı alan hastalara verilmektedir. Hipoöstrojenik etkileri ilacın temel yan etkilerinin oluşmasının nedenidir. Bu yan etkiler; sıcak basmaları, uykusuzluk, libido azalması, vaginal kuruluk, emosyonel labilite ve baş ağrısıdır. Uzun dönemde ise kemik mineral dansitesinde azalma beklenir. Kemik mineral dansitesindeki azalma, ilacın kullanımını altı ay ile sınırlar. 6 ay süreyle kullanımda dahi trabeküler kemik yoğunluğunda %6-8 kayıp olmaktadır. Ancak bu kayıp tedavi sonlandırıldıktan iki yıl sonra tama yakın olmak üzere restore edilmektedir. Uzun süreli GnRH agonisti tedavisinde osteoporozun önüne geçmek için tedaviye ‘add-back’ rejimleri eklenmesi önerilmektedir. Bu amaçla konjüge östrojen, oral kontraseptifler eklenebilmektedir. Bu kombine tedaviler kemik kaybını engellerken vajinal kuruluk, sıcak basmaları gibi hipoöstrojenemik semptomların da önüne geçer [124].

GnRH agonisti tedavisinin amacı küratif değil, süpresiftir. Tedavi bırakıldıktan sonra nüks gelişebilir. Klinikte kullanılan GnRH agonistleri; leuprolid, buserelin, goserelin, nafarelin, histrelin, deslorelin ve triptotelindir.

2.10.2.6. Yeni ve deneysel medikal tedavi ajanları

Bu ajanların çoğunun klinik kullanımı henüz onaylanmamış veya popülarite kazanmamıştır. Yapılan araştırmalardan yüz güldürücü sonuçlar alınmaya başlanmıştır.

a-) Selektif Progesteron Reseptör Modülatörleri (SPRM)

Yapısal farklılıklar ve progesteron reseptörüne (PR) bağlanma özelliklerinin değişkenliğinden dolayı, bu progesteron reseptör ligandları progesteron agonistleri, progesteron antagonistleri (PAs) veya mikst agonist-antagonistler olarak görev yapabilirler. Mikst agonist-antagonistler Selektif Progesteron Reseptör Modülatörleri (SPRMs) olarak bilinir [125]. Bunlar, progesteron reseptör ligandıdır. Hem agonist, hemde antagonist etkileri vardır. Selektif progesteron reseptör modülatörlerinin progesteron reseptörleri üzerinde; doza, dokuya ve ortamdaki progesteron varlığına bağlı olarak agonistik veya antagonistik etkileri vardır. Östrojenin sistemik yararlı etkilerini değiştirmeden endometrial proliferasyonun süpresyonuna ve endometrial

damarları direkt etkileyerek, amenoreye neden olurlar. Ötopik ve ektopik endometriumdan sekrete edilen sitokinleri (özellikle PG-F2 alfa ve COX-2) azaltarak, dismenorede de faydalı olurlar [126]. Endometriozisli kadınlarda kullanıldığında pelvik ağrı, kanama ve endometriozisi azalttığı bulunmuştur. Asoprisinil endometriumda atrofi ve amenoreye neden olan bir SPRM'dir. Endometriozise bağlı ağrıyı ve dismenore yakınmasını azalttığı gösterilmiştir [127,128]. Genel olarak PRMs etkilerinin daha fazla anlaşılması, daha fazla PRMs geliştirilmesi endometrium ve kanama tipleri üzerine olan etkisi gibi, özellikle endometriozis tedavisindeki etkilerinin anlaşılması için çok önemlidir [126].

b-)Mifepriston (RU486)

Mifepriston, progesteron reseptörlerine bağlanarak endometrial hücrelerde apoptosise neden olan bir antiprogestajen ajandır. Mifepriston, antiprogesteron ve anti glukokortikoid etkiyle ovulasyonu ve endometrial bütünlüğü bozarak etki gösterir. Oligomenore ve amenoreye neden olur, endometrial implantlarda küçülmeye ve ağrıya azalmaya yol açar [129]. Medikal abortus, endometriozis, myoma uteri, steroid bağımlı tümörlerde (meme, over, ve prostat ca) ve ayrıca glukokortikoid II reseptör antagonisti etkisinden dolayı da nöropsikiyatrik hastalıklarda (major depresyon, anksiyete bozuklukları, Alzheimer hastalığı) kullanılabilir [130]. Saf progesteron reseptör antagonisti olan Onapriston ile ratlarda endometriozis modeli oluşturularak yapılan bir çalışmada endometrioziste %40-60 regresyon sağlandığı gösterilmiştir [131].

c-) Selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM)

Ortamdaki östrojen konsantrasyonuna göre östrojen reseptörleri üzerine agonist ya da antagonistik etki gösteren ajanlardır. Genistein, östrojen reseptör beta agonisti olan nonsteroidal fitoöstrojendir. Yüksek östrojenik ortamda antagonistik etki yapar. Kardiyoprotektif ve lipid profili üzerine de olumlu etkileri vardır. Raloksifen de postmenapozal osteoporoz tedavisinde kullanılan östrojen reseptör alfa antagonistidir. Rat endometriozis modellerinde yapılan çalışmalarda genistein ve raloksifenin endometrial odakları küçülttüğü gösterilmiştir [132,133].

d-) GnRH antagonistleri

GnRH antagonistleri hipofiz bezinde down regülasyona neden olarak, gonadotropin salgılanmasında dolayısı ile ovaryan steroid salgılanmasında supresyon etkisi gösterirler. GnRH agonistlerine göre daha kısa sürede etki göstermesi, hasta uyumunun daha iyi olması ve flare etkisinin olmaması gibi avantajları vardır [134]. Bunlar GnRH' un , reseptöre bağlanmasını engellerler, etkileri hemen başlar ve FSH, LH seviyeleri hemen düşer. Yüksek doz GnRH verilmesi ile etkileri geri

döndürülebilir. Endometrioziste östrojen salınımını ve ağrıyı azalttıkları gösterilmiştir [135]. GnRH analogu ile yapılan çalışmada endometriotik implantları küçültmede benzer etkiye rastlanmıştır [136].Yüksek maliyet, lokal reaksiyon ve histamin deşarjı kullanımını kısıtlamaktadır.

e-) Aromataz inhibitörleri

Ektopik endometrial odaklarda östrojen sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan aromatazın aktivitesinin arttığı bilinmektedir. Dolayısıyla, aromataz inhibisyonu ile ortamdaki östrojenin azaltılması tedavide faydalı olabilir [137]. Letrozol ve anastrozol kullanılan aromataz inhibitörleridir. Aromataz inhibitörlerinin başlangıçtaki etkileri lokal ve sistemik östrojen düzeylerini düşürüp FSH ve LH da bir artışa yol açmaktır. Aromataz, endometrioziste östrojen sentezinin yanında prostaglandin ve diğer çeşitli inflamatuvar sitokinlerini ve büyüme faktörlerinin sentezini de artırır [138]. Babunlarda yapılan bir çalışmada endometriotik odakları küçülttüğü tespit edilmiştir [139]. Aromataz inhibitörlerinin hipoöstrojenik yan etki profilleri GnRH agonistlerinininkine benzerdir, fakat ciddi, tedavisi güç endometriozis olgularında daha umut verici gibi görünmektedir.

f-) İmmünomodülatör Ajanlar

TNF-alfa; hücre büyümesi, farklılaşması ve endometrial fizyolojide önemli role sahiptir. Endometriozisli kadınların peritoneal sıvılarında TNF-alfa artmış olarak bulunmuştur. TNF-alfa, makrofajlardan salınır ve potent inflamatuvar, anjiyogenik ve sitotoksik özellikleri vardır. IL-8'i regüle ederek anjiyogenezisi stimüle eder. Hücre kültüründe endometrial hücre proliferasyonunu artırır ve stromal hücreler ile mezotel hücrelerinin adezyonunu sağlar. İnterferon alfa, loksoribin, pentoksifilin, TNF- α inhibitörleri ve interlökin-12 endometriozis tedavisinde kullanılabilecek olan immünomodülatör ajanlardır. Endometrial hücrelerin peritona implantasyonuna engel olarak etki ederler. Etanercept, TNF- α salınımını azaltan immünomodülatör ilaçtır. Endometriozis tedavisinde hormonal olmayan yeni bir tedavi ajanı olabilir [140]. TNF- α blokörleri ileri evre endometriozis ve infertilite tedavisinde IVF'den önce kullanılarak çalışmalar yapılmaktadır. Fakat etkinliklerine dair yeterli çalışma yoktur. Rat endometriozis modellerinde leflunomidin, makrofaj aktivitesini engelleyip, TNF alfa'yı azaltarak endometriotik odakları küçülttüğü gösterilmiştir [141]. Yapılan bir derlemede, pelvik ağrının giderilmesi için endometriozisi olan kadınların tedavisinde anti-TNF- α ilaçların kullanımını destekleyecek yeterli kanıtın olmadığı gösterilmiştir [142].

g-) Anjiogenezis İnhibitörleri

Endometriozisin gelişiminde anjiogenezis önemli rol oynamaktadır. Endometriotik odaklarda vaskülarizasyonun ve peritoneal sıvıda da anjiogenik faktörlerin arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Makrofaj ve nötrofillerden eksprese edilen ve en önemli anjiogenik faktör olan VEGF'un endometrioziste peritoneal sıvıda ve endometriotik odakta arttığı gösterilmiştir. Dolayısıyla anjiogenezisi inhibe eden ajanlar (endostatin, anjiostatin, yüksek doz statin) ve VEGF inhibisyonu yapan ajanlar (VEGF antikoru, rapamisin, rosiglitazon spesifik COX-2 inhibitörleri) endometriozis tedavisinde faydalı olabilir [143,144].

h-) Matriks Metalloproteinaz İnhibitörleri

Matriks metalloproteinazlar (MMP), ekstraselüler matriksi yıkan ve normal endometrial yıkım ve östrojenin stimule ettiği repliferasyonun düzenlenmesine yardımcı olan enzimlerdir. MMP ekspresyonu menstrüasyonun ilk evresinde artar ve sekretuar fazda progesteron etkisi ile süprese olur [145]. MMP'in anormal ekspresyonu invaziv ve yıkıcı hastalıklarla ilişkilidir. Endometriozisli kadınlarda sekretuar fazda endometrial MMP ekspresyonunun progesteron supresyonuna beklenmedik şekilde dirençli olduğu gösterilmiştir. Dökülen endometrial hücrelerde devam eden MMP ekspresyonu, bu hücrelerin peritoneal yüzeye invazyonu ve takiben hücresel repliferasyonu kolaylaştıracak şekilde invaze olabilme potansiyeli sağlamaktadır [146].

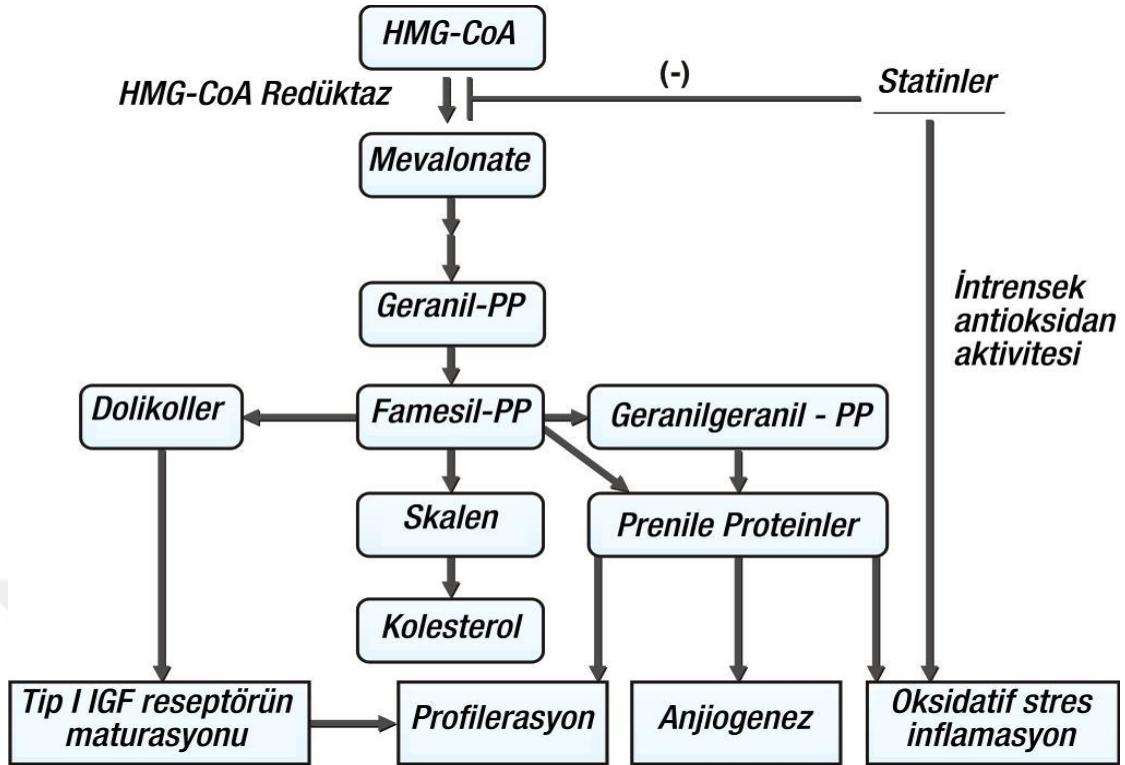
Bu nedenle MMP inhibitörleri ile endometriozisin oluşumu ve gelişmesi engellenebilir. Vasküler bazal membran yıkımı, ekstraselüler matriks yıkımı ve endotel hücre migrasyonu anjiogenezis için gereklidir. Ekstraselüler matriks yıkımı sonucu endotelden anjiogenik faktörler salınır. Bu faktörler (fibroblast growth faktör, TGF-alfa, TGF-beta, TNF-alfa ve VEGF...) parakrin ve otokrin etkileri sonucu anjiogenez başlar. Bunların kontrolü; gen transkripsiyonu, posttranlasyonel zimojen enzim aktivasyonu ve salgılanan MMP doku inhibitörleri ile sağlanmaktadır. Bunlar invazyon, anjiogenezis, büyüme ve metastaz gibi tümör gelişiminin tüm aşamasında da etkili olan olaylardır. Squalamine, genistein, nobiletin, mirisetin, curcumin, xanthorhizzol, catechins, theaflavin, resveratrol, BB-94 (Batimastat), doksisiklin, Ro-28-2653 ve GM6001 MMP inhibitörü yapan ajanlardan birkaçıdır ve endometriozisteki etkileri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir [147,148].

h-) Statinler

Statinler mevalonat yolunu inhibe eden, endometrial stromal repliferasyonu, anjiogenezis, inflamasyonu ve oksidatif stresi azaltan ve endometriozis üzerinde

yararlı olabileceği düşünölen ajanlardır. Statinler ektopik endometrial dokuların büyüme ve yayılmasında, endometriozis ile ilişkili inflamasyonda, oksidatif stres ve anjiogenez üzerine etkili olabilmektedir. Anjiogenez, endometriozis patogenezinin önemli bir bileşenidir. Peritoneal kavitede endometrial parçaların implantasyonu sonrası anjiogenez ile yeni kan akımının oluşması, hastalığın gelişiminde ikinci temel adım gibi görünmektedir.

Statinler, endometriozisin tedavisi için tespit edilmiş etkileri nedeniyle gelecek vaad etmektedir. Statinler, 3-hidroksi 3-metilglutaril-koenzim A (HMG-CoA) redüktaz'ın yarışmacı inhibitörü ve mevalonat yolunun da hız sınırlayıcı bir adımındır. Lipid azaltıcı etkilerinden bağımsız olarak yüksek doz statinlerin anti-inflamatuar ve anti-anjiyogenik etki gösterdikleri çalışmalarda gösterilmiştir. HMG – CoA redüktaz inhibisyonu mevalonat yolağının ürünlerini, özellikle izoprenilleri tüketir. İzoprenillerin tükenmesi, Ras ve Rho gibi küçük GTPase'ların aktivitesini azaltarak, büyüme regölasyon yollarının sinyalinini azaltmış olur. Diğer gerekçe HMG-CoA redüktaz inhibisyonu ile IGF-1 reseptörünün oluşması için gerekli olan dolikölü azaltır. Dolayısıyla endometrial stromal hücrelerin üzerindeki IGF-I mitojenik etkisi azalmış olur. Ayrıca, statinler endometriotik implantların gelişimi için gerekli olan anjiogenezisi, endometriozis ile ilişkili inflamasyonu azaltabilecek antiinflamatuar ve immünomodölator etkiye sahiptir. Statinlerin etki mekanizmaları ile ilgili bir başka yön ise antioksidan özellikleridir. Endometrial stroma proliferasyonu orta derecede oksidatif stres ile uyarılabilir [149]. Statinlerin MMP'leri de inhibe ettiği gösterilmiştir. Statinlerin endometrial stomal hücre proliferasyonu üzerine olan engelleyici etkisi yapılan in vitro çalışmalarda gösterilmiştir [150] (Şekil 2.3).



Şekil 2.3 : Mevalonat yolağı ve statinlerin etki yeri (Endometriyozis güncel yönetim ve gelecek akımlar; Juan A Garcia – Velasco Botros R M B Rızık kitabından)

Yapılan deneysel çalışmalarda anjiyogenez üzerine bifazik etkisi olduğu gösterilmiştir. Anjiyogenez düşük doz statinlerle indüklendiği, yüksek doz statinlerle ise inhibe edildiği görülmüştür. Düşük doz statinler, nitrik oksit sentetaz fosforilasyonu ve nitrik oksit üretimiyle proanjiyogenik etkiler göstermektedir [151]. Yüksek doz statinler ise, mevalonatın nonsterol ürünlerinin sentezini bloke ederek hücre büyümesini dolayısı ile anjiyogenezini inhibe ederler [6]. Yüksek doz statinler ayrıca, monosit kemoatraktan protein, matriks metalloproteinazlar, anjiyotensin-2, preproendotelin genin salınım ve aktivasyonunun inhibisyonu yaparak, anti-anjiyogenik etki gösterirler [152,153]. Yine yapılan çalışmalarda, statinlerin tümör hücrelerinden VEGF salınımını azalttıkları ve özellikle yüksek konsantrasyonlarda endotel hücrelerinden salınan VEGF düzeyini düşürdükleri gösterilmiştir. Statinlerde, proanjiyogenik etki serum konsantrasyonu 0.005-0.05 $\mu\text{mol/l}$ (düşük doz), anjiyostatik etkinin serum konsantrasyonu 0.05 $\mu\text{mol/l}$ ve üzerinde (yüksek doz) olduğunda gerçekleştiği gösterilmiştir [6]. İnsanlarda atorvastatin plazma konsantrasyonu 0.002-0.2 $\mu\text{mol/l}$ arasında değişmektedir. İnsanlar için 80 mg/gün'lük doz yüksek doz olarak sayılmaktadır. Yüksek doz atorvastatinin insan dışı genital sistemi üzerindeki etkileri net olarak bilinmemektedir. Atorvastatin ile yapılan çalışmalarda, ratlarda teratojenik etkinin 300 mg/kg/gün'lük doza kadar

görülmediği tespit edilmiştir. İnsanlarda ki 80 mg/gün'lük oral doz ile, ratlardaki 6.25 mg/gün'lük oral dozun ortalama plazma ilaç konsantrasyonunun, eşit olduğu gösterilmiştir [154,155]. Yapılan bir çalışmada ratlarda endometriozis modeli oluşturulup, yüksek doz atorvastatinin oluşturulan endometriotik implantların boyutlarında küçülmeye ve peritoneal sıvıdaki VEGF düzeylerinde düşüşe yol açtığı gösterilmiştir [156].

Deneyel veriler, statinlerin tek başına veya diğer tedavi seçenekleri ile birlikte endometrioziste klinik sonuçları iyileştirebileceği hastalığın başlamasını ve ilerlemesini engelleyeceğini düşündürmektedir. İn vitro ve fare çalışmalarında statinlerin gelecek vaad eden etkileri gözlemlenmiştir [154]. Endometrioziste bir tedavi seçeneği olarak klinik uygulamada yararlı olacağını belirlemek için daha fazla araştırmaya gerek vardır. Bu çalışmalar ilk olarak hayvan deneylerinden sonra, endometriozisi olan kadınlarda klinik çalışmalar şeklinde olmalıdır. Bu çalışmalar statinlerin etkili olup olmadığını, tedavi süresini, minimal etkili dozun ve uzun dönem ilaç güvenliğinin belirlenmesini sağlayacaktır [157].

2.10.2.7 Üzerinde çalışılan diğer ajanlar

Yaklaşık son 20-30 yılda, endometrioziste uygulanan medikal tedavi yöntemlerinde çok az değişiklik olmuştur. Mevcut güncel tedavilerin çoğu, semptomlara yönelik fayda sağlarken, primer endikasyonu endometriozis olan ilaç henüz geliştirilememiştir. Bunda endometriozisin etyopatogenezinin henüz tam olarak açıklanamaması en büyük sebeptir. Endometriozis tedavisinde halen diğer hastalıklarda kullanılan ilaçlar ikinci el olarak kullanılmaktadır.

Üzerinde çalışma yapılan diğer ajanlar; İnterferon alfa 2-b, Pentoksifilin, Tiazolidinler (PPAR agonistleri), Gossypol, HCG, Metotreksat, Retinoidler, Sulindac, Melatonin, Xiaochaihu Decoction (XCHD), Quyu Jiedu Recipe(QJR), Tanaporget, Triptaz, Hepsin ve Matriptaz, Hepatosit Büyüme Faktörü (HGF), Peroksizom Proliferatör-aktive Reseptörler (PPAR), Serotonerjik Modülatörler, Relaksin, Telomeraz, Tümör Nekrotizan Faktör-Alfa Dönüştürücü ("Converting") Enzim (TACE) olarak sıralayabiliriz [158-162].

Medikal tedavi endikasyonları:

1. Tanıdan emin olamama: Tanıda şüphe olduğu zaman geniş bir eksizyonel cerrahi önerilmemelidir. Medikal tedavi ile ağrı azalır endometriozisin ağrıdan sorumlu olduğu söylenebilir. Zor vakalarda tanıdan emin olunamıyorsa medikal tedavi verilip

test edilir. Böylece fayda görürse cerrahi tedavi ve komplikasyonları engellenmiş olur.

2. Cerrahi kabul etmeyen hasta: Cerrahi, genç hastalarda genelde önerilmiyor. Cerrahiye inanmayan ve kabul etmeyen hastaya medikal tedavi verilir.

3. İlk cerrahi sonrası yeterli rezeksiyon yapılmasına rağmen tekrar rekürrens olan hastalarda septomlara yönelik medikal tedavi önerilir.

4. Cerrahi tedaviyle beraber medikal tedavi: Günümüzde preoperatif medikal tedavinin cerrahi tedavi başarısını arttırdığını gösteren herhangi bir araştırma yoktur. Cerrahi sonrası medikal tedavinin etkinliği avantaj gibi gösterilmektedir. Medikal tedaviler rekürrens riskini azaltmamakta ancak geçen süreyi artırmaktadır.

Cerrahiyle elde edilen iyi sonuçlar, medikal tedaviye yer olmadığı anlamına gelmemelidir. Seçilmiş olgularda medikal tedavi (oral kontraseptif, progestojenler, danazol ve GnRH analogları, vs.) etkin olmakta ve cerrahiye alternatif olarak önümüze çıkmaktadır. Tedavinin seçiminde; semptomlar, kontrendikasyonlar, ve maliyet gibi faktörler rol oynamaktadır. Medikal tedavinin limitlerini, yan etkiler ve gebelik isteği de belirlemektedir.

2.10.3. Cerrahi Tedavi

Laparoskopi, endometriozis tanısında altın standart olmakla birlikte, aynı zamanda tedavi şansı da sunabilmesi açısından laparotomiye tercih edilmektedir. Endometriozis olgularında cerrahi prensipler; endometriotik tüm odakların (peritoneal, ovaryan endometrioma, DIE) eksizyon veya ablasyonu, adezyolizis ve kul-de-sac liberasyonu, pelvik anotoninin restorasyonu, LUNA ve presakral nörektomi gibi adjuvan işlemlerdir.

Endometriozisin cerrahi tedavisi ile normal anatomik ilişkilerin sağlanması, görünür tüm odakların mümkün olan genişlikte çıkarılması ve hastalığın semptomlarının tekrarının önlenmesi ya da geciktirilmesi amaçlanır. Cerrahi tedavi; üreme anatomisini bozan orta ya da ciddi endometriozisi olup fertilitisini yeniden düzenlemek ya da korumak için de hastalara uygulanan bir seçenektir. Hastalığın ciddiyeti daha az olduğunda, medikal tedavi hastaların çoğunda ağrıyı etkili bir şekilde kontrol altına alabilir. Cerrahi tedavi ise medikal tedavi kadar ağrı kontrolünde etkindir ve ayrıca fertilitiyi de iyileştirebilmektedir.

Preoperatif medikal tedavinin tek başına cerrahi tedaviyle karşılaştırıldığında ağrı kontrolünü veya fertilitiyi iyileştirdiğini gösteren yeterli kanıt yoktur. Postoperatif medikal baskılayıcı tedavi ise daha da tartışmalıdır. Bu yöntem hastalık ve semptomların rekürrensini geciktirir, ancak, infertil kadınlarda konservatif cerrahi

sonrası en yüksek gebelik oranları genellikle operasyon sonrası ilk bir yıl içinde gerçekleştiği için, çoğu klinisyen cerrahi tedavi sonrası gebeliği önleyebilecek medikal tedavi kullanımından kaçınmaktadır. Cerrahi tedavide primer amaç ağrının giderilmesi ise ve gebelik hemen ulaşılmak istenen bir hedef değilse, özellikle yaygın hastalığı olan kadınlarda ve tamamen eksize edilemeyen yaygın hastalığı olan kadınlarda postoperatif medikal tedavi (OKS) değerli olabilir.

Endometriozisteki peritoneal implantlar, unipolar ya da bipolar gibi elektrocerrahi enstrumanlarla ortadan kaldırılır ya da keskin diseksiyonla eksize edilebilirler. Yüzeyel lezyonların ablasyon veya eksizyon yöntemiyle destrükte edilmesi ağrı semptomlarını azaltır ve gebelik oranlarını artırır. Adezyonlar da çoğunlukla hastalığı içerdikleri için, basit lizis yerine eksizyon tercih edilmelidir. Cerrahi başarısı eksizyonun radikalliğiyle doğru orantılıdır. Laparoskopi esnasında küçük lezyonlar bile tedavi edilebilir. Kahverengi ve kırmızı lezyonların yakılması ve adezyonların açılması ve eksize edilmesi de mümkündür.

Ovaryan endometriomada; kama rezeksiyon, kist kapsülünün soyulması ve internal kist duvarının ablasyonu ile birlikte ya da ablasyon yapılmaksızın drenaj yöntemiyle tedavi edilebilir [163]. Ovaryan endometrioma için, günümüzde, laparoskopik kistektomi en sık uygulanan cerrahi yöntemdir. Bu yöntem ağrı ve rekürrensi azaltıp, gebelik şansını artırmaktadır [164]. Yapılan çalışmalarda, kistektomi ya da fenestrasyon ve ablasyondan sonra yalnızca drenaj yapılanlara göre, daha az rezidü hastalığın kaldığı görülmüştür [165]. Kistektomi sonrasında, ablasyon yapılmaksızın drenaj yapılanlara göre reoperasyon oranları daha düşüktür. Drenaj ve ablasyonu savunanlar, işlemin kistektomiye oranla daha fazla fonksiyonel over dokusu koruyabildiği düşünmektedirler [165,166]. Ancak yapılan çalışmalarda, endometriomalı kadınlarda kistektomi sonrası eksojen gonadotropin verilip over cevabı değerlendirildiğinde, bu kaygı giderilmiştir [167,168]. Endometriomaların, laparoskopik kistektomi sonrası tekrar görülme oranı yaklaşık %7'dir [169].

İnfertil ve endometrioma tanısı ultrasonografi ile koyulduysa ve endometrioma 3 cm'den büyük ise laparaskopi yapılmalıdır. Laparaskopi, kistektomi şeklinde endometriomanın eksizyonu şeklinde olmalıdır. Normal over dokusunun zarar görme riski nedeniyle, kist duvarı koagüle edilmemelidir. Endometriomanın nüksü halinde, her kistektomi operasyonu follikül rezervini azaltacağı için tekrar opere edilmemelidir; tek istisnası, endometriomanın rüptüre olmasıdır. Bu hastalar direkt olarak IVF'e yönlendirilmelidir.

DIE tedavisi medikal veya cerrahi olabilir. Derin İnfiltran Endometriozis için uygulanan cerrahi daha zordur ve iyi bir cerrahi deneyim gerektirmektedir. DIE ile birlikte endometrioma varsa, bu infiltran lezyonlar daha fazla multifokal (intestinal-üreteral) olma eğilimindedir. Böyle bir durumda uygulanacak cerrahi yöntem daha

fazla risk taşımaktadır [170]. Cerrahinin başarısı eksizyonun radikalliği ile doğru orantılıdır. Multifokal yayılım lezyonun bulunduğu vaginal, bağırsak, üreteral veya mesane endometriozisi tanı ve tedavisin de multidisipliner yaklaşım gereklidir [171]. Medikal tedavi rektovajinal lezyonları olmayan hastalarda ilk basamak alternatif tedavi olarak verilmesi önerilmektedir. Cerrahi tedavi ise spontan gebelik istemi olan kadınlarda ilk basamak olarak yapılmalıdır [172]. Deneyimli cerrahlar bu işlemleri laparoskopik olarak gerçekleştirebilirler. Laparoskopik cerrahi, enstrumantasyon ve teknikteki teknolojik gelişmeler sayesinde geniş enterolizis veya barsak rezeksiyonuna dahi izin verir [173]. Laparoskopi daha iyi görüntü, daha az doku travması, daha küçük insizyon ve daha hızlı postoperatif iyileşme avantajlarını sunar. Laparoskopide postoperatif adezyonlar ve komplikasyonlar laparatomiyi takiben oluşarlardan daha az oluşur [174]

Endometriozis şiddetliyse ve hastalık asemptomatikse bir operasyon yapılması, yüksek komplikasyon riski nedeniyle önerilmemelidir. Hasta yeterince bilgilendirildikten sonra laparoskopi önerilmelidir. Laparoskopi, lezyonların varlığını kesinleştirerek infertilitedeki rolünü de gösterecektir. İnfertilitede medikal tedavinin başarılı olmadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [174,175].

İnfertilitede sadece 2 alternatif vardır; cerrahi veya üremeye yardımcı tedavi (ÜYT) yöntemleridir. İnfertiliteye eşlik eden başka bir patoloji yoksa ÜYT ilk tercihtir. İnfertil hastalarda sadece ağrı şikayeti sonrası yapılan cerrahi bile fertilitte potansiyellerini arttırmıştır [176]. Laparotomi veya laparoskopik cerrahi yapılması ile bu hastaların yaklaşık %50'sinde gebelik elde edilmiştir [177,178]. Cerrahi sonrası olguların %80 ile %85'inde ağrı kaybolmuştur. ÜYT uygulanan olgularda, lezyonlarda progresyon olursa ÜYT tedavisi kesilir ve cerrahiye yönlendirilir [179]. DIE olan ve infertil olgularda cerrahi mi, ÜYT mi konusunda net bir bilgi yoktur, dolayısı ile daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Endometriozis ilişkili ağrının azaltılması için konservatif cerrahiye ek olarak laparoskopik uterosakral sinir ablasyonunun (LUNA) etkin olmadığını, presakral nörektominin ise endometriozis ile ilişkili orta hat ağrılarını azaltmasında etkin olduğunu gösteren yüksek kalite kanıtlar vardır [198]. Bu uygulamalar ileri cerrahi deneyim gerektirir ve yüksek komplikasyon oranına sahiptir.

Gebelik istemeyen, fertilitisini tamamlamış, medikal ve konservatif cerrahinin yetersiz kaldığı ilerlemiş semptomatik hastalığı olan kadınlarda, radikal cerrahi tedavi (overde belirgin hastalık olmayan hastalarda uygun endikasyonda histerektomi veya histerektomi ve bilateral salpingooferektomi) ciddi olarak göz önüne alınabilir. Bu yaklaşımın başarısı, cerrahi menopoz sonrası endometriotik odakların atrofisine dayanır. Cerrahi menopoz sonrası hormon tedavisi rekürrens riski taşıdığından tek başına östrojen tedavisinin yerine kombine östrojen-

progesteron verilmesi nüks olasılığını azalttığı düşünülmüştür. Ancak bu iki tedaviyi direkt karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Ooferektomi uygulanmadığında, ek tedaviye ihtiyaç gösteren tekrarlayıcı hastalık riski yüksektir.

Son yıllarda minimal invaziv bir yöntem olan, robotik endometriozis cerrahisi kullanılmaya başlanmıştır. Az sayıda çalışma yayınlanmıştır ve bunlar ciddi endometriozis vakalarında dahi robotik cerrahinin uygulanabileceğini göstermişlerdir [180,181].



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Yeri Ve Ortamı

Araştırma, Mustafa Kemal Üniversitesi Deneysel Araştırma ve Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'nun onayı alınarak gerçekleştirildi. Araştırmada ağırlıkları 250-300 gr arasında değişen 44 adet wistar-albino cinsi dişi rat kullanıldı. Hayvanlar çalışmaya başlamadan 1 hafta önce araştırma merkezinde 22 santigrat sabit derecede, 12 saat gündüz 12 saat gece ortamında tutularak ve standart rat yemi verilerek deneye hazırlandı. Hayvanlar deneyden 12 saat önce aç bırakılarak sadece su içmelerine izin verildi (resim:3.1).



Resim:3.1- Çalışma öncesi ratlar

3.2. Anestezi

İşlemlerden önce hayvanlara 50 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar; eczacıbaşı Warner-Lambert ilaç sanayi, Levent-İstanbul) ve 7 mg/kg xylazine

hidrokloritin (Rompun-Bayer Şişli-İstanbul) aseptik şartlarda intraperitoneal verilerek anestezi sağlandı (resim:3.2).



Resim:3.2-Ratlara anestezi uygulanması

3.3. Araştırma Grupları

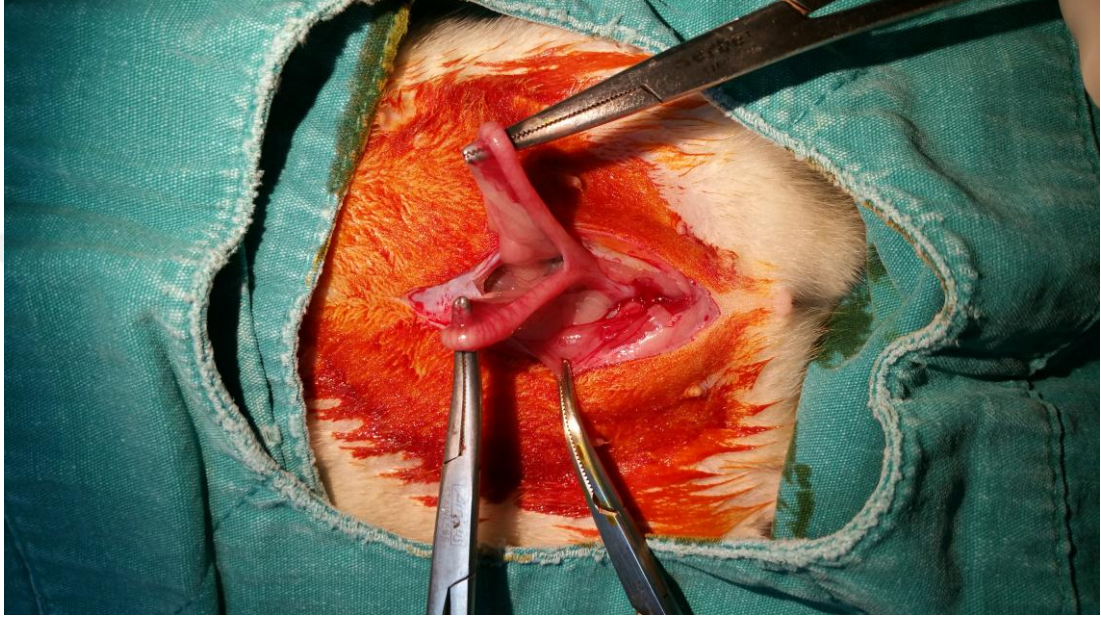
Deneysel çalışma, daha önceki çalışmalarda geçerliliği kanıtlanmış hayvan modeline uygun olarak planlandı. Laparotomi ile ratlarda endometrial implantlar oluşturulduktan sonra 4 hafta beklendi. Dört hafta sonra yapılan ikinci laparotomide endometrial implant odaklarının başarılı biçimde oluştuğu tespit edildi. Daha sonra, randomizasyon için tüm ratlar numaralandırıldı ve rastgele numara çekilerek 4 grup oluşturuldu. Her laparotomi sonrası yara yeri enfeksiyon riskine karşı ratlara 125 mg ampisilin profilaktik olarak uygulandı.

3.4. Araştırma Parametreleri Ve Yöntemi

Deneysel çalışma 3 aşamada yapıldı;

1. Birinci Laparotomi: Araştırmaya 44 adet rat ile başlandı. İlk işlem sırasında ratların tamamına %10 povidone iodin solusyonu kullanılarak cilt antiseptisi sağlandı. Tüm ratlarda, 50 mg/kg ketamin HCL ve 5-7 mg/kg Xylazin HCL aseptik şartlarda intraperitoneal verilerek anestezi sağlandı. Laparotomi ile 5 cm alt orta hat insizyonu yapıldıktan sonra uterin horn, uterotubal junction ve servikal bölge

arasında tutulup kesilerek uzaklaştırıldı (resim:3.3). Alınan dokudan endometrium disseke edilerek salin solusyona yerleştirildi. Takiben batin ön duvarı peritonuna vaskularizasyonun yoğun gözleendiği alanlara endometrial doku sütür ile tutturuldu. Batin önduvarı 2 tabaka halinde ve cilt usulüne uygun şekilde kapatıldı. Tüm ratlar, 4 hafta boyunca sadece günlük besinlerini alacak şekilde ek bir ilaç verilmeden lezyonların oluşması için takip edildi. Bu işlemler sırasında ve sonrasında 3 rat öldüğü için çalışmaya 41 rat ile devam edildi.



Resim:3.3-Rat uterusu, birinci laparotomi

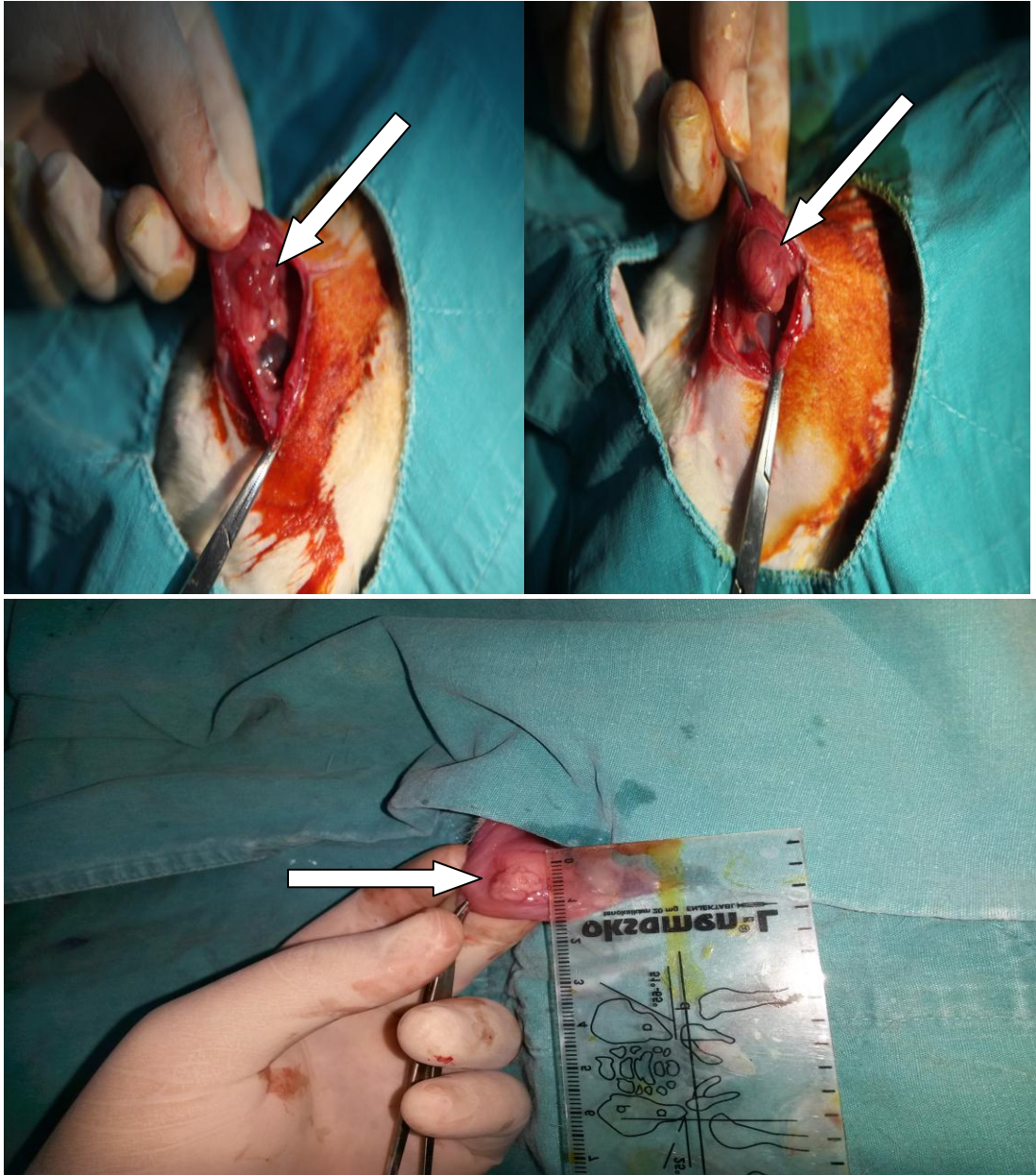
2. İkinci Laparotomi: Dört haftalık takip süresi sonrası bütün ratlara endometrial implantların durumlarını gözlemek ve implantların boyutunu ölçmek üzere ikinci laparotomi işlemi yapıldı. Tüm ratlarda endometrial implantların başarı ile oluştuğu gözleendi (resim:3.4). Odakların boyutları (en,boy ve yükseklik) ölçülerek not edildi. Peritoneal kaviteye enjektörle, 4 cc serum fizyolojik (SF) ile peritoneal lavaj yapılarak, peritoneal sıvı örnekleri elde edildi. Ölçümlerden sonra ratların batinları, iki tabaka halinde ve cilt usulüne uygun olarak kapatıldıktan sonra 1 günlük dinlenme süresi verildi. Bu işlemler esnasında ve sonrasında 3 rat daha öldü. Dinlenme süresinin ardından geriye kalan toplam 38 rat, randomize olarak 4 gruba ayrılarak ayrı kafeslere alındı. Grup I (n=9), Grup II (n=9), Grup III (n=10) ve Grup IV (n=10) rattan oluştu. Dört hafta boyunca tüm gruplara standart olarak verilen günlük su ve yeme ilaveten tedavi olarak grup I'e Atorvastatin 2,5 mg/kg/gün dozunda oral, grup II'ye Dienogest 0,3 mg/kg/gün dozunda oral ve grup III'e Atorvastatin+dienogest (2,5 mg/kg/gün-0,3 mg/kg/gün) dozunda oral gavaj aleti ile verildi.

Grup I (n=9): Atorvastatin 2,5 mg/kg/gün oral

Grup II(n=9): Dienogest 0,3 mg/kg/gün oral

Grup III (n=10): Atorvastatin-dienogest (2,5 mg/kg/gün-0,3 mg/kg/gün) oral

Grup IV(n=10): Kontrol grubu



Resim:3.4-Oluşan endometrial implantlar, ikinci laparotomi

3. Üçüncü Laparotomi: Dört haftalık tedavi sürecinde Grup I'de 2 ve Grup III' te 2 rat daha çeşitli nedenlerden (enfeksiyon, boyun absesi vb.) dolayı öldü ve çalışmadan çıkarıldı. Geriye kalan Grup I:7, Grup II:9, Grup III:8 ve Grup IV:10 rata 4 haftanın sonunda üçüncü laparotomi işlemi uygulandı ve endometriotik odakların çapları yeniden ölçüldü. Peritoneal kaviteye yaklaşık 4 cc SF ile periton lavajı yapılarak tekrar periton sıvı örnekleri elde edildi. Ardından endometrial implantlar histopatolojik inceleme için eksize edilip, %10'luk formaldehit ile tespit edildi. Periton sıvısı örnekleri supernatantlarda toplandı. -20 C° 'de, daha sonra ELISA yöntemiyle kantitatif olarak VEGF, TNF-Alfa, Hs-CRP ve IL-6 düzeyleri ölçülmek üzere test zamanına kadar saklandı.

3.5. Histopatolojik Değerlendirme

Formalin ile tespit edilmiş endometriotik odaklardan yaklaşık 5 mikrometre kalınlıkta olan kesitler alındı. Örnekler Hematoksilen-Eosine boyasıyla ışık mikroskopunda 1999 yılında Keenan JA ve ark'nın yaptığı çalışma örnek alınarak aşağıdaki şekilde skorlar yapıldı [182].

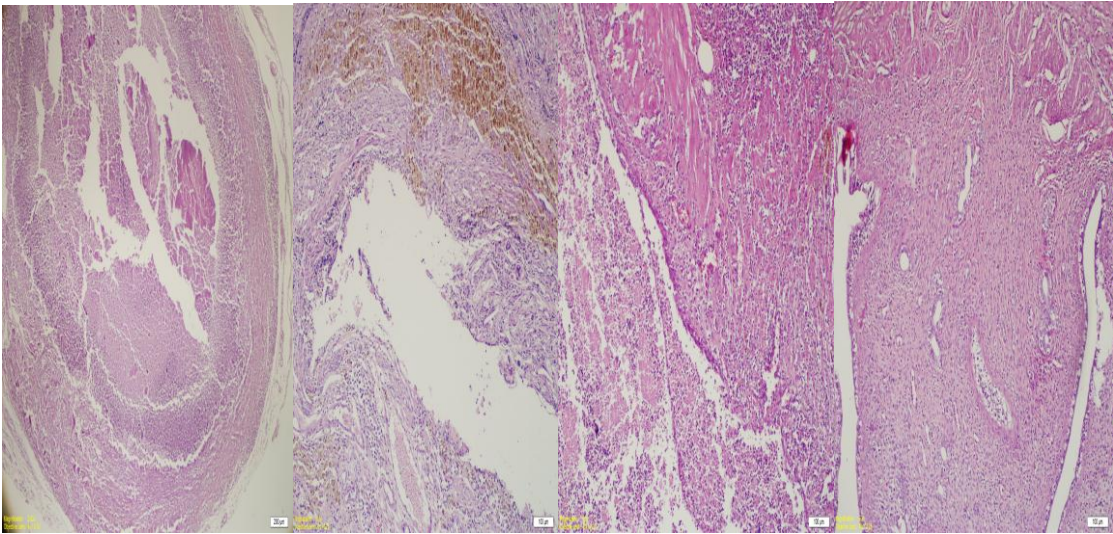
Skor 0: Kötü korunmuş epitelyal tabaka Epitel hücresi yok

Skor 1: Kötü korunmuş epitelyal tabaka (seyrek epitel hücreleri)

Skor 2: Orta derecede korunmuş epitelyal tabaka (lökosit infiltrasyonlu epitel)

Skor 3: İyi korunmuş epitelyal tabaka

Bu skora sistemi ve değerlendirme önceki endometriozis çalışmaları temel alınarak yapılmıştır (resim:3.5)



a

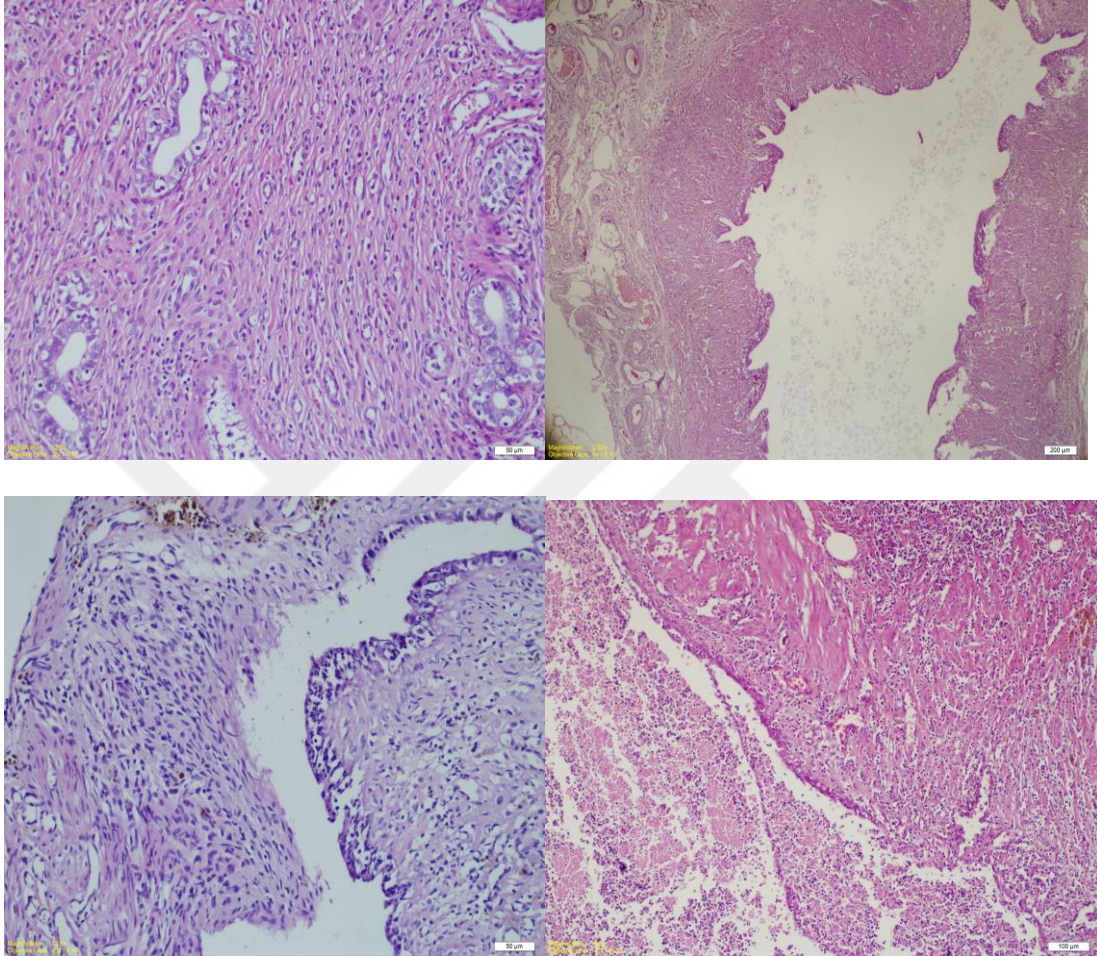
b

c

d

Resim:3.5-Işık Mikroskopik Histopatolojik skorlama a: Skor 0; Epitel dokusu yok, b: Skor 1; Epitel az miktarda korunmuş (seyrek epitel hücresleri), c: Skor 2; Epitel orta derecede korunmuş ve lökosit infiltrasyonlu epitel, d: Skor 3; Epitel bütünlüğü iyi korunmuş.

İncelemede endometriozis dokusunun, endometrial tabakasının devamlılığı gözönünde bulundurularak histolojik skorlama yapıldı. Tüm histolojik incelemeler aynı patolog tarafından yapıldı (resim:3.6).



Resim:3.6-Oluşan endometriotik implantların histopatolojik görüntüsü

3.6. İstatiksel Analiz:

Araştırma bulgularının istatistiksel analizi SPSS for windows release 21.0 programı ile yapıldı. Gruplar arası farklılıklar için nonparametrik Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis, tek yönlü varyans analizi ve Wilcoxon sign testi kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

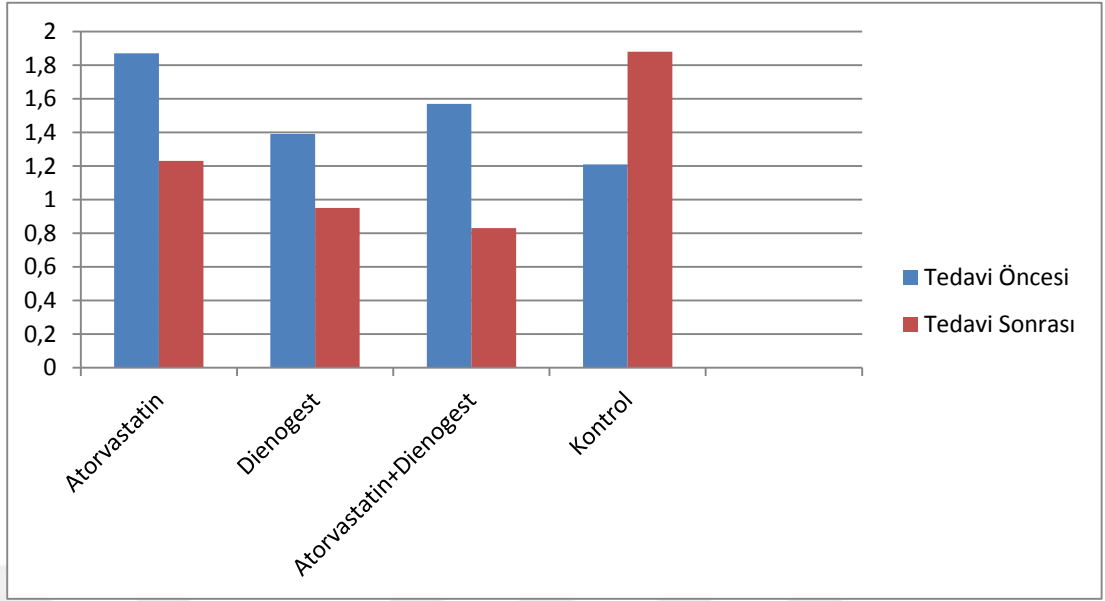
Peritoneal endometrial implant volüm ve peritoneal sıvı VEGF, TNF-Alfa, Hs-CRP ve IL-6 seviyelerinin; tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri karşılaştırıldı. Ayrıca gruplar; tedavi sonrası kontrol grubu ile ve kendi aralarında karşılaştırıldı. Tedavi sonrasında, endometriozis dokusunun patalog tarafından yapılan hematoksilen-eozin ile boyama sonrası elde edilen histopatolojik skorlar gruplar arasında karşılaştırıldı. Peritoneal sıvı analizinde peritonit tespit edilen Grup III'teki 2 rat istatistiksel analizden çıkartıldı. Grup I'de 7, Grup II'de 9, Grup III'te 6 ve Grup IV'te 10 rat değerlendirmeye alındı.

İmplant Volümü

Tüm tedavi gruplarında, peritoneal implantların ortalama hacimlerinde, tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı fark bulundu. Peritoneal implantların ortalama hacimleri tedaviden sonra tedavi öncesine göre; Grup I'de 1,87 cm³'ten 1,23 cm³ 'e (p=0.018); Grup II'de 1,39 cm³'ten 0,95 cm³'e (p=0.008); Grup III'te 1,57 cm³'ten 0,83 cm³'e (p=0.028) düştü. Kontrol grubunda ise diğer grupların aksine 1,21 cm³'ten 1,88 cm³ e (p=0.005) çıktı. Tedavi edilen her üç grup, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, peritoneal implant volümünün anlamlı olarak azaldığı görüldü. P değerleri sırası ile Grup I için p= 0.001, Grup II için p: 0.001, Grup III için p= 0.001 olarak tespit edildi. (tablo 4.1) (şekil 4.1).

Tablo 4.1: Tüm gruplarda, tedavi öncesi ve sonrasında ortalama endometrial implant volümlerin karşılaştırılması

Gruplar	n	Tedavi Öncesi(cm ³)	Tedavi Sonrası(cm ³)	p değeri
Grup I-Atorvastatin	7	1,87	1,23	0.018
Grup II-Dienogest	9	1,39	0,95	0.008
GrupIII-Atorvastatin+Dienogest	6	1,57	0,83	0.028
Grup IV-Kontrol	10	1,21	1,88	0.005



Şekil 4.1: Endometrial implantların ortalama volümlerinin değişim grafiği

Histopatolojik Skorumla

Keenan JA ve ark'nın 1999 yılındaki çalışması örnek alınarak ışık mikroskopisi ile yapılan skorlamada; tedavi grupları, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında skorların istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı tespit edildi (tablo 4.2) (şekil 4.2).

Grupların kendi aralarındaki değerlendirmede ise Atorvastatin+Dienogest (Grup III) verilen gruptaki azalmanın diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p=0,003$).

Tablo 4.2: Tedavi sonrasında hematoksilen-eozin ile yapılan boyama sonrası elde edilen histopatolojik skorlar

GRUPLAR	Grup I (Atorvastatin) (n:7)	Grup II (Dienogest) (n:9)	Grup III (Atorvastatin+dienogest) (n:6)	Grup IV (Kontrol) (n:10)
Histopatolojik Skor	1,85±0,69 (a)	1,66±0,5 (b)	0,33±0,51 (c)	2,80±0,42
a) kontrol grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark var (p=0,007) b) kontrol grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark var (p=0,001) c) kontrol grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark var (p=0,001) İstatistiksel anlamlılık: p<0.05				



Şekil 4.2: Tedavi sonrasında hematoksilen-eozin ile yapılan boyama sonrası elde edilen histopatolojik skorlamanın grafisi

Peritoneal Sıvı VEGF, TNF- α , Hs-CRP ve IL-6 seviyeleri:

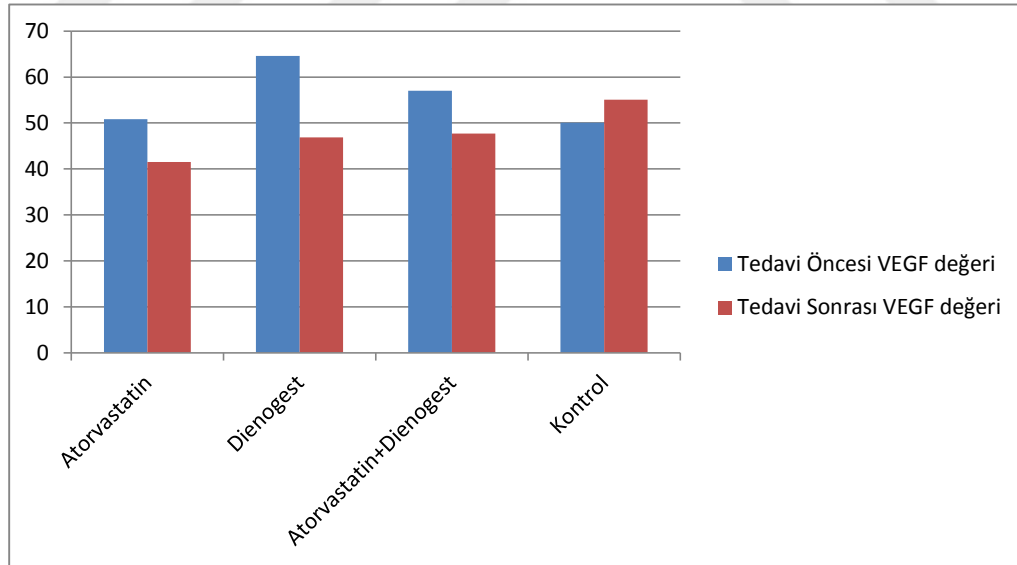
Peritoneal sıvı VEGF düzeyleri, tedavi öncesi düzeyler ile karşılaştırıldığında tedavi sonrasında Grup I'de; 50,81 pg/ml'den 41,50 pg/ml'e (p=0,063), Grup II' de; 64,57 pg/ml'den 46,88 pg/ml'e (p=0.015), Grup III' te ise; 64,50 pg/ml'den 43,96 pg/ml'e (p=0.028) geriledi (tablo 4.3) (şekil 4.3).

Her üç tedavi grubunda, tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında tedavi sonrası VEGF düzeylerinde azalma izlenirken, bu azalma sadece Grup II ve Grup III'de anlamlı idi. Grup II için $p=0.015$, Grup III için $p=0.028$. Kontrol grubunda ise diğer grupların aksine tedavi sonrası VEGF düzeylerinde artış görüldü. Tedavi grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, sadece Grup II ($p=0.003$) ve Grup III ($p=0.005$) ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Tablo 4.3: Tedavi öncesi ve sonrası peritoneal sıvı VEGF düzeyleri

GRUPLAR	Peritoneal sıvı VEGF (pg/ml)		p değeri
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	
Grup I (n=7)	50,81	41,50	0,063
Grup II (n=9)	64,57	46,88*	0.015
Grup III (n=6)	64,50	43,96*	0.028
Grup IV (n=10)	50,06	55,05	0.445

*:Ayrıca kontrol grubu ile arasında anlamlı fark var($p<0,05$)



Şekil 4.3: Tedavi öncesi ve sonrası peritoneal sıvı VEGF düzeyleri

Peritoneal sıvı TNF- α düzeyleri, tedavi öncesi düzeyler ile karşılaştırıldığında tedavi sonrasında Grup I'de; 199,44 pg/ml'den 129,48 pg/ml'e ($p=0,018$), Grup II'

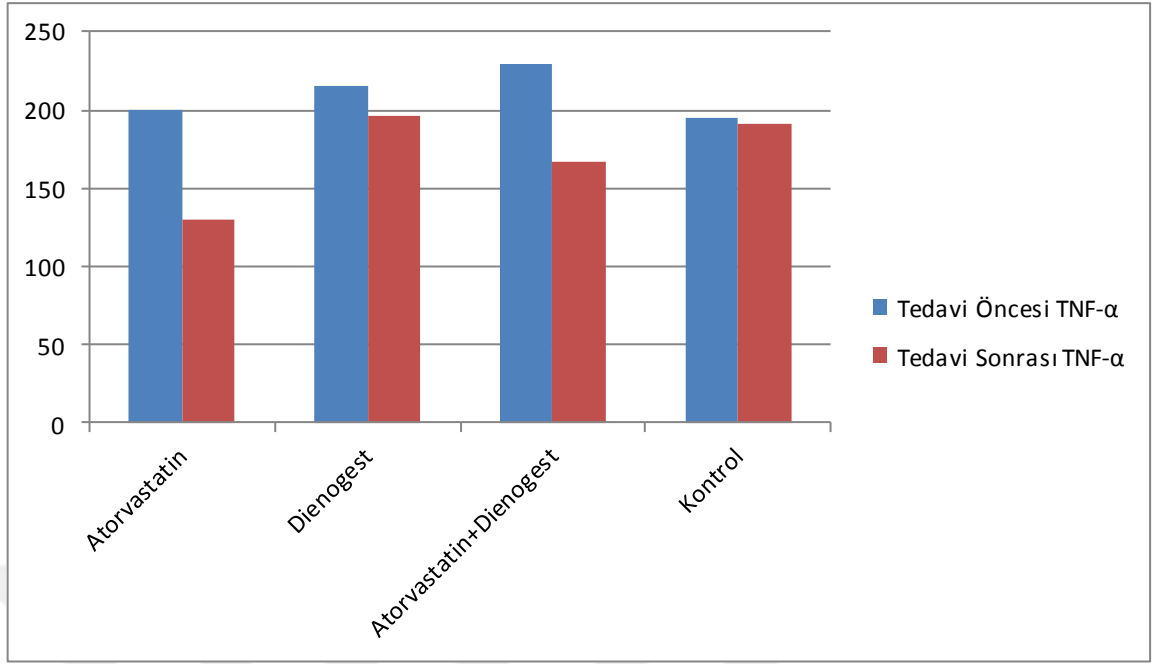
de; 215,56 pg/ml'den 196,63 pg/ml'e (p=0,260), Grup III' te ise; 229,91 pg/ml'den 167,22 pg/ml 'e (p=0.028) geriledi (tablo 4.4) (şekil 4.4).

Her üç tedavi grubunda, tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında tedavi sonrası TNF- α düzeylerinde azalma izlenirken, bu azalma sadece Grup I ve Grup III'de anlamlı idi. Grup I için p=0,018, Grup III için p=0,028. Tedavi grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, sadece Grup I (p=0.001) ve Grup III (p=0.001) ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ayrıca Grup I ve Grup III'te kendi aralarında karşılaştırıldığında, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p>0.05).

Tablo 4.4: Tedavi öncesi ve sonrası peritoneal sıvı TNF- α seviyeleri

GRUPLAR	Peritoneal sıvı TNF- α (pg/ml)		p değeri
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	
Grup I (n=7)	199,44	129,48*	0,018
Grup II (n=9)	215,56	196,63	0.260
Grup III (n=6)	229,91	167,22*	0.028
Grup IV (n=10)	194,63	191,59	0,333

*:Ayrıca kontrol grubu ile arasında anlamlı fark var(p<0,05)



Şekil 4.4: Tedavi öncesi ve sonrası peritoneal sıvı TNF- α düzeyleri

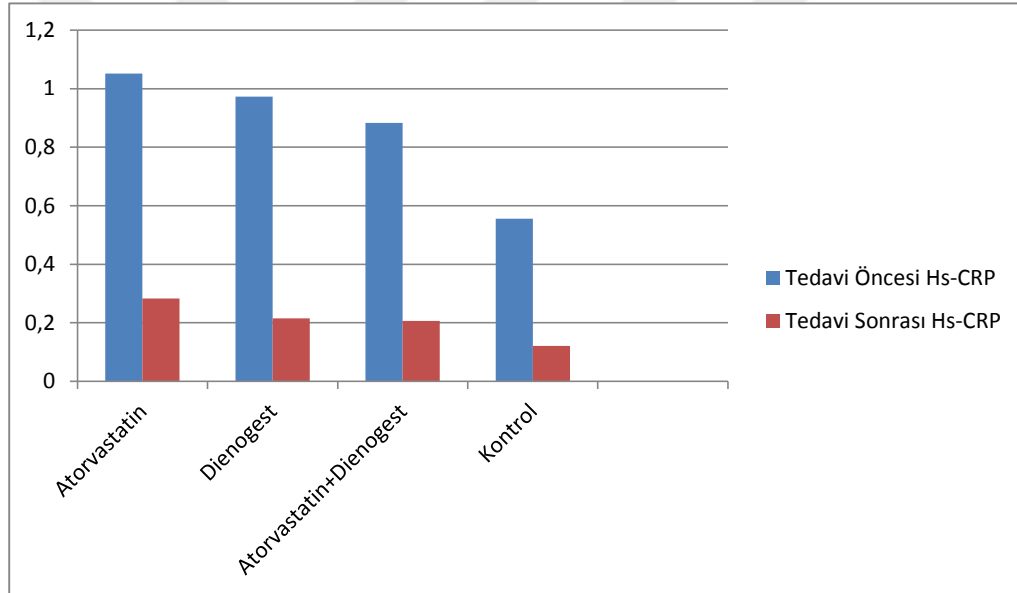
Peritoneal sıvı Hs-CRP seviyelerine bakıldığında her 4 grupta da tedavi sonrasında öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı. Hs-CRP düzeyleri, Grup I'de; 1,05 ng/ml'den 0,28 ng/ml'e ($p=0,028$), Grup II' de; 0,97 ng/ml'den 0,21 ng/ml'e ($p=0,008$), Grup III' te ise; 0,88 ng/ml'den 0,20 ng/ml 'e ($p=0,028$) ve Grup IV' te ise; 0,55 ng/ml'den 0,12 ng/ml'ye ($p=0,005$) geriledi (tablo 4.5) (şekil 4.5).

Tedavi sonrası peritoneal sıvı Hs-CRP seviyeleri için tedavi grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında her 3 gruptaki azalmanın da anlamlı olduğu görüldü; Grup I ($p=0,05$), Grup II ($p=0,041$) ve Grup III ($p=0,002$). Ayrıca Grup I, Grup II ve Grup III'te kendi aralarında karşılaştırıldığında, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p>0,05$).

Tablo 4.5: Tedavi öncesi ve sonrası peritoneal sıvı Hs-CRP düzeyleri

GRUPLAR	Peritoneal sıvı Hs-CRP (ng/ml)		p değeri
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	
Grup I (n=7)	1,05	0,28*	0,028
Grup II (n=9)	0,97	0,21*	0,008
Grup III (n=6)	0,88	0,20*	0,028
Grup IV (n=10)	0,55	0,12	0,005

*:Ayrıca kontrol grubu ile arasında anlamlı fark var(p<0,05)



Şekil 4.5: Tedavi öncesi ve sonrası peritoneal sıvı Hs-CRP düzeyleri

Peritoneal sıvı IL-6 düzeyleri, tedavi öncesi düzeyler ile karşılaştırıldığında tedavi sonrasında Grup I’de; 86,80 pg/ml’den 71,42 pg/ml’ye (p=0,128), Grup II’ de; 86,46 pg/ml’den 82,62 pg/ml’ye (p=0,594), Grup III’ te ise; 126,82 pg/ml’den 83,15 pg/ml’ye (p=0,028) geriledi. Grup IV’ te ise diğer grupların aksine artış izlendi (tablo 4.6) (şekil 4.6).

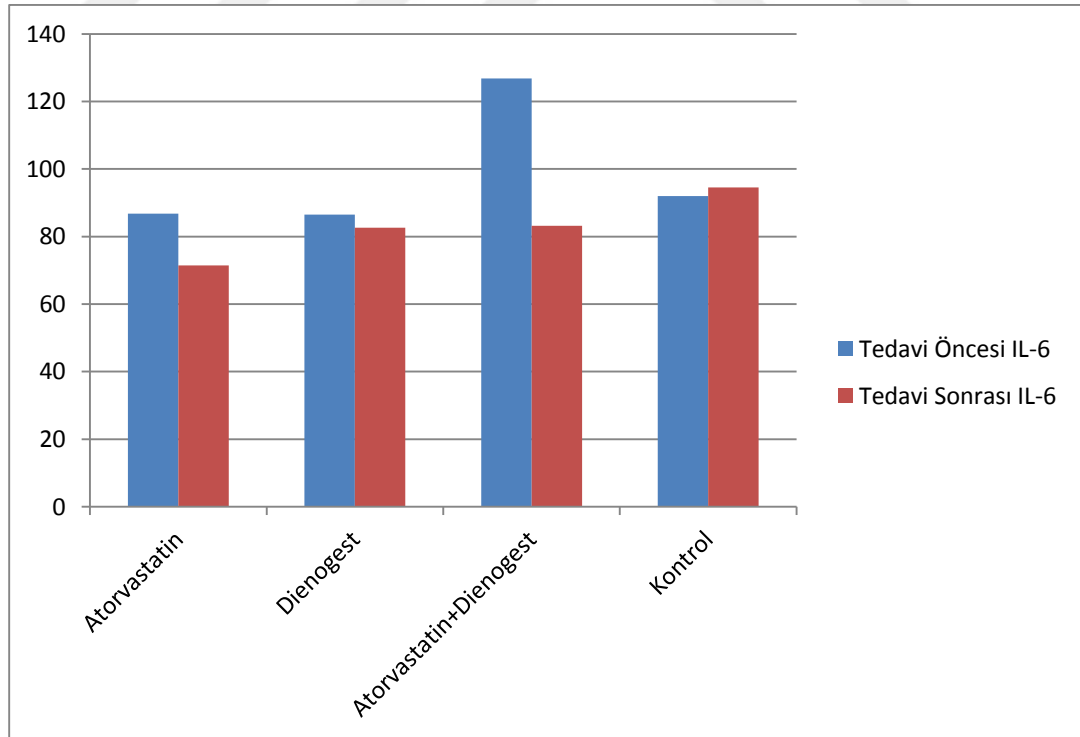
Her üç tedavi grubunda, tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında tedavi sonrası IL-6 düzeylerinde azalma izlenirken, bu azalma sadece Grup III’de anlamlı idi. Grup

III için $p=0,028$. Tedavi grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise, Grup I ($p=0,05$) ve Grup III ($p=0,001$) ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ayrıca Grup I ve Grup III'te kendi aralarında karşılaştırıldığında, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p=0,035$).

Tablo 4.6: Tedavi öncesi ve sonrası peritoneal sıvı IL-6 seviyeleri

GRUPLAR	Peritoneal sıvı IL-6 (pg/ml)		p değeri
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	
Grup I (n=7)	86,80	71,42*	0,128
Grup II (n=9)	86,46	82,62	0,594
Grup III (n=6)	126,82	83,15*	0,028
Grup IV (n=10)	92,03	94,57	0,445

*:Ayrıca kontrol grubu ile arasında anlamlı fark var($p<0,05$)



Şekil 4.6: Tedavi öncesi ve sonrası peritoneal sıvı IL-6 düzeyleri

5. TARTIŞMA

Endometriozisin etyopatogenezinin halen tam olarak aydınlatılmamış olması, yeni geliştirilen veya araştırma aşamasında olan tedavi modalitelerine ortam hazırlamaktadır. Günümüzde endometriozis ile ilişkili tüm patolojiler ve onlarla mücadele, buzdağının görünen kısmı kadardır.

Biz de çalışmamızda, ratlarda endometriozis modeli oluşturduk. Daha sonra yüksek dozda antianjiyogenik etkinliği deneysel olarak gösterilmiş olan atorvastatin ve yüksek dozda ovulatuvar fonksiyonları inhibe ederek amenore yapan ve östrojenlerin endometrium üzerindeki etkilerini antagonize ederek desidualizasyona ve sonrasında atrofiye neden olan bir progestin olan dienogest'i kullandık. Bu iki ajanın peritoneal endometriotik lezyon volümü, histopatolojik skor ve periton sıvısındaki inflamatuvar mediatörler olan VEGF, TNF- α , IL-6 ve Hs-CRP üzerine olan etkilerini, ajanları tek tek ve kombine verildiğinde etkisini araştırdık.

Litaratürde deneysel endometriozis modeli oluşturulup atorvastatin ve dienogest kullanılarak yapılan çok sayıda çalışma mevcut iken, atorvastatin ve dienogest kombine olarak verildiği bir çalışmaya rastlamadık.

Gruplara ayrılan ratlara, Atorvastatin 2,5 mg/kg/gün oral, Dienogest 0,3 mg/kg/gün oral ve kombine olarak atorvastatin 2,5mg/kg/gün+ Dienogest 0,3 mg/kg/gün dozlarında verildi.

Değerlendirilen parametreler;

1. Peritoneal endometrial implantların hacimleri,
2. Peritoneal sıvı VEGF, TNF- α , Hs-CRP ve IL-6 seviyeleri,
3. Tedavi sonunda endometrial implantların histopatolojik skorlaması (tablo 4.7)

Çalışmamızın sonucunda; gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ilaç verilen 3 grupta, istatistiksel olarak anlamlı bir küçülme izledik. Atorvastatin+Dienogest verilen grupta, implant volümlerinin diğer tüm gruplara göre daha fazla küçüldüğünü gözlemledik. Ayrıca endometrial implant volümlerinde ki

küçülme tedavi sonrası tedavi öncesine göre, ilaç verilen 3 grupta da istatistiksel olarak anlamlıydı.

Tablo 4.7: Tedavi Gruplarında çalışılan tüm parametrelerin kontrol grubu ile karşılaştırılması

Parametreler	GRUPLAR		
	Grup I (Atorvastatin)	Grup II (Dienogest)	Grup III (Atorvastatin+dienogest)
Endometrial volüm	↓	↓	↓
Histopatolojik skor	↓	↓	↓
VEGF	↓	↓	↓
TNF-Alfa	↓	↓	↓
Hs-CRP	↓	↓	↓
IL-6	↓	↓	↓

↓ : Anlamlı değişimler

↓ : Anlamlı olmayan değişimler

Brown ve ark. 2012 yılında yaptıkları çalışmada, dienogest'in hem ötopik hemde ektopik endometriumda anti proliferatif ve proapoptozis etkisini göstermişlerdir. Dienogest orta düzeyde gonadotropin salınımını inhibe ederek, endojen östrojen üretimini azaltır ve böylece östradiolün hem normal yerleşim bölgesindeki (ötopik) hem de ektopik endometriyum üzerindeki trofik etkilerini baskılamaktadır [183]. Momoeda M. ve arkadaşları ise başka bir çalışmada, Dienogest'in ovaryan endometiozis boyutlarını küçülttüğünü saptamışlardır [184].

Bizim çalışmamızla benzer şekilde, Fischer OM. ve ark. yaptıkları çalışmada, endometriozis oluşturulan ratlara 28 gün boyunca 0.3 mg / kg / gün dozda dienogest vermiş ve dienogest'in bu modelde, endometrial dokunun büyümesi üzerinde güçlü inhibe edici aktivite gösterdiğini tespit etmişlerdir [185]. Katayama H. ve ark.'da yaptıkları çalışmada Dienogest'in ratlardaki ektopik endometrial doku üzerindeki mikro damarların içinde yapısal değişiklikler yaparak, ektopik endometriyumda anjiyogenezini inhibe ettiğini göstermiştir [186].

Oktem, M. ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise, ratlarda endometriozis modeli oluşturulup, yüksek doz atorvastatinin oluşturulan endometriotik implantların boyutlarında küçülmeye yol açtığını göstermişlerdir [3].

Biz çalışmamızda yine literatür ile uyumlu olarak, Atorvastatin ve Dienogest'in endometriotik implantları küçülttüğünü gösterdik. Her iki ilacı birlikte verdiğimiz grupta ise küçülmenin anlamlı olarak daha fazla olduğu saptadı.

Çalışmamızın histopatolojik sonuçlarını irdeleyecek olursak; Keenan JA ve ark. 'nın [182] çalışmasındaki skor yöntemini kullanarak yaptığımız histopatolojik skorlamada endometriotik odaklardaki histopatolojik skorun, Atorvastatin, Dienogest ve Atorvastatin+Dieonegest verilen gruplarda belirgin bir şekilde azaldığını gördük. Yani bu ajanlar endometriotik lezyonlardaki bez yapılarını ve ektopik endometrial epiteli tahrip ettiğini göstermektedir. Atorvastatin+Dienogest alan gruptaki azalma, diğer tüm gruplara göre daha fazla olması, endometriozis tedavisinde atorvastatin ile birlikte dienogest verilmesinin daha etkili olacağı kanısına varmamıza neden oldu.

VEGF ekspresyonu, ovaryan steroidlerce başta östrojen olmak üzere hipoksi, IL-6 ve PGE2 tarafından kontrol edilir. Östradiol, vasküler endotelial büyüme faktöründe (VEGF) doğrudan artış yaptığından anjiogenezin güçlü bir uyarıcısıdır. Çalışmamızda periton sıvısındaki VEGF düzeylerinin, tedavi sonrasında sadece kontrol grubunda arttığı gördük. Dienogest ve Dienogest+Atorvastatin verilen grupta ise anlamlı olarak azaldığı izlendi. Atorvastatin verilen grupta azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamızdaki iki ilacın birlikte verilmesi ile oluşan sinerjik etkinin, VEGF üzerinde tek başına verilen Dienogest ve Atorvastatinden farklı olmadığını tespit ettik.

Yılmaz B. ve ark, atorvastatinin histolojik, immünohistokimyasal ve VEGF konsantrasyonlarını sıçanlarda değerlendirdikleri çalışmada, endometriyal eksplant boyutunu azalttığını göstermişlerdir. Buna ek olarak, atorvastatin ratlara oral ve intraperitoneal olarak verilmiş, intraperitoneal verilen atorvastatinin oral verilen atorvastatinden çok daha etkili olduğunu görmüşlerdir. Atorvastatinin intraperitoneal uygulanması endometriyal eksplant regresyonu için oral uygulamaya göre daha etkili olduğunu göstermektedir [187]. Biz çalışmamızda atorvastatini diğer gruplarla standarde etmek adına oral yolla verdik.

M.Öktem ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ratlara sırası ile 0,5 mg/kg düşük doz ve 2,5 mg/kg'dan yüksek doz atorvastatin verip 21 gün sonra implant boyutunu, histolojik skor ve periton sıvısında vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) düzeyini ölçmüşler. Yüksek doz atorvastatin (2.5 mg /kg oral gün) önemli ölçüde sıçan periton sıvılarında deneysel endometriozis implantlarının boyutunu ve VEGF düzeylerini azalttığı tespit edilmiş. Çalışmada anjiogenezin inhibe edilmesi, muhtemelen periton sıvısındaki VEGF düzeylerinin azalmasına bağlanmıştır [3].

Çalışmamızın sonuçlarına göre bir progesteron olan dienogestinde antiöstrojenik etkisinden dolayı VEGF'i inhibe ettiği düşünülebilir. İleri deneysel ve klinik çalışmalar, farklı dozlarda ve uygulama yolları ile endometrioziste atorvastatin etkisini değerlendirmek için yapılması gerekliliğini ön görüyoruz.

TNF- α 'nın endometriozisli olguların periton sıvısında arttığını belirten çalışmalar vardır. Bedaiwy ve arkadaşlarına göre periton sıvısındaki TNF- α seviyesi endometriozisli olgularda artmıştır [188]. Fakat TNF- α seviyesinin endometriozisli olgularda farklı olmadığını gösteren çalışmalar da vardır [189]. Çalışmamızda tüm gruplar, kontrol grubu ile kıyaslandığında atorvastatin ve atorvastatin+dienogest alan gruplarda anlamlı azalma saptanmış olup, dienogest alan gruptaki azalma anlamlı saptanmamıştır. Tedavi verildikten sonra ise periton yıkama sıvısındaki TNF- α düzeylerinde, sadece atorvastatin ve atorvastatin+dienogest alan gruplarda anlamlı azalma saptanmıştır.

CRP bir akut faz proteini ve inflamatuvar reaksiyon markerı olduğu için endometrioziste non-invaziv bir biyomarker olarak işlev görebileceği öngörüsü ile çalışmamızda bu markerı araştırdık. Hs-CRP, CRP'nin klasik testle değil yüksek duyarlılığı olan testle ölçülmesi ile elde edilmesine dayanmaktadır [32]. Biz çalışmamızda Hs-CRP değerini, kontrol grubuna göre tüm gruplarda anlamlı olarak azaldığını gördük. Yine tedavi sonrası tedavi öncesine göre kıyasladığımızda, tüm gruplarda anlamlı azalma olduğunu gördük. Abrao ve ark., Evre 3-4 endometriozisli kadınlarda CRP değerlerini yüksek saptamışlardır [190]. Xavier ve ark. ise, endometriozislilerde ve kontrol grubunda CRP değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptamamışlardır. Endometriozislilerde hs-CRP'nin kullanımı ile ilgili ilk yayın Xavier ve ark. tarafından yapılmıştır [191]. Lermann ve ark. da endometriozislilerde hs-CRP ile CRP'yi karşılaştırmışlar. Endometriozis varlığını saptamada, her iki biyomarkerın herhangi bir avantajını saptamamışlar. Hs-CRP ve CRP değerleri ile hastalığın evresi arasında bir ilişki bulunamamıştır. Lermann ve ark. endometriozisi olmayan kadınlarda hs-CRP değerlerini CRP değerlerine göre anlamlı şekilde düşük saptamışlar ve hs-CRP'nin endometriozis yokluğunu göstermede kullanılabileceğini söylemişlerdir [192]. Şimşek Y. ve ark. ise yaptıkları çalışmada endometriozis modeli oluşturulan ratlarda atorvastatinin, serumda hs-CRP ve TNF- α değerlerinde belirgin bir azalmaya sebep olduğunu göstermiştir [193].

IL-6'nın endometriozis patogenezindeki rolü detaylı olarak çalışılmıştır. Martinez ve ark. 2007 yılında yaptıkları çalışmada, hafif endometriozisli hastalarda IL-6 seviyelerinin yükseldiğini göstermişlerdir [194]. Bedaiwy ve ark. IL-6'nın menstrüel fazdan ve evreden bağımsız olarak endometriozisli hastaları

saptayabileceğini ve kantitatif değil, kalitatif bir test olarak kullanılabileceğini söylemişlerdir [188]. Literatürde, bu sonuçlarla çelişen çalışmalar da bulunmaktadır. D'Hooghe ve ark. ile Somigliana ve ark. İL-6'nın endometriozis tanısında herhangi bir değeri olmadığını söylemişlerdir [195,196]. Scolov ve ark. 2010 yılında yayınladıkları bir çalışmada ise endometriozis ve kontrol grubunda İL-6 değerleri açısından anlamlı bir fark saptamamışlardır [197]. Çalışmamızda İL-6 için, grupları kontrol grubu ile kıyasladığımız kontrol grubuna göre tüm gruplarda azalma izlendi. Atorvastatin ve atorvastatin+dienogest grubunda bu azalma anlamlı idi. Tedavi sonrası değeri tedavi öncesi değer ile kıyasladığımızda ise tüm gruplarda azalma olup sadece atorvastatin+dienogest alan grupta anlamlı tespit edildi.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda özellikle kullanımı kolay, oral yolla alınabilen atorvastatin ve dienogest'i kullandık. Ajanları tek tek ve kombine vererek, kombine etkinin daha etkili olabileceği savı ile çalışmamızı yürüttük. Deneysel olarak oluşturduğumuz endometriozis modelinde, endometriotik implantları küçülttüğü ve endometriozis etyopatogenezinde saptanan bir takım inflamatuvar sitokin seviyelerini azalttığını saptadık. Bizim sonuçlarımıza göre, Atorvastatin ve Dienogest'in kombine verildiği grupta diğer gruplara göre daha etkili olduğu söylenebilir.

Çalışmanın sonuçları şu şekilde özetlenebilir:

1. Atorvastatin ve Dienogest rat modelinde endometriozis odaklarını geriletteği açıkça gösterilmiştir. Atorvastatin ve Dienogest'i kombine alan grupta bu etki daha güçlüdür.
2. Atorvastatin ve Dienogest verilen ratlarda endometriotik lezyonların histopatolojik değerlendirmesinde, ektopik endometrium epitelini tahrip ettikleri, bu etkinin en güçlü olduğu grup ise Atorvastatin ve Dienogest'in kombine verildiği grupta olduğu görülmüştür.
3. Atorvastatin periton sıvısındaki TNF- α , Hs-CRP ve IL-6 değerlerini, Dienogest'in periton sıvısındaki VEGF ve Hs-CRP değerlerini, Atorvastatin+Dienogest'in kombine verildiği grupta ise VEGF, TNF- α , Hs-CRP ve IL-6 değerlerinin tümünü azalttığını görülmüştür.
3. Atorvastatin ile birlikte Dienogest verilmesi endometriozis tedavisinde bu ajanların tek tek verilmesinden daha etkin olduğu görülmüştür.

7. KAYNAKLAR

1. Kennedy, S., et al., *ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis*. Human reproduction, 2005. **20**(10): p. 2698-2704.
2. Vercellini, P., et al., Endometriosis: pathogenesis and treatment. Nature Reviews Endocrinology, 2014. 10(5): p. 261-275.
3. Oktem, M., et al., *High-dose atorvastatin causes regression of endometriotic implants: a rat model*. Human Reproduction, 2007. **22**(5): p. 1474-1480.
4. Endometriozis Güncel Yönetim ve Gelecek Akımlar Juan A Garcia – Velasco Botros R M B Rızk, Çeviri Editörü Prof.Dr.Engin Oral 2010, Jaypee Brothers Medical Publishers
5. Grandi, G., et al., *Does dienogest influence the inflammatory response of endometriotic cells? A systematic review*. Inflammation Research, 2015: p. 1-10.
6. Weis, M., et al., *Statins have biphasic effects on angiogenesis*. Circulation, 2002. **105**(6): p. 739-745.
7. Guo, S.-W. and Y. Wang, *Sources of heterogeneities in estimating the prevalence of endometriosis in infertile and previously fertile women*. Fertility and sterility, 2006. **86**(6): p. 1584-1595.
8. Koninckx, P.R., *Is mild endometriosis a disease?: Is mild endometriosis a condition occurring intermittently in all women?* Human Reproduction, 1994. **9**(12): p. 2202-2205.
9. Missmer, S.A. and D.W. Cramer, *The epidemiology of endometriosis*. Obstetrics and gynecology clinics of North America, 2003. **30**(1): p. 1-19
10. Hemmings, R., et al., Evaluation of risk factors associated with endometriosis. Fertility and sterility, 2004. 81(6): p. 1513-1521.
11. Cramer, D.W., et al., *The relation of endometriosis to menstrual characteristics, smoking, and exercise*. Jama, 1986. **255**(14): p. 1904-1908.
12. Bérubé, S., S. Marcoux, and R. Maheux, *Characteristics Related to the Prevalence of Minimal or Mild Endometriosis in Infertile Women*. Epidemiology, 1998. **9**(5): p. 504-510.
13. Vignali, M., et al., *Endometriosis: novel etiopathogenetic concepts and clinical perspectives*. Fertility and sterility, 2002. **78**(4): p. 665-678.
14. Liu, D. and A. Hitchcock, *Endometriosis: its association with retrograde menstruation, dysmenorrhoea and tubal pathology*. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 1986. **93**(8): p. 859-862

15. Abrao, M.S., et al., *Comparison between clinical examination, transvaginal sonography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of deep endometriosis*. Human Reproduction, 2007. **22**(12): p. 3092-3097
16. Matsuura, K., et al., *Coelomic metaplasia theory of endometriosis: evidence from in vivo studies and an in vitro experimental model*. Gynecologic and obstetric investigation, 1999. **47**(Suppl. 1): p. 18-22.
17. Javert, C.T., *The spread of benign and malignant endometrium in the lymphatic system with a note on coexisting vascular involvement*. American journal of obstetrics and gynecology, 1952. **64**(4): p. 780.
18. Von Recklinghausen, F., *Adenomyomas and cystadenomas of the wall of the uterus and tube: their origin as remnants of the wolffian body*. Wien Klin Wochenschr, 1896. **8**: p. 530.
19. Sasson, I.E. and H.S. Taylor, *Stem cells and the pathogenesis of endometriosis*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2008. **1127**(1): p. 106-115.
20. Dmowski, W., R.W. Steele, and G.F. Baker, *Deficient cellular immunity in endometriosis*. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 1981. **141**(4): p. 377-383.
21. Ho, H.N., M.Y. Wu, and Y.S. Yang, *Peritoneal cellular immunity and endometriosis*. American Journal of Reproductive Immunology, 1997. **38**(6): p. 400-412.
22. Lebovic, D.I., M.D. Mueller, and R.N. Taylor, *Immunobiology of endometriosis*. Fertility and sterility, 2001. **75**(1): p. 1-10.
23. Aplin, A., et al., *Signal transduction and signal modulation by cell adhesion receptors: the role of integrins, cadherins, immunoglobulin-cell adhesion molecules, and selectins*. Pharmacological reviews, 1998. **50**(2): p. 197-264.
24. Nowak, N., et al., *Intraperitoneal inflammation decreases endometriosis in a mouse model*. Human reproduction, 2008. **23**(11): p. 2466-2474.
25. D'Hooghe, T.M. and S. Debrock, *Endometriosis, retrograde menstruation and peritoneal inflammation in women and in baboons*. Human reproduction update, 2002. **8**(1): p. 84-88.
26. Matorras, R., et al., *Prevalence of endometriosis in women with systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome*. Lupus, 2007. **16**(9): p. 736-740.
27. Sinaii, N., et al., *High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis*. Human Reproduction, 2002. **17**(10): p. 2715-2724.
28. Rier, S., A. Parsons, and J. Becker, *Altered interleukin-6 production by peritoneal leukocytes from patients with endometriosis*. Fertility and sterility, 1994. **61**(2): p. 294-299.

29. Tseng, J.F., et al., *Interleukin-6 secretion in vitro is up-regulated in ectopic and eutopic endometrial stromal cells from women with endometriosis*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1996. **81**(3): p. 1118-1122.
30. Siristatidis, C., et al., *Immunological factors and their role in the genesis and development of endometriosis* ARTICLE HAS BEEN RETRACTED. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2006. **32**(2): p. 162-170.
31. Burtis, C. and E. Ashwood, *Klinik Kimyada Temel İlkeler*. Tietz, 2005. **5**: p. 795-821.
32. Lermann, J., et al., *Evaluation of high-sensitivity C-reactive protein in comparison with C-reactive protein as biochemical serum markers in women with endometriosis*. Fertility and sterility, 2010. **93**(7): p. 2125-2129.
33. Vincenti, V., et al., *Assignment of the vascular endothelial growth factor gene to human chromosome 6p21*. 3. Circulation, 1996. **93**(8): p. 1493-1495.
34. Donnez, J., et al., *Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis*. Human Reproduction, 1998. **13**(6): p. 1686-1690.
35. Wu, G., et al., *Involvement of COX-2 in VEGF-induced angiogenesis via P38 and JNK pathways in vascular endothelial cells*. Cardiovascular research, 2006. **69**(2): p. 512-519.
36. Braun, D.P., J. Ding, and W.P. Dmowski, *Peritoneal fluid-mediated enhancement of eutopic and ectopic endometrial cell proliferation is dependent on tumor necrosis factor- α in women with endometriosis*. Fertility and sterility, 2002. **78**(4): p. 727-732.
37. Park, J.K., et al., *Glycodelin mediates the increase in vascular endothelial growth factor in response to oxidative stress in the endometrium*. American journal of obstetrics and gynecology, 2006. **195**(6): p. 1772-1777.
38. Defrère, S., et al., *Iron overload enhances epithelial cell proliferation in endometriotic lesions induced in a murine model*. Human Reproduction, 2006. **21**(11): p. 2810-2816.
39. Simpson, J.L., et al., *Heritable aspects of endometriosis. I. Genetic studies*. American journal of obstetrics and gynecology, 1980. **137**(3): p. 327-331.
40. Kennedy, S. *Genetics of endometriosis: a review of the positional cloning approaches*. in *Seminars in reproductive medicine*. 2003.
41. Baxter, S., E. Thomas, and I. Campbell, *GSTM1 null polymorphism and susceptibility to endometriosis and ovarian cancer*. Carcinogenesis, 2001. **22**(1): p. 63-66.
42. Attar, R., et al., *Association of interleukin 1beta gene (+ 3953) polymorphism and severity of endometriosis in Turkish women*. Molecular biology reports, 2010. **37**(1): p. 369-374.
43. Chen, Y., et al., *Variations in DNA elucidate molecular networks that cause disease*. Nature, 2008. **452**(7186): p. 429-435.

44. Guo, S.-W., *Association of endometriosis risk and genetic polymorphisms involving sex steroid biosynthesis and their receptors: a meta-analysis*. Gynecologic and obstetric investigation, 2006. **61**(2): p. 90-105.
45. Guo, S.-W., *The association of endometriosis risk and genetic polymorphisms involving dioxin detoxification enzymes: a systematic review*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2006. **124**(2): p. 134-143.
46. Falconer, H., T. D'Hooghe, and G. Fried, *Endometriosis and genetic polymorphisms*. Obstetrical & gynecological survey, 2007. **62**(9): p. 616-628.
47. Di, W. and S.-W. Guo, *The search for genetic variants predisposing women to endometriosis*. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology, 2007. **19**(4): p. 395-401.
48. Zeitoun, K.M. and S.E. Bulun, *Aromatase: a key molecule in the pathophysiology of endometriosis and a therapeutic target*. Fertility and sterility, 1999. **72**(6): p. 961-969.
49. Zeitoun, K., et al., *Stimulation of aromatase P450 promoter (II) activity in endometriosis and its inhibition in endometrium are regulated by competitive binding of steroidogenic factor-1 and chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor to the same cis-acting element*. Molecular endocrinology, 1999. **13**(2): p. 239-253.
50. Yang, S., et al., *Regulation of aromatase P450 expression in endometriotic and endometrial stromal cells by CCAAT/enhancer binding proteins (C/EBPs): decreased C/EBP β in endometriosis is associated with overexpression of aromatase*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2002. **87**(5): p. 2336-2345.
51. Stocco, D.M., et al., *Multiple signaling pathways regulating steroidogenesis and steroidogenic acute regulatory protein expression: more complicated than we thought*. Molecular endocrinology, 2005. **19**(11): p. 2647-2659.
52. Attar, E. and S. Bulun, *Aromatase and other steroidogenic genes in endometriosis: translational aspects*. Human reproduction update, 2006. **12**(1): p. 49-56.
53. Zeitoun, K., et al., *Deficient 17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 2 Expression in Endometriosis: Failure to Metabolize 17 β -Estradiol 1*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1998. **83**(12): p. 4474-4480.
54. Bruner-Tran, K.L., et al., *Experimental endometriosis in immunocompromised mice after adoptive transfer of human leukocytes*. Fertility and sterility, 2010. **93**(8): p. 2519-2524.
55. Worley, M.J., et al., *Endometriosis-associated ovarian cancer: a review of pathogenesis*. International journal of molecular sciences, 2013. **14**(3): p. 5367-5379.

56. Maeda, D. and I.-M. Shih, *Pathogenesis and the role of ARID1A mutation in endometriosis-related ovarian neoplasms*. *Advances in anatomic pathology*, 2013. **20**(1): p. 45.
57. Mikami, Y., *Endometriosis-related ovarian neoplasms: pathogenesis and histopathologic features*. *Diagnostic Histopathology*, 2014. **20**(9): p. 357-363.
58. Jiang, X., et al., *Microsatellite analysis of endometriosis reveals loss of heterozygosity at candidate ovarian tumor suppressor gene loci*. *Cancer research*, 1996. **56**(15): p. 3534-3539.
59. Obata, K., et al., *Frequent PTEN/MMAC mutations in endometrioid but not serous or mucinous epithelial ovarian tumors*. *Cancer research*, 1998. **58**(10): p. 2095-2097.
60. Dimitrov R, Timeva T, Kyurkchiev D, et al. Characterisation of clonogenic stromal cells isolated from human endometrium. *Reprod* 2008; 135: 551-8.
61. Wolff EF, Wolff AB, Du H, et al. Demonstration of multipotent stem cells in the adult human endometrium by in vitro chondrogenesis. *Reprod Sci* 2007; 14: 524-33.
62. Gargett, C.E., K.E. Schwab, and J.A. Deane, *Endometrial stem/progenitor cells: the first 10 years*. *Human reproduction update*, 2015: p. dmv051.
63. Hufnagel, D., et al. *The Role of Stem Cells in the Etiology and Pathophysiology of Endometriosis*. in *Seminars in reproductive medicine*. 2015.
64. Chapron, C., et al., *Routine clinical examination is not sufficient for diagnosing and locating deeply infiltrating endometriosis*. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*, 2002. **9**(2): p. 115-119.
65. Zugor, V. and G. Schott, [*Endometriosis involving the ureter. The Erlangen experience exemplified by two case reports*]. *Aktuelle Urologie*, 2007. **38**(1): p. 55-58.
66. Acar, T., et al., *Endometriosis within the sigmoid colon/extragenital endometriosis*. *Turkish Journal of Surgery/Uluslararası cerrahi dergisi*, 2015. **31**(4): p. 250.
67. Parker, C.M., R. Nolan, and M.D. Loughheed, *Catamenial hemothorax and pneumothoraces in a patient with cystic fibrosis*. *Canadian respiratory journal: journal of the Canadian Thoracic Society*, 2007. **14**(5): p. 295.
68. Ozkan, S., W. Murk, and A. Arici, *Endometriosis and infertility*. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2008. **1127**(1): p. 92-100
69. Bancroft, K., C. Vaughan Williams, and M. Elstein, *Pituitary-ovarian function in women with minimal or mild endometriosis and otherwise unexplained infertility*. *Clinical endocrinology*, 1992. **36**(2): p. 177-181.

70. Matorras, R., et al., *Infertile women with and without endometriosis: a case control study of luteal phase and other infertility conditions*. Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica, 1996. **75**(9): p. 826-831.
71. Badawy, S., et al., *Cellular components in peritoneal fluid in infertile patients with and without endometriosis*. Fertility and sterility, 1984. **42**(5): p. 704-708.
72. Prough, S., et al., *Peritoneal fluid fractions from patients with endometriosis do not promote two-cell mouse embryo growth*. Fertility and sterility, 1990. **54**(5): p. 927-930.
73. Kao, L., et al., *Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility*. Endocrinology, 2003. **144**(7): p. 2870-2881.
74. Lobo, R.A. and D.R. Mishell, *Mishell's textbook of infertility, contraception, and reproductive endocrinology*. 1997: Blackwell Science.
75. Giudice, L.C., et al., *The molecular basis for implantation failure in endometriosis*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2002. **955**(1): p. 252-264.
76. Lessey, B., et al., *Aberrant integrin expression in the endometrium of women with endometriosis*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1994. **79**(2): p. 643-649.
77. Ballard, K., K. Lowton, and J. Wright, *What's the delay? A qualitative study of women's experiences of reaching a diagnosis of endometriosis*. Fertility and sterility, 2006. **86**(5): p. 1296-1301.
78. Patel, M.D., et al., *Endometriomas: diagnostic performance of US*. Radiology, 1999. **210**(3): p. 739-745.
79. Okaro, E. and G. Condous, *Diagnostic and therapeutic capabilities of ultrasound in the management of pelvic pain*. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology, 2005. **17**(6): p. 611-617.
80. Chapron, C., et al., *Results and role of rectal endoscopic ultrasonography for patients with deep pelvic endometriosis*. Human Reproduction, 1998. **13**(8): p. 2266-2270.
81. Fedele, L., et al., *Transrectal ultrasonography in the assessment of rectovaginal endometriosis*. Obstetrics & Gynecology, 1998. **91**(3): p. 444-448.
82. Balleyguier, C., et al., *Ureteral endometriosis: the role of magnetic resonance imaging*. The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists, 2004. **11**(4): p. 530-536.
83. Bazot, M., et al., *Transvaginal sonography and rectal endoscopic sonography for the assessment of pelvic endometriosis: a preliminary comparison*. Human Reproduction, 2003. **18**(8): p. 1686-1692.

84. Piketty, M., et al., *Preoperative work-up for patients with deeply infiltrating endometriosis: transvaginal ultrasonography must definitely be the first-line imaging examination*. Human Reproduction, 2009. **24**(3): p. 602-607.
85. Bazot, M., et al., *Diagnostic accuracy of transvaginal sonography for deep pelvic endometriosis*. Ultrasound in obstetrics & gynecology, 2004. **24**(2): p. 180-185.
86. Cody, R.F. and S.M. Ascher, *Diagnostic value of radiological tests in chronic pelvic pain*. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, 2000. **14**(3): p. 433-466.
87. van der Wat, J. and M.D. Kaplan, *Modified virtual colonoscopy: a noninvasive technique for the diagnosis of rectovaginal septum and deep infiltrating pelvic endometriosis*. Journal of minimally invasive gynecology, 2007. **14**(5): p. 638-643.
88. Bazot, M., et al., *Deep Pelvic Endometriosis: MR Imaging for Diagnosis and Prediction of Extension of Disease I*. Radiology, 2004. **232**(2): p. 379-389.
89. Donnez, J., M. Nisolle, and J. Squifflet, *Ureteral endometriosis: a complication of rectovaginal endometriotic (adenomyotic) nodules*. Fertility and sterility, 2002. **77**(1): p. 32-37.
90. Kinkel, K., et al., *Diagnosis of endometriosis with imaging: a review*. European radiology, 2006. **16**(2): p. 285-298.
91. Kennedy, S., et al., *Immunoscintigraphy of endometriosis*. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 1990. **97**(8): p. 667-670.
92. Stegmann, B.J., et al., *Using location, color, size, and depth to characterize and identify endometriosis lesions in a cohort of 133 women*. Fertility and sterility, 2008. **89**(6): p. 1632-1636.
93. Redwine, D.B., *'Invisible' microscopic endometriosis: a review*. Gynecologic and obstetric investigation, 2003. **55**(2): p. 63-67.
94. Koninckx, P.R., et al., *Deeply infiltrating endometriosis is a disease whereas mild endometriosis could be considered a non-disease*. Annals of the New York Academy of Sciences, 1994. **734**(1): p. 333-341.
95. Yamashita, Y., et al., *Influence of severe endometriosis on gene expression of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in granulosa cells from patients undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization-embryo transfer*. Fertility and sterility, 2002. **78**(4): p. 865-871.
96. Othman, E.E.-D.R., et al., *Serum cytokines as biomarkers for nonsurgical prediction of endometriosis*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2008. **137**(2): p. 240-246.
97. Abrao, M., et al., *Tumor markers in endometriosis*. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 1999. **66**(1): p. 19-22.
98. De Carvalho, C.V., et al., *Genetic polymorphisms of cytochrome P450c17 α (CYP17) and progesterone receptor genes (PROGINS) in the*

- assessment of endometriosis risk*. Gynecological endocrinology, 2007. **23**(1): p. 29-33.
99. Jackson, L., et al., *Oxidative stress and endometriosis*. Human reproduction, 2005. **20**(7): p. 2014-2020.
 100. Bilibio, J.P., et al., *Serum prolactin and CA-125 levels as biomarkers of peritoneal endometriosis*. Gynecologic and obstetric investigation, 2014. **78**(1): p. 45-52.
 101. Shen, A., et al., *Diagnostic value of serum CA125, CA19-9 and CA15-3 in endometriosis: A meta-analysis*. Journal of International Medical Research, 2015. **43**(5): p. 599-609.
 102. Park, C. and S. Kim, *Rupture of an endometrioma with extremely high serum CA-125 level (> 10,000 IU/ml) and ascites resembling ovarian cancer*. European journal of gynaecological oncology, 2013. **35**(4): p. 469-472.
 103. Chen, F.-P., et al., *The use of serum CA-125 as a marker for endometriosis in patients with dysmenorrhea for monitoring therapy and for recurrence of endometriosis*. Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica, 1998. **77**(6): p. 665-665.
 104. Wang, Y., et al., *Genome-Wide Microarray Analysis of Long Non-Coding RNAs in Eutopic Secretory Endometrium with Endometriosis*. Cellular Physiology and Biochemistry, 2015. **37**(6): p. 2231-2245
 105. Xiaoyu, L., et al., *Serum differential proteomic analysis of endometriosis and adenomyosis by iTRAQ technique*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2014. **182**: p. 62-65
 106. Hsu, C.-M., et al., *The Role of Apurinic/Apyrimidinic Endonuclease DNA Repair Gene in Endometriosis*. Cancer Genomics-Proteomics, 2014. **11**(6): p. 295-301.
 107. Zhang, H., et al., *Use of proteomic analysis of endometriosis to identify different protein expression in patients with endometriosis versus normal controls*. Fertility and sterility, 2006. **86**(2): p. 274-282.
 108. Roman, H., *[Guidelines for the management of painful endometriosis]*. Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction, 2007. **36**(2): p. 141-150.
 109. Vercellini, P., et al., *A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis*. Fertility and sterility, 1993. **60**(1): p. 75-79.
 110. Moore, J., S. Kennedy, and A. Prentice, *Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis*. The Cochrane Library, 1997.
 111. Olive, D.L. *Medical therapy of endometriosis*. in *Seminars in reproductive medicine*. 2003.
 112. Chlouber, R.O., D.L. Olive, and E.A. Pritts, *Investigational drugs for endometriosis*. 2006

113. Lessey, B., et al., *Aberrant integrin expression in the endometrium of women with endometriosis*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1994. **79**(2): p. 643-649.
114. Vercellini, P., et al., *Endometriosis*. Drugs, 2009. **69**(6): p. 649-675.
115. Ebert, A.D., J. Bartley, and M. David, *Aromatase inhibitors and cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors in endometriosis: new questions—old answers?* European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2005. **122**(2): p. 144-150.
116. Grandi, G., et al., *Does dienogest influence the inflammatory response of endometriotic cells? A systematic review*. Inflammation Research, 2015: p. 1-10.
117. Lockhat, F.B., J.O. Emembolu, and J.C. Konje, *The efficacy, side-effects and continuation rates in women with symptomatic endometriosis undergoing treatment with an intra-uterine administered progestogen (levonorgestrel): a 3 year follow-up*. Human Reproduction, 2005. **20**(3): p. 789-793
118. Fedele, L., et al., *Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis*. Fertility and sterility, 2001. **75**(3): p. 485-488.
119. Gezer, A. and E. Oral, *Progestin therapy in endometriosis*. Women's Health, 2015. **11**(5): p. 643-652.
120. Andres, M.P., et al., *Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review*. Archives of gynecology and obstetrics, 2015. **292**(3): p. 523-529.
121. Dmowski, W., S. Headley, and E. Radwanska, *Effects of danazol on pulsatile gonadotropin patterns and on serum estradiol levels in normally cycling women*. Fertility and sterility, 1983. **39**(1): p. 49-55.
122. Barbieri, R., et al., *Danazol inhibits steroidogenesis*. Fertility and sterility, 1977. **28**(8): p. 809-813.
123. Borroni, R., et al., *Expression of GnRH receptor gene in human ectopic endometrial cells and inhibition of their proliferation by leuprolide acetate*. Molecular and cellular endocrinology, 2000. **159**(1): p. 37-43.
124. Dlugi, A., J. Miller, and J. Knittle, *Lupron depot (leuprolide acetate for depot suspension) in the treatment of endometriosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind study*. Lupron Study Group. Fertility and sterility, 1990. **54**(3): p. 419-427.
125. Spitz, I.M., *Progesterone receptor antagonists*. Nuclear Receptors as Drug Targets, 2008: p. 223-248.
126. Chwalisz, K., et al., *Selective progesterone receptor modulator development and use in the treatment of leiomyomata and endometriosis*. Endocrine reviews, 2005. **26**(3): p. 423-438.
127. DeManno, D., et al., *Asoprisnil (J867): a selective progesterone receptor modulator for gynecological therapy*. Steroids, 2003. **68**(10): p. 1019-1032.

128. Mattia-Goldberg, K.C., et al., *Treatment of endometriosis with the novel selective progesterone receptor modulator (SPRM) asoprisnil*. Fertility and Sterility, 2004. **82**: p. S83-S84.
129. Sun, Y., et al., *Mifepristone: a potential clinical agent based on its anti-progesterone and anti-glucocorticoid properties*. Gynecological Endocrinology, 2014. **30**(3): p. 169-173.
130. Tang, O.S. and P.C. Ho, *Clinical applications of mifepristone*. Gynecological endocrinology, 2006. **22**(12): p. 655-659.
131. Stoeckemann, K., C. Hegele-Hartung, and K. Chwalisz, *Effects of the progesterone antagonists onapristone (ZK 98 299) and ZK 136 799 on surgically induced endometriosis in intact rats*. Human Reproduction, 1995. **10**(12): p. 3264-3271
132. Dhingra, K., *Selective estrogen receptor modulation: the search for an ideal hormonal therapy for breast cancer*. Cancer investigation, 2001. **19**(6): p. 649-659.
133. Yavuz, E., et al., *Genistein causes regression of endometriotic implants in the rat model*. Fertility and sterility, 2007. **88**(4): p. 1129-1134.
134. Schultze-Mosgau, A., et al., *New developments in the use of peptide gonadotropin-releasing hormone antagonists versus agonists*. 2005.
135. Ezzati, M. and B.R. Carr, *Elagolix, a novel, orally bioavailable GnRH antagonist under investigation for the treatment of endometriosis-related pain*. Women's Health, 2015. **11**(1): p. 19-28.
136. Altintas, D., et al., *Comparison of the effects of cetrorelix, a GnRH antagonist, and leuprolide, a GnRH agonist, on experimental endometriosis*. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2008. **34**(6): p. 1014-1019.
137. Badawy, S.Z., et al., *Aromatase inhibitor (anastrozole) affects growth of endometrioma cells in culture*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2015. **188**: p. 45-50
138. Ferrero, S., et al., *Aromatase and endometriosis: estrogens play a role*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2014. **1317**(1): p. 17-23.
139. Langoi, D., et al., *Aromatase inhibitor treatment limits progression of peritoneal endometriosis in baboons*. Fertility and sterility, 2013. **99**(3): p. 656-662. e3.
140. Yildirim, G., et al., *Etanercept causes regression of endometriotic implants in a rat model*. Archives of gynecology and obstetrics, 2011. **283**(6): p. 1297-1302.
141. Uygur, D., et al., *Leflunomide—an immunomodulator—induces regression of endometrial explants in a rat model of endometriosis*. Journal of the Society for Gynecologic Investigation, 2006. **13**(5): p. 378-383.
142. Lu, D., H. Song, and G. Shi, *Anti-TNF- α treatment for pelvic pain associated with endometriosis*. Cochrane Database Syst Rev, 2013. **3**

143. Taylor, R.N., D.I. Lebovic, and M.D. Mueller, *Angiogenic factors in endometriosis*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2002. **955**(1): p. 89-100.
144. Becker, C.M. and R.J. D'Amato, *Angiogenesis and antiangiogenic therapy in endometriosis*. Microvascular research, 2007. **74**(2): p. 121-130.
145. Rodgers, W.H., et al., *Patterns of matrix metalloproteinase expression in cycling endometrium imply differential functions and regulation by steroid hormones*. Journal of Clinical Investigation, 1994. **94**(3): p. 946.
146. Sternlicht, M.D. and Z. Werb, *How matrix metalloproteinases regulate cell behavior*. Annual review of cell and developmental biology, 2001. **17**: p. 463.
147. Osteen, K.G., G.R. Yeaman, and K.L. Bruner-Tran. *Matrix metalloproteinases and endometriosis*. in *Seminars in reproductive medicine*. 2003.
148. Osteen, K.G., T.M. Igarashi, and K.L. Bruner-Tran, *Progesterone action in the human endometrium: induction of a unique tissue environment which limits matrix metalloproteinase (MMP) expression*. Front Biosci, 2003. **8**(1): p. d78-86.
149. Foyouzi, N., et al., *Effects of oxidants and antioxidants on proliferation of endometrial stromal cells*. Fertility and sterility, 2004. **82**: p. 1019-1022.
150. Sluijter, J.P., D.P. de Kleijn, and G. Pasterkamp, *Vascular remodeling and protease inhibition—bench to bedside*. Cardiovascular research, 2006. **69**(3): p. 595-603.
151. Groothuis, P.G., et al., *Adhesion of human endometrial fragments to peritoneum in vitro*. Fertility and sterility, 1999. **71**(6): p. 1119-1124.
152. Ikeda, U., et al., *Fluvastatin inhibits matrix metalloproteinase-1 expression in human vascular endothelial cells*. Hypertension, 2000. **36**(3): p. 325-329.
153. Romano, M., et al., *Inhibition of monocyte chemotactic protein-1 synthesis by statins*. Laboratory investigation, 2000. **80**(7): p. 1095-1100.
154. Esfandiari, N., et al., *Effect of a statin on an in vitro model of endometriosis*. Fertility and sterility, 2007. **87**(2): p. 257-262.
155. Kwintkiewicz, J., et al., *Statins inhibit proliferation of human endometrial stromal cells*. Fertility and Sterility, 2004. **82**: p. S69.
156. Oktem, M., et al., *High-dose atorvastatin causes regression of endometriotic implants: a rat model*. Human Reproduction, 2007. **22**(5): p. 1474-1480.
157. Gibran, L., et al., *Could statins constitute a novel treatment for endometriosis? Systematic review of the literature*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2014. **179**: p. 153-158.
158. Gottschal, C., et al., *Matrix metalloproteinases and TACE play a role in the pathogenesis of endometriosis*, in *Cellular Peptidases in Immune Functions and Diseases 2*. 2002, Springer. p. 483-486.

159. Kim, C., et al., *Increased telomerase activity and human telomerase reverse transcriptase mRNA expression in the endometrium of patients with endometriosis*. Human Reproduction, 2007. **22**(3): p. 843-849.
160. Kaczmarek, M.M., et al., *Assessment of VEGF-receptor system expression in the porcine endometrial stromal cells in response to insulin-like growth factor-I, relaxin, oxytocin and prostaglandin E 2*. Molecular and cellular endocrinology, 2008. **291**(1): p. 33-41.
161. Reeve, L., H. Lashen, and A. Pacey, *Endometriosis affects sperm–endosalpingeal interactions*. Human Reproduction, 2005. **20**(2): p. 448-451.
162. Kao, L., et al., *Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility*. Endocrinology, 2003. **144**(7): p. 2870-2881.
163. Fayez, J.A. and M.F. Vogel, *Comparison of different treatment methods of endometriomas by laparoscopy*. Obstetrics & Gynecology, 1991. **78**(4): p. 660-665.
164. Vercellini, P., et al., *Coagulation or excision of ovarian endometriomas?* American journal of obstetrics and gynecology, 2003. **188**(3): p. 606-610.
165. Hemmings, R., F. Bissonnette, and R. Bouzayen, *Results of laparoscopic treatments of ovarian endometriomas: laparoscopic ovarian fenestration and coagulation*. Fertility and sterility, 1998. **70**(3): p. 527-529.
166. Donnez, J., C. Wyns, and M. Nisolle, *Does ovarian surgery for endometriomas impair the ovarian response to gonadotropin?* Fertility and sterility, 2001. **76**(4): p. 662-665.
167. Canis, M., et al., *Ovarian response during IVF–embryo transfer cycles after laparoscopic ovarian cystectomy for endometriotic cysts of > 3 cm in diameter*. Human Reproduction, 2001. **16**(12): p. 2583-2586.
168. Loh, F.-H., et al., *Ovarian response after laparoscopic ovarian cystectomy for endometriotic cysts in 132 monitored cycles*. Fertility and sterility, 1999. **72**(2): p. 316-321.
169. Busacca, M., et al., *Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision*. American journal of obstetrics and gynecology, 1999. **180**(3): p. 519-523.
170. Hart, R.J., et al., *Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata*. Cochrane Database Syst Rev, 2008. **2**(2).
171. Adamson, D. *Surgical management of endometriosis*. in *Seminars in reproductive Medicine*. 2003.
172. Vercellini, P., et al., *Surgical versus medical treatment for endometriosis-associated severe deep dyspareunia: I. Effect on pain during intercourse and patient satisfaction*. Human reproduction, 2012: p. des313.
173. Duepre, H.J., et al., *Laparoscopic resection of deep pelvic endometriosis with rectosigmoid involvement*. Journal of the American College of Surgeons, 2002. **195**(6): p. 754-758.

174. Adamson, G.D. and D.J. Pasta, *Surgical treatment of endometriosis-associated infertility: meta-analysis compared with survival analysis*. American journal of obstetrics and gynecology, 1994. **171**(6): p. 1488-1505.
175. Olive, D.L., S.R. Lindheim, and E.A. Pritts, *Endometriosis and infertility: what do we do for each stage?* Current women's health reports, 2003. **3**(5): p. 389-394.
176. Suginami, H., et al., *Complete removal of endometriosis improves fecundity*. Gynecologic and obstetric investigation, 2002. **53**(Suppl. 1): p. 12-18.
177. Bailey, H.R., M.T. Ott, and P. Hartendorp, *Aggressive surgical management for advanced colorectal endometriosis*. Diseases of the colon & rectum, 1994. **37**(8): p. 747-753.
178. Coronado, C., et al., *Surgical treatment of symptomatic colorectal endometriosis*. Fertility and sterility, 1990. **53**(3): p. 411-416.
179. Anaf, V., et al., *Sigmoid endometriosis and ovarian stimulation: Case reports*. Human reproduction, 2000. **15**(4): p. 790-794
180. Nezhat, C., et al., *Robotic versus standard laparoscopy for the treatment of endometriosis*. Fertility and sterility, 2010. **94**(7): p. 2758-2760.
181. Averbach, M., et al., *Robotic rectosigmoidectomy: pioneer case report in Brazil. Current scene in colorectal robotic surgery*. Arquivos de gastroenterologia, 2010. **47**(1): p. 116-118.
182. Keenan, J.A., et al., *Regression of endometrial explants in a rat model of endometriosis treated with the immune modulators loxoribine and levamisole*. Fertility and sterility, 1999. **72**(1): p. 135-141.
183. Brown, J., S. Kives, and M. Akhtar, *Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **3**.
184. Momoeda, M., et al., *Long-term use of dienogest for the treatment of endometriosis*. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2009. **35**(6): p. 1069-1076.
185. Fischer, O., et al., *Effects of dienogest on surgically induced endometriosis in rats after repeated oral administration*. Gynecologic and obstetric investigation, 2011. **72**(3): p. 145-151.
186. Katayama, H., et al., *Effect of dienogest administration on angiogenesis and hemodynamics in a rat endometrial autograft model*. Human reproduction, 2010. **25**(11): p. 2851-2858.
187. Yilmaz, B., et al., *Atorvastatin causes regression of endometriotic implants in a rat model*. Reproductive biomedicine online, 2010. **20**(2): p. 291-299.
188. Bedaiwy, M.A., et al., *Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: a prospective controlled trial*. Human Reproduction, 2002. **17**(2): p. 426-431.
189. Overton, C., et al., *Peritoneal fluid cytokines and the relationship with endometriosis and pain*. Human reproduction, 1996. **11**(2): p. 380-386.

190. Abrão, M.S., et al., The use of biochemical markers in the diagnosis of pelvic endometriosis. *Human Reproduction*, 1997. 12(11): p. 2523-2527.
191. Xavier, P., et al., Serum levels of VEGF and TNF- α and their association with C-reactive protein in patients with endometriosis. *Archives of gynecology and obstetrics*, 2006. 273(4): p. 227-231.
192. Lermann, J., et al., Evaluation of high-sensitivity C-reactive protein in comparison with C-reactive protein as biochemical serum markers in women with endometriosis. *Fertility and sterility*, 2010. 93(7): p. 2125-2129
193. Simsek, Y., et al., *Atorvastatin exerts anti-nociceptive activity and decreases serum levels of high-sensitivity C-reactive protein and tumor necrosis factor- α in a rat endometriosis model*. *Archives of gynecology and obstetrics*, 2014. **290**(5): p. 999-1006.
194. Martinez, S., et al., *Serum interleukin-6 levels are elevated in women with minimal–mild endometriosis*. *Human Reproduction*, 2007. **22**(3): p. 836-842.
195. Somigliana, E., et al., *Use of the concomitant serum dosage of CA 125, CA 19-9 and interleukin-6 to detect the presence of endometriosis. Results from a series of reproductive age women undergoing laparoscopic surgery for benign gynaecological conditions*. *Human reproduction*, 2004. **19**(8): p. 1871-1876.
196. D'Hooghe, T., L. Xiao, and J. Hill, *Cytokine profiles in autologous peritoneal fluid and peripheral blood of women with deep and superficial endometriosis*. *Archives of gynecology and obstetrics*, 2001. **265**(1): p. 40-44.
197. Socolov, R., et al., *The value of serological markers in the diagnosis and prognosis of endometriosis: a prospective case–control study*. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2011. **154**(2): p. 215-217.
198. Türkiye endometriozis tanı ve yönetim kılavuzu 2014, Endometriozis-Adenomyozis derneği 2014 syf:25

ÖZGEÇMİŞ

05.02.1981 yılında hatayda doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Samandağ ilçesinde tamamladım. 2006 yılında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesini bitirdim. 2006-2007 yıllarında Sinop ili Saraydüzü ilçesinde Sağlık grup başkanlığı ve başhekimlik görevlerinde bulundum. 2007 ve 2011 yıllarında ise Sinop ili Durağan ilçesinde aile hekimliği yaptım. 2011-2012 yılı arası 6 ay süre ile Hatay İl Sağlık Müdürlüğü 112 Komuta Kontrol Merkezinde görev yaptım. Evli 2 çocuk babasıyım.

