

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

**ENDOMETRİOZİS' İN NON-İNVAZİV TANISINDA FARKLI
BİYOMARKIRLARIN DUYARLILIKLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI.**

UZMANLIK TEZİ
DR. SEFA ERDEM ÖZHAN

SAMSUN -2013

TEŞEKKÜR

Tezimi hazırlarken bana destek ve sabır gösteren; tüm yardımları için tez danışmanım Prof.Dr.Arif KÖKÇÜ ' e teşekkür ederim.

Tezimin ELİSA incelemelerini titiz bir biçimde yapan ve yardımlarını esirgemeyen Yrd.Doç.Dr.Keramettin YANIK 'a , ve yine yardımlarından ötürü Prof.Dr.Murat Günaydın a teşekkür ederim.

Tezimin istatistik hesaplamalarında bana destek olan Prof.Dr.Yüksel Bek e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TABLolar ve ŞEKİLLER LİSTESİ III KISALTMA LİSTESİ IV ÖZET V ABSTARCT VI

1. GİRİŞ & AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
 - 2.1. Endometriozis tanım ve Epidemiyoloji 2
 - 2.1.1. Retrograd menstruasyon-Transplantasyon teorisi 3
 - 2.1.2. Çöломik metaplazi-İndüksiyon teorisi 3
 - 2.1.3. Vasküler disseminasyon teorisi 4
 - 2.1.4. İmmun sistem teorisi 4
 - 2.1.5. Genetik faktörler 5
 - 2.1.6. Hormonal faktörler 5
 - 2.2. Semptomlar 6
 - 2.3. Klinik bulgular 7
 - 2.4. Görüntüleme çalışmaları 7
 - 2.5. Tanı 8
 - 2.6. Serum CA125 9
 - 2.7. Sınıflandırma 10
 - 2.8. Tedavi 11
 - 2.9. Prognoz , Gebelik seyri , kanser ilişkisi 16
3. Endometrioziste İmmunolojik Faktörler 17
 - 3.1. alpha enolase 18
 - 3.2. syntaxin-5 19
 - 3.3. macrofaj migrasyon inhibitory faktör 19
 - 3.4. human antiendometrium antibody 21
 - 3.5. Leptin 21
 - 3.6. IL-8 22
 - 3.7. Laminin 23
4. GEREÇ ve YÖNTEM 24
 - 4.1. Çalışma metodu ve hasta bilgileri 24
 - 4.2. Numunelerin hastalardan toplanması ve saklanması 24
 - 4.3. Serum biyomarkır ölçümleri 24
 - 4.4. İstatistiksel Analizler 25
5. BULGULAR 26
 - 5.1. CA-125 Seviyelerinin Karşılaştırılması 31
 - 5.2. Alpha Enolase Seviyelerinin Karşılaştırılması 32
 - 5.3. STX-5 Seviyelerinin Karşılaştırılması 33
 - 5.4. MİF Seviyelerinin Karşılaştırılması 34
 - 5.5. EMab Seviyelerinin Karşılaştırılması 34
 - 5.6. Leptin Seviyelerinin Karşılaştırılması 35
 - 5.7. IL-8 seviyelerinin karşılaştırılması 36
 - 5.8. Laminin seviyesinin karşılaştırılması 36
6. TARTIŞMA 38
7. SONUÇLAR 45
8. KAYNAKLAR 46

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. ASRM Endometriozis sınıflaması 10

Tablo 2. Endometriozis ve kontrol grupları arasında yaş ve vki nin karşılaştırılması 26

Tablo 3. Endometriozis evreleri arasında yaş ve vki nin karşılaştırılması 26

Tablo 4- Endometriozis evrelerine göre olguların dağılımı 27

Tablo 5. Endometriozis-kontrol gruplarının biyomarkır düzeylerinin karşılaştırılması 27

Tablo 6. Gruplar arasında farklılık gösteren biyomarkırların cut-off değerlerine göre endometriozis tanısındaki geçerlilikleri 28

Tablo 7. Kontrol ve endometriozis grupları arasında biyomarkır düzeylerinin farklılıklarının karşılaştırılması 28

Tablo 8. Kontrol grubu ve evrelere göre endometriozis grupları arasında biyomarkır düzeylerinin karşılaştırılması 29

Tablo 9. Kontrol ve endometriozis evreleri arasında istatistiksel fark tablosu 29

Tablo 10. Kontrol-endometriozis evreleri arasında biyomarkırların karşılaştırılması 30

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Serum CA-125 seviyesinin hasta ve kontrol grubundaki karşılaştırılması 31

Şekil 2. Serum CA-125 seviyesinin endometriozis evreleri ve kontrol grubundaki karşılaştırılması 31

Şekil 3. Serum alpha enolase seviyesinin endometriozis ve kontrol grubundaki karşılaştırılması 32

Şekil 4. Serum syntaxin-5 seviyesinin endometriozis ve kontrol grubundaki karşılaştırılması 33

Şekil 5. Serum syntaxin-5 seviyesinin endometriozis evreleri ve kontrol grubundaki karşılaştırılması 33

Şekil 6. Serum MİF seviyesinin endometriozis ve kontrol grubunda karşılaştırılması 34

Şekil 7. Serum EMab optcdensity seviyesinin endometriozis ve kontrol grubundaki karşılaştırılması 35

Şekil 8. Serum Leptin seviyesinin endometriozis ve kontrol grubundaki karşılaştırılması 35

Şekil 9. Serum IL-8 seviyesinin endometriozis ve kontrol grubunda karşılaştırılması 36

Şekil 10. Serum Laminin seviyesinin endometriozis ve kontrol grubundaki karşılaştırılması 37

Şekil 11. Serum Laminin seviyesinin endometriozis evreleri ve kontrol grubundaki karşılaştırılması 37

KISALTMALAR LİSTESİ

- AEA: Anti Endometrial Antibody
ASRM: American Society for Reproductive Medicine
B hücre: Humoral Bağışıklık Hücresi
Bcl-2: Apoptozu Engelleyen Protein
CA 125: Canser Antijen 125
DMPA: Depomedroksiprogesteron Asetat
EMab: Anti endometrial antikor
ENO1: Alpha Enolase 1
FSH: Folikül Stimulan Hormon
GAA: Glasiyal Asetik Asit, OFA: Ortofosforik Asit
GABA: Gama Amino Bütirikasit
GnRH: Gonadotropin–releasing Hormon
HLA-B7: Humon Lökosit Antijen B7
IgG ve IgA: İmmünglobulin G ve A
IVF: İn Vitro Fertilizasyon
KOK: Kombine Oral Kontraseptif
LH: Lüteinizan Hormon
MIF : Makrofaj migarasyon inhibitör faktör
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NK: Natural Killer
NSAİİ: Nonsteroid Anti-inflamatuar İlaç
R-AFS :Revised American Fertility Society
RANTES: T hücrelerinin salınımını ve sekresyonunu düzenleyen proteinler
RIA: Rahim İçi Araç
ROS: Serbest Oksijen Radikalleri
SHBG: Seks-Hormon Bağlayıcı Globulin
SPRM: Selektif Progesteron Reseptör Modülatörleri
SSS: Santral Sinir Sistemi
STX-5 : Syntaxin-5
T hücre: Timus Kaynaklı Hücre
TVS: Transvajinal Ultrason
VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

ÖZET

Amaç: Endometriozisde serum biyomarkırlarını değerlendirerek hastalığın klinik tanısını sağlayacak noninvaziv ve pratik testin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Etik Kurul onamı alındıktan sonra Haziran 2012 –Haziran 2013 tarihleri arasında pelvik ağrı, dismenore veya infertilite yakınmalarıyla Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran, klinik ve ultrasonografik muayeneyle endometriozis ön tanısı konulan, laparoskopi veya laparotomi planlanan 80 olgu çalışmaya alındı. İntraoperatif eksplorasyon ile ve/veya patolojik inceleme ile endometriozis tanısı konulmuş olan 60 olgu hasta grubunu, intaoperatif eksplorasyonda endometriozis dışında benign patolojiler saptanan veya herhangi bir patoloji saptanmayan 20 olgu kontrol grubunu oluşturdu. Laparoskopi veya laparotomi öncesi çalışma grubundan venöz kan örnekleri alındı. Alınan serum örneklerinin Ondokuz mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Elisa Labratuarında biyomarkır seviye ölçümleri yapıldı.

Bulgular: Yapılan istatistiksel testler sonucunda Endometriozis grubunda serum CA-125 , Syntaxin-5 ve Laminin seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.001$, $p=0.001$). Endometriozis evreleri karşılaştırıldığında Evre 1-2 ve 4 de STX-5 ve Evre 2-4 de Laminin seviyesi anlamlı olarak yüksek bulundu. CA-125 sensitivitesi %80 ,spesifitesi %75 , STX-5 sensitivitesi %78.3 , spesifitesi %70 , Laminin sensitivitesi %71.6 , spesifitesi %70 dir .

Sonuç: Biyomarkırların herhangi birinin tespitinin yerine birden çok markırın aynı anda belirteç olarak kullanılması endometrioziste tanıyı ve hasta takibinin yapılmasını kolaylaştıracaktır ve özgünlüğü artıracaktır.

Anahtar Kelimeler: Endometriozis, biyomarkırlar, otoantikör

ABSTRACT

Objective : The aim of this study is investigate serum biomarkers for practical test that will allow non-invasive diagnosis of endometriosis

Study Design: After obtaining consent from the Ethic committee , between June 2012- June 2013 pelvic pain, dysmenorea and infertility who admitted with complaints of Ondokuzmayis University Medikal Faculty Hospital , clinical and ultrasonographic examination, diagnosis of endometriosis, laparoscopy or laparotomy planned 80 patiens were enrolled. 60 patients were diagnosed as endometriosis with Intraoperative exploration or pathological analysis and 20 patients had any pathological results were considered control group. Venous blood samples were taken before the operation by laparoscopy or laparotomy. bio marker levels measured in Ondokuzmayis Universiyt Medikal Fakulty of ELISA Labratory..

Results: As a result of the statistical tests the levels of serum CA-125, Syntaxin-5 ,Laminin of the patients with endometriosis were highter than the controls $p<0.001$, $p=0.001$, $p=0.001$)

Compared stages for endometriosis a significant increase in Syntaxin-5 levels was seen in stages 1-2-4 , and in Laminin levels was seen in stages 2-4 . Sensitivity (80%) and spesifity (75 %) of the serum CA125 assay compared with STX-5 sensitivity (78.3%) and spesifity (70 %) and Laminin sensitivity (71.6%) and spesifity (70 %) .

Conclusion: This study showed that CA125, Syntaxin-5 and Laminin concentrations increased in the peripheral blood of woman with endometriosis .We conclude that a combination assay of CA125, STX-5 and Laminin improves the overall sensitivity and spesifity for the diagnosis of endometriosis.

Keywords: Endometriosis, biomarkers, autoantibody

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endometriozis, endometrial bez ve stromanın uterus kavitesi ve kas tabakası dışında bulunmasıdır. Endometriozis genel olarak benign, kronik ve östrojen bağımlı bir hastalıktır. Pelvik ağrı, dismenore ve infertilite gibi semptomlara neden olabilir. Endometriozisin patolojisi kesin olarak tanımlanmamıştır. Patogenezi henüz bilinmemekle birlikte bir takım kanıtlara işaret eden birçok teori öne sürülmektedir. Retrograd menstruasyon - transplantasyon, çöломik metaplazi - indüksiyon, vasküler disseminasyon, immün sistem teorileri bunlardan başlıcalarıdır. İmmün sistem hipotezi; endometrial implant ve inflamatuvar hücrelerin peritoneal kaviteye ulaşım, implantların proliferasyonunu başlatan, kapillerin desteğine ve peritoneal inflamasyonun bu alandaki lökosit kemotaksisine yol açan değişik sitokinlerin sekresyonunu açıklar (4). Bunun için, immün sistem endometriozisin klinik bulgularını ve kimlerde ne ölçüde gelişeceğini belirlemede rol alabilir (5,6).

Bu hastalığın tanısında bu gün için altın standart tanı yöntemi lapararoskopi ile lezyonun görülmesidir (7) . Bilindiği gibi laparoskopik invaziv bir yöntem olup, genel anestezi altında yapılan bir ameliyattır. Halbuki günümüzde tıp alanındaki gelişmeler, daha kısa sürede sonuç veren ve non invaziv olan yöntemler konusunda oldukça ilerleme göstermiştir. Bu bağlamda, endometriozisin aynı zamanda immün bir hastalık olduğu gösterilerek, endometriozis tanısında bazı immün markırların kullanılması gündeme gelmiştir. Literatürde, endometriozis tanısında bazı immün markırlar tek tek ve ayrı grup hastalar üzerinde endometriozis tanısı için çalışılmış, ancak tanıda hangisinin veya hangilerinin spesifite ve sensitivitesi daha yüksek olduğunu aynı grup hastalarda karşılaştıran bir çalışma yapılmamıştır. Ayrıca, şimdiye kadar, tek tek de çalışılmış olsa, bu markırların, endometriozisin şiddetini gösteren evrelere göre değişimlerini inceleyen bir çalışma mevcut değildir.

Çalışmada amaç, endometriozisin etyopatogenezinde rolü olduğu düşünülen bazı biyomarkırların değerlendirilmesidir. Bu nedenle endometriozisli olgularda eğer serum biyomarkır aktivitesinde normal populasyona göre bir fark tespit edilirse bu hipotezi doğrulayabiliriz. Böylece infertilitenin en sık nedenlerinden biri olan, yaptığı kronik pelvik ağrı ve komplikasyonlar yüzünden her yıl 100. 000 kadının histerektomi nedeni olan endometriozisin etyolojisi açıklanabilir ve non invaziv olarak tanısı konabilir. Etiyolojinin bilinmesi ile endometriozisde yeni tedavi yaklaşımları geliştirilebilir.

2. GENEL BİLGİLER

ENDOMETRİOZİS

2.1. Tanım

Endometriozis, endometrial bez ve stromanın uterus kavitesi ve kas tabakası dışında bulunmasıdır. En sık bulunduğu yerler pelvis olmakla birlikte vücutta herhangi bir yerde endometrial adacıklar görülebilir. İlk olarak, 1860 yılında Von Rokitansky tarafından tanımlanmıştır (8). Endometriozis terimi ise, John Sampson tarafından, 1921'de "çikolata kisti" olarak belirtilen perfore hemorajik ovaryan kistler ve over dokusu üstündeki lezyonların isimlendirilmesiyle ortaya çıkmıştır. Bu bulgunun nedeni olarak, endometrial dokunun fallop tüplerinden abdomen boşluğuna retrograd yolla yayıldığı teorisi ortaya atılmıştır (9) .

2.1. Epidemiyoloji

Endometriozisin genel popülasyondaki prevalansı bilinmemektedir. Bazı hastaların asemptomatik, mevcut semptomların da nonspesifik ve çeşitli olmasından ötürü prevalansını belirlemek zordur.

Endometriozis jinekolojik sebeple opere edilen hastaların % 1'inde, tubal sterilizasyon yapılan hastaların % 1- 7'sinde, pelvik ağrı nedeniyle laparoskopi yapılan hastaların % 12-32'sinde, infertilite nedeni ile laparoskopi yapılan hastaların % 9-50'sinde, kronik pelvik ağrı yada dismenore nedeni ile laparoskopi yapılan hastaların % 50'sinde tespit edilmektedir (1-3).

Çok doğum, uzamış laktasyon süresi ve geç menarş (14 yaş sonrası) endometriozis riskini azaltır(10). Doğum yapmamış olmak, erken menarş/geç menopoz, kısa menstrual siklus, uzamış mens ve müllerian anomaliler endometriozis riskini artırır (11). Endometriozis uzun-ince vücut tipi ve düşük body mass indeksine sahip kadınlarda daha sıktır (12).

Teşhiste ortalama yaş 25-35 arasındadır (13). Endometriozis postmenopozal hastalarda nadiren tespit edilir. Sosyoekonomik seviyesi yüksek olan kadınlarda endometriozisin daha sık görülmesi, gebeliği ertelemelerinden dolayı olduğunu düşündürmektedir (14-16).

Endometrioziste ailesel yatkınlık olabileceği ihtimali tartışılmaktadır. Bir kadında endometriozis varsa birinci derece akrabasında endometriozis olma ihtimali % 7'dir (17).

2.1.1. Retrograd Menstruasyon - Transplantasyon Teorisi

Retrograd Menstruasyon teorisi 1920'lerde ortaya atılmıştır ve halen en yaygın kabul edilen teori olarak görülmektedir. Menstrual dokunun fallop tüplerinden ilerleyerek pelvik organlara ekimi ve büyümesini izah eder (9). Daha sık, daha çok miktarda ve daha uzun süre menstruasyon paterni olan kadınlarda endometriozis gelişimi daha sıktır. Genital organlarda menstrual kanın dışarı atımını sağlayan yolda herhangi bir tıkanıklık olması endometriozis oluşum insidansını artırır (18). Endometriozis gelişen kadınlarda, endometrial hücreler/parçalar immün sistem/inflamatuar cevaptan kaçır, peritoneal mezotelyal hücrelere eklenir, submezotelyal ekstrasellüler matriksi istila eder ve burada makroskopik hastalığı oluştururlar. Ancak bu yolla endometriozis gelişiminde, periton sıvısı ve içeriğinin immün, hormonal, genetik, çevresel faktörlerinin ve endometriotik hücrelerin invazif potansiyelleri gibi etkenler belirleyici olmaktadır (19).

2.1.2. Çölomik Metaplazi - İndüksiyon Teorisi

Çölomik Metaplazi Teorisi 1919'da Mayer tarafından tanımlanmıştır. Çölomik kavite farklılaşmamış hücreler yada endometrial dokuya dönüşme potansiyeli olan hücreler içermektedir. Bu teori; embriyolojik çalışmaların sonucuna dayanarak, endometriumu da içeren tüm pelvik organların, çölomik kaviteyi döşeyen hücrelerden türemiş olduğunu savunmaktadır (20).

İndüksiyon Teorisi ise çölomik metaplazi teorisinin daha genişletilmiş formudur. Peritona yayılan endometrial debrisin, farklılaşmamış periton hücrelerini aktive ederek metaplaziye gitmesini sağlayan faktör salgıladığını ileri sürer. Periton hücrelerinin kendiliğinden yada bir etken yardımı ile metaplazi geliştirdiğini gösteren bir delil yoktur (21).

2.1.3. Vasküler Disseminasyon Teorisi

1925 yılında Halban tarafından endometrial hücrelerin uterin damar ve lenf sistemine girerek uzak organlara taşındığı tariflenmiştir. Otopsi çalışmalarına göre

pelvik endometriozis olgularının % 29'unda pelvik lenf nodlarının endometriozis içerdiği görülmüştür (20). Ayrıca endometrial adenokarsinomun lenfatik yolla yayılma eğilimi, endometriumun bu yolla kolaylıkla taşınabildiğini göstermektedir (21).

2.1.4. İmmün Sistem Teorisi

Bir hipotez endometrial implant ve inflamatuvar hücrelerin peritoneal kaviteye ulaşip, implantların proliferasyonunu başlatan, kapillerin desteğine (vasküler endotelial büyüme faktörü aracılığıyla) ve peritoneal inflamasyonun bu alandaki lökosit kemotaksisine yol açan değişik sitokinlerin sekresyonunu açıklar(4). Bunun için, immün sistem endometriozisin klinik bulgularını ve kimlerde ne ölçüde gelişeceğini belirlemede rol alabilir (5,6). Aynı şekilde, fare modelindeki deneyler nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların endometriozisin oluşumu ve ilerlemesini sınırlandıracağını savunur (22).

Endometriozisin patolojisinde değişmiş humoral ve hücrel immünite kanıtlanmıştır. Eksik hücrel immünite, anormal lokalizasyonlardaki endometrial dokunun varlığını tanımlanmasındaki yetersizlikte faydalı olabilir. Endometrioziste otolog endometrial dokuya karşı azalmış T hücre aracılı sitotoksiste, azalmış B hücre proliferasyonu ve azalmış lenfositik infiltrasyon gözlemlenmiştir (23). Natural killer hücre aktivitesinin azalması, otolog endometriumun azalmış sitotoksitesinin sonucunu açıklayabilir (24). Endometriozisli kadınların serum, serviks ve vajen salgılarında endometrium ve over dokularına karşı IgG ve IgA otoantikörleri saptanmıştır(21). Endometriozisli kadınlarda makrofaj aracılıklı sitolize karşı duyarlılık ve apoptoziste azalma ve endometrial dokuda anti-apoptotik gen olan Bcl-2 ekspresyonunda artış görülmüştür. Peritoneal kavite ve ektopik endometriumda makrofaj ve lökositlerin konsantrasyonu artmıştır. Bu hücreler endometriozisi olan kadınların peritoneal sıvısına sitokinler (İnterlökin-1, 6, 8, tümör nekrosis faktör, RANTES) ve büyüme faktörleri salgılar (25,26).

Sağlıklı kadınlarla karşılaştırıldığında endometriozisli kadınlarda astım, alerji, fibromiyalji, hipotroidizm, kronik yorgunluk sendromu gibi otoimmün hastalıklar daha fazla saptanmıştır (27).

2.1.5. Genetik Faktörler

Genetik faktörler belki endometriozise duyarlılıkta tek başına etkili olabilir. Endometriozis için aile eğilim olasılığı yıllardır kabul edilmektedir. Eğer bir kadının

endometriozisi varsa birinci derece akrabasında endometriozis gelişme olasılığı % 7'dir (17). İkizler arasında uyum gözlenmektedir (28). Çok sayıda genetik polimorfizimin endometriozisile ilişkisi tanımlanmaktadır (29-31). Epidemiyolojik araştırmalar endometriozis patogenezinde HLA-B7 alleli ile ilişki olabileceği düşündürmektedir. HLA-B7 ekspresyonu, NK hücre ve T lenfosit aracılıklı sitotoksik aktivitenin inhibisyonuyla ilintili bulunmuş ve bu da ektopik endometrial hücrelerin büyümelerinin bir genetik kontrol altında olabileceğine işaret etmektedir (32).

2.1.6. Hormonal Faktörler

Endometriozisin daha sık olarak üreme yaşlarındaki kadınlarda görülmesi, hastalığın bulgularının menopozla birlikte gerilemesi, östrojen replasman tedavisi alan bazı postmenopozal kadınlarda semptomların yeniden ortaya çıkışı, endometriozisin östrojen bağımlı bir hastalık olduğunu göstermektedir. Periferik dokularda ve ektopik endometrial dokularda aromataz enzimi ile androstenediondan üretilen östronun yine bu dokularda eksprese edilen 17- β -hidroksisteroid dehidrogenaz tip-1 enzimi ile daha potent bir östrojen olan östradiole dönüştürüldüğü görülmüştür. Ama östradiolü östrona dönüştüren 17- β -hidroksisteroid dehidrogenaz tip-2 enzimi ise ektopik endometrial dokularda eksprese edilmediğinden östrojenin inaktivasyonu da gerçekleştirilememektedir (33,34). Endometriozisli kadınlarda ötopik ve ektopik endometrial dokuda progesterona karşı azalmış endometrial sensivite gösterilmiştir (35).

2.2. Semptomlar

Ağrı endometriozis ile ilgili en sık semptomdur. Semptomatik hastaların yaklaşık olarak % 75'i pelvik ağrı ve/yada dismenoreden şikayetçidir. Diğer semptomlar: kronik pelvik ağrı, dismenore, disparoni, idrar semptomları, subfertilite, anormal menstrual kanama, kronik yorgunluk, bel ağrısıdır. Bu semptomlar diğer jinekolojik hastalıklar (pelvik inflamatuvar hastalık), irritabl barsak sendromu gibi hastalıklarda da mevcut olabilir (36). Semptomlardaki örtüşme sıklıkla tanının birkaç yıl gecikmesi ile sonuçlanır (37). Endometriozisli çoğu kadında tamamen asemptomatiktir.

Endometriozise bağlı pelvik ağrı aktif kanama, inflamasyon artışı, ağrı mediatörleri ve implantlarla ilişkili nörolojik disfonksiyona bağlı olabilir. Pelvik ağrı menstruasyondan hemen önce artar ve adet sonunda azalır. Endometriozisin evresi semptomların mevcudiyeti ve şiddeti ile korele değildir. Bu zıt ilişki;

semptomların implantların miktarından çok lokal peritoneal inflamatuvar reaksiyonla ilişkili olması ile açıklanabilir (38-40).

Anormal uterin kanama nedeni; oligoanovulasyon, luteinize unrüptüre folikül, luteal faz defekti ve fibroid gibi patolojilerden kaynaklanabilir.

Pelvik ağrı derin infiltratif endometriozis implantları olan kadınlarda daha sık ve ciddi olabilir (41,42). İnfiltrasyonun yerleşim yeri ve derinliği; dismenore, kronik pelvik ağrı, disparoni, diare, kabızlık, ağrılı defekasyon ve barsak krambı gibi semptomların ciddiyeti ve tipi ile koreledir(43). Özellikle, mens sürecinde olan ağrılı defekasyon ve derin ciddi disparoni, endometriozisin posterior derin infiltrasyonlarına bağlı olabilir. Kuldesak, uterosakral ligament, rektovajinal septum ve vajende invaziv endometriotik nodülleri olan hastalarda disparoni siktir (44).

Mesanedeki endometriozis asemptomatik olabilir yada mens süresi boyunca idrara çıkma sıklığında artma, ağrılı işeme, vesikal tenesmus gibi semptomlarla birlikte olabilir . Üretral endometriozis de asemptomatik olabilir yada gros hematüri ve kolik flank ağrısı gibi semptomlarla birlikte olabilir. Endometriozis hidroüreteronefroza bağlı renal fonksiyon kaybına yol açabilir .

Ekstrapelvik endometriozis vaka raporları çok sayıda mevcuttur. Pulmoner endometriozis adet döneminde oluşan hemoptizi ve dispne ile seyreder. Kutanöz endometrioziste ise adet döneminde oluşan ciltte hassasiyet, şişlik ve kanama vardır .

Subinfertilitenin nedeni; pelvik adezyonlar ve endometriomalara bağlı anatomik bozukluk ve/veya normal ovaryan fonksiyon/ovulasyon, fertilizasyon ve implantasyona negatif yönde etkili sitokin ve büyüme faktörü gibi maddelerin yapımına bağlı olabilir. Bozulmuş pelvik anatomi, oositin tubal tutulumunu ve transportunu bozabilir. Endometriozisi olan infertil kadınlarda özellikle hastalığın evresi ilerledikçe over rezervinin azaldığı görülmüş, IVF uygulamalarında ise oosit ve embriyo kalitesinde düşüş ve implantasyon oranlarında azalma saptanmıştır.

2.3. Klinik Bulgular

Endometriozisli kadınlarda klinik bulgular değişkendir ve implantların büyüklüğüne ve lokalizasyonuna bağlıdır .Sıklıkla muayenede anormal bulgular saptanmaz. Klinik bulgular mevcut olduğunda, sıklıkla posterior forniks palpasyonunda hassasiyet saptanır. Diğer sık klinik bulgular: posterior kuldesak yada uterosakral ligamentlerde lokalize hassasiyet, posterior kuldesak, uterosakral ligamentler yada rektovajinal septumda palpabl hassas nodüller, uterosakral

ligamentlerde endürasyon ve kalınlaşma, ağırlı uterus hareketleri, hassas adneksial kitle, adneks fiksasyonu ve retrovert uterusdur.

2.4. Görüntüleme Çalışmaları

2.4.1. Ultrasonografi

Transvajinal ultrason (TVS), ovaryan endometrioma tanısını koymada ya da bu tanıyı dışlamada yararlıdır. Periton yüzeyindeki implantları saptamada ve endometriotik adezyonların tanısında ultrason yeterli olamamaktadır⁽⁷⁾. Ultrasonografik incelemede endometriomalar 20 mm çapa ulaştıklarında TVS'nin tanisal yeterliliği artmaktadır. TVS'de endometriomalar düşük ve diffüz düzeyde internal ekojeniteye sahip hiperekojen cidarlı kistik yapılar şeklinde gözlemlenirler.

2.4.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MRG'nin endometriozis tanısında noninvazif bir yöntem olarak kullanımı yaygınlık kazanmaktadır. Endometriotik lezyonlar T1 ağırlıklı serilerde hiperintens, T2 ağırlıklı serilerde hipointens olarak izlenir. Yağ bazlı MRG tekniği ile 4 mm den büyük endometriomaların tanısı konulabilmektedir. Histopatolojik olarak gösterilmiş endometriotik lezyonların tanısında MRG'nin duyarlılığı % 61-71 iken özgüllüğü % 60-98 olarak raporlanmıştır ⁽⁴⁵⁾.

2.5. Tanı

Endometriozisin tanısında altın standart laparoskopi ile lezyonun gözle görülmesidir⁽⁷⁾. Eğer bu tanisal yaklaşım tam bir evaluasyondan sonra endometriozis ile uyumlu ise uzmanlar tarafından cerrahi onay olmadan ampirik medikal tedavi düşünülebilir. Ancak, ampirik tedaviye tatmin edici bir yanıt endometriozisin kesin tanısı yada endometriozisin tanısının dışlanması olarak yorumlanamaz ⁽⁷⁾. Seçenekler oral kontinü kombine kontraseptif ilaç yada GnRH agonisttir.

Laparoskopi öncelikle pelvik organlarda yerleşmiş endometriozis için tercih edilen tanı tekniğidir. Laparoskopinin menstrual siklusun hangi zamanında optimal olarak yapılması konusu açık değildir. Ancak hormonal tedavinin üç aylık süresi içinde yapılmamalıdır. Tanı için laparoskopi yapılmışsa, aynı seansta endometriozisin rezeksiyonu/ablasyonun yapılması uygundur ⁽⁷⁾.

Endometriozis tipik olarak overlerde, serozal yüzeylerde ve peritonda (özellikle posterior kuldesak, uterosakral ligamentler ve ovaryan fossa) endometriotik lezyonlar olarak izlenir. Bu lezyonlar siyah, koyu kahverengi yada mavi kırışık lezyon, nodül yada değişken boyutta bir fibrozis ile çevrili eski kanamayı içeren küçük kistlerdir. Ancak endometriotik lezyonlar değişik form ve kırmızı, mavi-siyah, sarı, kahverengi, beyaz yada karışık renklere sahip olabilir. Bu lezyonlar mikroskopik, makroskopik yada peritoneal bir pencere gibi olabilirler. Bu değişken görünümle tanıda hata olasılığını artırır (46).

Endometriozis tipik olarak periton, tüp ve barsaklara yoğun yapışık ince sıvı içerir. Derin infiltratif endometriotik nodüller uterosakral ligamentler, vajen, barsak, mesane, üreterler ve çoğunlukla peritonu 5 mm'nin üstünde gerebilir.

Laparoskopide belirgin pelvik damarların izlenmesi endometriozis bulgusu değildir, ama kronik pelvik ağrının nedeni olan pelvik konjesyon sendromunu düşündürebilir.

Laparoskopik tanının doğruluğu lezyonun lokalizasyonu, tipine ve operatörün tecrübesine bağlıdır. Eğer tanı hakkında şüpheler varsa şüpheli alanlardan biopsi alınmalıdır. Ayrıca, gizli mikroskopik implantlar normal görünen periton altında mevcut olabilir.

Endometriozisten şüphelenilen tüm kadınlara laparoskopi önerilmelidir. Hastalık endometriozisin yeri ve şiddetine göre evrelendirilir. Laparoskopide klasik endometriotik lezyonları olan kadınlara histolojik onay olmasa bile endometriozis tedavisi verilebilir.

2.6. Serum CA 125

CA 125; fallop tüpleri, endometrium, endoserviks, plevra ve periton epitelinde saptanan antijenik rolü olan bir glikoproteindir. Bu belirteç diğer pek çok pelvik hastalıkta da yüksek düzeylere ulaştığından endometriozis tanısında özgünlüğü kısıtlı olabilmektedir. Medikal ya da cerrahi tedavi sonrası normale dönmüş düzeyinin saptanması olası nükslerin takibinde yararlı olabilmektedir.

Endometriozisli kadınlarda serum CA 125 konsantrasyonu sıklıkla 35 IU/ml'den yüksektir. 100 IU/ml üstündeki değerler çoğunlukla ileri adezyon varlığı yada rüptüre endometrioma ile ilişkilidir (47-49).

Serum CA 125 evre 3 yada 4 olan kadınlarda iyi korelasyon gösterebilir,

endometriozisin sensitif bir indikatörü değildir. Ancak, preoperatif CA 125 konsantrasyon yüksekliği, dens pelvik adezyon nedeni ile barsak hasarı için yüksek risk taşıyan hastaları seçmek için kullanışlı olabilir. Böylece preoperatif barsak hazırlığı için avantaj sağlanmış olur.

2.7. Sınıflandırma

Endometriozis hastalığında birden çok sınıflandırma geliştirilmiştir. Bu sınıflandırmalarda anatomik lokalizasyon ve hastalığın şiddeti temel alınmıştır. En sık kullanılan sistem 1979'da yayınlanan ve 1996'da düzenlenen Amerikan Üreme Tıbbı Derneği'nin sınıflandırmasıdır (50). Bu sistem endometriotik implantların ve ilişkili adezyonların büyüklüğüne, derinliğine ve lokalizasyonuna puan verilerek yapılır. Bu sistem infertil kadınlarda endometriozis tedavisi sonrası gebelik başarısını tahmin etmek için kullanılır. Ağrısı olan hastalar için ayrı bir sınıflandırma mevcuttur. Bu sistem hastaların semptomları ile iyi korele olmayan ameliyat bulgularının raporlanmasında standart bir yaklaşım sağlar. Bu özellikle ileri evre olan hastaların fertilitate prognozunu tahmin etmede fayda sağlar (51,52). Tipik olarak endometriozis minimal, hafif, orta derece ve şiddetli olarak sınıflandırılır (Tablo 1).

PERITON	ENDOMETRIOZIS		< 1 cm	1 - 3 cm	> 3 cm
		Yüzeysel		1	2
	Derin		2	4	6
OVER	SAG	Yüzeysel	1	2	4
		Derin	4	16	20
	SOL	Yüzeysel	1	2	4
		Derin	4	16	20
POSTERIOR CUL DE SAC OBLİTERASYONU			PARSİYEL	KOMPLET	
			4	40	
OVER	ADEZYON		< 1/3'ü kaplı	1/3 - 2/3'ü kaplı	> 2/3'ü kaplı
	SAG	İnce	1	2	4
	SOL	Dens	4	8	16
	SAG	İnce	1	2	4
	SOL	Dens	4	8	16
	TUBA (*)	SAG	İnce	1	2
	SOL	Dens	4	8	16
	SAG	İnce	1	2	4
	SOL	Dens	4	8	16

(*) Fallop tüpünün fimbrial ucu tamamen örtülü ise 16 puan verilmelidir.

Tablo 1. ASRM (American Society for Reproductive Medicine) Endometriozis Sınıflaması.

Toplam skora göre endometriozis evresi;

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

Minimal hastalık önemli adezyon olmadan, izole implantlarla karakterizedir. Hafif endometriozisde belirgin adezyon yoktur. Periton ve overlerde 5 mm altında çekilmeye yol açan yüzeyel implantlar ile karakterizedir. Orta derece endometriozis multipl yüzeyel ve invaziv implantlar içerir. Peritubal ve periovaryan adezyonlar olabilir. Ciddi endometriozis büyük ovaryan endometrioma içeren multipl yüzeyel ve derin implantlarla karakterizedir. Film ve dens adezyonlar genellikle mevcuttur.

2.8. Tedavi

Endometriozis; ömür boyu optimal tedaviye gerek duyulan, operasyon tekrarından kaçınılması gereken kronik bir hastalıktır. Yoğun araştırmalara rağmen, endometriozisin optimal tedavisi açık değildir. Endometriozis tedavisi hastanın spesifik semptomları, semptomların şiddeti, endometriotik lezyonların lokalizasyonu, tedavinin hedefleri, hastanın yaşı, gelecekteki fertilitiyi koruma arzusuna dayanmalıdır.

2.8.1. Gözlem

Ağrısını hafif ağrı yakınması olarak tarifleyen ve minimal ya da orta evrede endometriozisi olan kadınlarda gözlem tedavisi uygun gözükmektedir. Çoğu yayında minimal ya da orta evrede endometriozisi olan kadınlarda gözlemin medikal ya da cerrahi tedaviler kadar başarılı olduğu görülmüştür.

Laparoskopi ile minimal ya da orta derecede endometriozis tanısı alan hastalarda bir yıl sonra yapılan sekond look laparoskopisinde hastaların % 29'unda hastalığın gerilediği % 42'sinde değişiklik göstermediği % 29'unda ise ilerlemiş olduğu saptanmıştır. İnfertilitede ise izlem yöntemi cerrahi tedavi ile karşılaştırıldığında daha düşük gebelik oranları saptanmıştır (21).

2.8.2. Medikal Tedavi

Nonsteroid Anti-inflamatuvar İlaçlar

Bu ajanlar, selektif olmayarak siklooksijenaz izoenzim 1 ve 2'yi inhibe eder. Bu enzimler, endometriozise bağlı ağrı ve inflamasyonda yer alan prostaglandin sentezinden sorumludur. Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar, endometriozisin laparoskopi ile gösterilmesinden önce primer dismenore veya pelvik ağrısı olan kadınlarda ve bilinen endometriozise bağlı minimal veya hafif ağrı yakınması olan kadınlarda sıklıkla ilk seçenek tedavidir. Hayvan modellerinde NSAİİ tedavisi ile

hastalıkta regresyon gösterilse de etkinlikleri halen tartışmalıdır. Endometriozis tedavisinde sıklıkla kullanılan NSAİİ ilaçlar naproksen, ibuprofen, ketoprofen ve mefenamik asittir.

Kombine Oral Kontraseptifler (KOK)

Bu ilaçlar, gonodotropin salınımını engelleyerek, menstrual kan akımını azaltarak ve implantları desidualize ederek etki gösterir. Bu ilaçlar geleneksel olarak, siklik veya çekilme kanaması için ara vermeden devamlı olarak kullanılabilir. Monofazik KOK'ler, endometriozis tedavisinde kullanılmıştır. Fakat multifazik KOK'lere klinik üstünlüğünü gösteren kanıt yoktur. Kontinü kullanımın dismenoreyi azaltmada ve hastalığın progresyonunu geciktirmede etkinliği gösterilmiştir⁽⁵³⁾. Ovulasyonu inhibe ettiğinden dolayı gebe kalmayı isteyen hastalarda kullanılmamalıdır.

Progestinler

Progestinler, östrojenlerin endometrium üzerindeki etkilerini antagonize eder ve başlangıçta desidualizasyona ve sonuçta endometriumda atrofiye neden olurlar. Progestinler, endometriozis tedavisinde çeşitli şekillerde uygulanabilirler. Bunlar oral progestinler, 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 progestinidir. Günlük oral yoldan 2-10 mg noretindron asetat da (NETA) endometriozis üzerinde etkindir. NETA tedavisi ile 6 ila 12 aylık süreçte dismenorenin % 92, kronik pelvik ağrının % 89 oranında azaldığı, % 58 oranında ise ara kanama oluştuğu belirtilmiştir. Endometriozis tedavisinde rahim içi araç (RİA) kullanılması nispeten yeni bir tedavi yoludur. Endometriumda yarattığı atrofi ile peritoneal kaviteye endometriotik hücre reflüsünü azaltır.

Selektif Progesteron Reseptör Modülatörleri (SPRM)

Bunlar, progesteron reseptör ligandıdır. Hem agonist, hemde antagonist etkileri vardır. MİFepriston, progesteron reseptörlerine bağlanarak endometrial hücrelerde apoptosise neden olan bir antiprogestajen ajandır. Endometriozisli kadınlarda oral 50 mg günlük dozlarda altı ay süreli kullanıldığında pelvik ağrı ve endometriozisi azalttığı

bulunmuştur. Asoprisinil endometriumda atrofi ve amenoreye neden olan bir SPRM'dir. Endometriozise bağlı ağrıyı ve dismenore yakınmasını azaltmaktadır (54).

Danazol

Danazol bir 17- α -etinin testosteron türevi bir androjendir. Baskın olan etki mekanizması, midsiklus lüteinizan hormon (LH) zirvesini baskılamak ve kronik bir anovuluar durum oluşturmaktadır. Danazol, seks-hormon bağlayıcı globulin (SHBG) üzerindeki reseptör alanlarına bağlanır ve serbest serum testosteron düzeylerini artırır. Bu da endometriotik implantlarda atrofi oluşturarak endometriozisle ilişkili ağrı semptomlarının oluşmasını engeller. Günde üç kez oral yoldan 200 mg danazolün altı aylık bir tedaviyi takiben endometriozise bağlı ağrı yakınmasını azalttığı ve implantları baskıladığı gösterilmiştir (21). Ne yazık ki, bu dozda önemli androjenik yan etkiler gelişir. Bu yan etkiler akne, sıcak basmaları, hirsutizm, kötü serum lipid profili, ses kalınlaşması, karaciğer enzimlerinde artış ve duyu durum değişikliğidir.

Gestrinone

Gestrinone bir 19-norsteroid türevidir. Antiprogestajenik, antiöstrojenik ve androjenik etkileri olmasına rağmen, baskın olarak progesteron çekilme etkisi oluşturur ve östrojen ve progesteron reseptör sayısını azaltır. Danazol gibi amenore ve endometrial atrofiye neden olur. Haftada 2.5-10 mg dozunda günlere bölünerek ya da haftada üç kez oral yoldan kullanılır. Etkinliği GnRH analoglarına benzerdir. Kemik yoğunluğu kaybına neden olmaz.

GnRH Agonistleri

Sürekli, pulsatil olmayan GnRH uygulamasını hipofizde desentizasyona, sonuçta overde steridogenezin kaybına neden olur. Bu özellikler, GnRH agonistlerinin endometriozis tedavisinde farmakolojik kullanımına olanak sağlar. Klinik kullanımdaki GnRH agonistleri leuprolid, buserelin, goserelin, nafarelin, histrelin, deslorelin, triptotelindir. Çoğu kez önerilen tedavi, toplam 3 ile 6 aydır. Agonistin kesilmesini izleyerek, 8 ile 10 haftada normal adetler tekrar başlar (33). GnRH uygulamaları bir tür medikal menopoza yaratır ve hipoöstrojenik yan etkiler oluşturur. Hipoöstrojenik yakınmalar sıcak basmaları, uykusuzluk, azalmış libido, vajinal kuruluk ve başağrılarıdır. Bu yan etkileri azaltmak amacıyla "add-back terapi" olarak adlandırılan

progesteron ya da östrojen/progesteron terapisi tedaviye eklenebilir. Disparoni semptomunda diğer ajanlardan daha etkili olduğu gösterilmiştir.

2.8.3. Deneysel Tedaviler

2.8.3.1 Aromataz İnhibitörleri

Endometriozisli kadınlarda sitokrom p-450 aromataz enziminin artmış ekspresyonu görülmüştür. Aromataz inhibitörleri aromataz p-450 enziminin aktivitesini baskılar. Anastrozol ve letrozol aromataz inhibitörleridir. Aromataz inhibitörlerinin başlangıçtaki etkileri lokal ve sistemik östrojen düzeylerini düşürüp FSH ve LH da bir artışa yol açmaktır. Aromataz inhibitörleri endometriozisle ilişkili ağrı tedavisinde kullanılır (55). Aromataz inhibitörlerinin hipoöstrojenik yan etki profilleri GnRH agonistlerinininkine benzerdir, fakat ciddi, tedavisi güç endometriozis olgularında daha umut verici görünmektedir. Aromataz inhibitörleri ovulasyon veya anovulasyonlu infertil kadınlarda, ovulasyonu başlatmak için kullanılabilirler.

2.8.3.2. İmmünomodülatör Ajanlar

Endometrial hücrelerin peritona implantasyonuna engel olarak etki ederler. İnterferon alfa 2 β , loksoribin, pentoksifilin, TNF- α inhibitörleri ve interlökin-12 endometriozis tedavisinde kullanılan immünomodülatör ajanlardır. Pentoksifilin aslında periferik damar hastalıklarında kullanılan, ksantin türevi bir fosfodiesteraz inhibitörüdür. Sitokinlerin inflamatuvar etkilerini azaltır. Etanercept TNF- α salınımını azaltan immünomodülatör ilaçtır. Romatoid artirit, kalp yetmezliği, multipl skleroz hastalıklarının tedavisinde kullanılır. TNF- α blokörleri ileri evre endometriozis ve infertilite tedavisinde IVF'den önce kullanılarak çalışmalar yapılmaktadır. Fakat etkinliklerine dair yeterli çalışma yoktur.

2.8.3.3. Anjiyogenez İnhibitörleri

Endometriotik implantlarda artmış VEGF ekspresyonu gözlemlenmiştir ve periton sıvısında VEGF konsantrasyonu ile hastalığın şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. Hayvan çalışmalarında VEGF inhibitörü ve anjiyostatik ajanların endometriotik lezyon progresyonunu azaltıcı etkilerini gösterilmiştir(56).

2.8.4. Cerrahi Tedavi

Endometriozis tanısında temel yöntemin laparoskopi olması, endometriozisin tanı anında cerrahi tedavisini ilgi çekici bir seçenek haline getirmektedir. Endometriozise bağlı yakınmaların giderilmesinde hangi ablasyon yönteminin en etkin ve uygun olduğu tartışmalıdır. Lazer ablasyon, geleneksel endometriozis elektrocerrahi ablasyonundan daha etkin görünmemektedir. Evre 1 veya 2 endometriozisi olan kadınlarda, endometriozis lezyonlarının ablasyonu ile eksizyonunu sonrasında ağrı oranlarında benzer azalma görülmüştür. Pelvik ağrı ve adezyon arasında belirgin bir bağlantı yoktur. Endometrioma kistlerinde uygulanan kistektomi sonrası, kist kapsülünün ablasyonuna oranla daha az pelvik ağrı olduğu görülmüştür. Yirmi dört aylık izlem süresinde gebelik oranları kistektomi sonrası % 67 iken, kist kapsülü ablasyonu sonrası % 24'dü. Endometriomaların ilk operasyonu izleyen iki yıl içerisinde yaklaşık % 15 oranında nüks ettiği bulunmuştur (57). Presakral nörektomi sonrası konservatif işlemlere kıyasla pelvik ağrıda anlamlı azalma gösterilmiştir (58). Endometriozis implantlarının laparoskopik yöntemle çıkarılması yüksek etkinlik ve düşük morbidite oranları göstermiştir. Laparoskopi, laparotomiden daha az "de novo" adezyon oluşumuna neden olmaktadır (59). Histerektomi ve bilateral ooferektomi, üreme fonksiyonlarını korumak istemeyen endometriozisli kadınlarda kesin ve en etkili tedavidir. Endometriozis tedavisindeki etkinliğe rağmen, histerektomi ve bilateral ooferektominin dezavantajları cerrahi riskler, ağrının tekrarlanması ve hipoöstrojenizme bağlı yakınmalardır. Histerektomi ve bilateral ooferektomi yapılan kadınların % 10'u, tekrarlayan yakınmalardan söz eder ve % 3.7'sinde ek pelvik cerrahi gerekir (60). Sonuç olarak histerektomi ve bilateral ooferektomi, çocuk doğurma isteği bulunmayan, osteoporoz ve libido azalması gibi olası prematür hipoöstrojenizm risklerini kabul eden kadınlara yapılmalıdır. Östrojen replasman tedavisi, osteoporoz veya azalmış libido gibi hipoöstrojenik yan etkileri önlemek için düşünülmelidir. Kanıt olmamasına rağmen beklenen doğal menopoz zamanına kadar verilmesi önerilmektedir.

2.9.1. Prognoz

Endometriozis tanısı koyulan hastalara operasyondan 6-12 ay sonra sekond look laparoskopi yapılmış. Tedavi verilmeyen kadınların % 29-45'de ilerleme, % 22-29'unda gerileme ve % 33-42'sinde stabil kalma görülmüş (61-63).

2.9.2. Gebelik Seyri

Endometriozis semptomları gebelikte sıklıkla görülmez yada geriler. Endometrioziste gebeliğin uzun dönem etkileri açık değildir. Yirmi üç vakalık bir araştırmada endometriotik lezyonların birinci trimester boyunca büyümeye, gebelik ilerledikçe gerilemeye eğilimli olduğu görülmüştür⁽⁶⁴⁾. Maymunlarda yapılan bir çalışmada, gebeliğin hafif ve orta derece endometrioziste komplet rezolüsyon sağladığı görülmüştür⁽⁶⁵⁾.

2.9.3. Kanser ile İlişkisi

Endometriozis epitelyal over kanseri için bağımsız bir risk faktörüdür. Yapılan büyük serili bir çalışmada ovaryan endometriozisin malign transformasyon riski yaklaşık % 2,5 bulunmuş, yapılan başka bir çalışmada risk saptanmamıştır⁽⁶⁶⁾.

Endometriozis ve ovaryan kanser arasındaki bağlantıyı açıklayacak iki mekanizma önerilmektedir⁽¹⁾. Endometriozis hücrelerinin transformasyona uğraması yada⁽²⁾ endometriozis ve ovaryan kanserin genetik yatkınlık, immün disregülasyon ve çevresel faktörler gibi ortak risk faktörleri içermesi olabilir⁽⁶⁷⁾.

Endometriozis ve ovaryan karsinomların spesifik tipleri arasında nedensel bir ilişki var gibi görünmektedir. Malignite riski azdır ve endometriozis premalign lezyon olarak düşünülmemelidir. Endometriozisli kadınların ovaryan kanser için izlenimi düşük bir risk faktörü olduğu ve efektif bir tarama testi olmadığı için önerilmez.

3. Endometriozisde İmmunojenik Faktörler

Retrograd menstrüasyon, kadınlarda sık görülen bir olay olsa da retrograd menstrüasyonu olan her kadında endometriozis gelişmez. Endometrial dokunun peritona tutunması, yaşamını devam ettirmesi ve çoğalması dönemindeki immünolojik bozukluk karmaşıktır. Endometriozisli kadınlarda immün sistemde değişiklikler olabilir ve hastalık pelvik kaviteden kaynaklanan canlı endometrial hücrelerin azalmış immünolojik klirensi sonucu gelişebilir⁽⁶⁸⁾. Otolog endometrial hücrelere karşı azalmış hücre kaynaklı sitotoksitenin, endometriozisle beraber olduğu rapor edilmiştir⁽⁶⁹⁻⁷¹⁾. Bu çalışmalarda kullanılan tekniklerin hedef hücre ve metodlarında belirgin değişkenlik mevcuttur^(72,73). Otolog endometrial hücrelerin, bir kadının immün sistemine doğal bir hedef oluşturduğunu söylemek zordur, çünkü

diğer otolog dokuların otolog transplantasyonu genelde başarılıdır (70). Endometriozisi olan hastaların olmayanlara göre otolog endometrial hücelere karşı daha düşük NK hücre aktivitesine ve sitotoksositeye sahip olduğu gösterilmiştir (74).

Ektopik endometriumun bir özelliği de immün süpresif faktörleri fazla miktarda salgılama kabiliyetinin olmasıdır ve böylece ektopik dokunun temizlenmesinde azalmaya sebep olur. Otoimmün cevabın klinik ile ilişkisi, serum otoantikör seviyesi ve endometrial seviyedeki hücre hasarı arasındaki korelasyon ve endometriozisi olan kadınların farmakolojik olarak otoantikörlerinin azaltılması sayesinde fertilitelerinin düzelmesi ile desteklenir (75).

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki endometriozisi olan kadınların periton sıvılarında daha fazla aktif makrofaj ve diğer immün sistem hücreleri ve ayrıca daha fazla büyüme faktörü ve sitokin bulunmaktadır (76).

Sitokinler, uyarılmış lenfosit, monosit, makrofaj ve diğer bazı hücrelerde sentezlenen ve salındıkları zaman, salındıkları hücrenin çevresindeki hücelere (parakrin) veya doğrudan salındıkları hücreler üzerine etkili (otokrin); çoğu 20-30 kD ağırlığında bir grup potent peptid veya glikoprotein yapısında suda çözünebilir maddelerdir. İmmün ve inflamatuvar olaylara katılan hücrelerin etkinliklerinin artırılması sitokinler aracılığı ile olur.

Tsuda ve arkadaşları sitokinlerin sadece immün hücrelerden değil endometriotik implantlardan da salgılandığını ileri sürmüşlerdir (77).

Sitokinler genel olarak Lenfoid hücrelerin ve diğer bazı hücrelerin çoğalmasını ve farklılaşmasını sağlar, immün cevabı düzenleyerek baskılar veya şiddetlendirirler, inflamasyona katılan hücreleri aktive ederler; reaksiyon yerine toplayarak orada tutarlar.

3.1. Alpha enolase

Enolaz hücresel fizyolojide doğrudan ve dolaylı rolleri olan, önemli sitoplazmik glikolitik bir enzimdir. Alfa enolase mememelilerde bulunan üç enolaz izoenziminden biridir. Homodimerik çözünen bir enzimdir. Alfa enolase uzun protein kolu 48 kDA olup, hem sitoplazma hem çekirdekte bulunurken, kısa protein kolu 37 kDA olup çoğunlukla çekirdekte bulunur. Glikolizden başka hücre büyümesi, hipoksi toleransı alerjik yanıtlarda önemli rol oynar. Ayrıca, lökositler ve nöronlar gibi çeşitli hücre

tiplerinin hücre yüzeyi üzerinde bir plazminojen aktivatörü ve reseptör olarak damar içi ve hücre etrafındaki fibrinolitik sistem olarak işlev yapabilir. İmmünglobulin üretimini uyarır.

İmmünoregülasyonda α -enolaz için antikor genel bir kusur göstergesi olarak kabul edilir, Bunlar SLE, astım, otoimmün poliglandüler sendrom¹, endometriozis ve prematur overyan yetmezlik gibi infertiliteyle ilişkili otoimmün sendromlarla ilişkilendirilir. α -enolaz otoantikor seviyesi arttıkça astım şiddeti ve IVF de gebelik kayıp oranları artmaktadır, bunun antikor artışıyla inflamasyon artışı korelasyonuna bağlı olduğu düşünülüyor (78).

Endometrium adenokarsinomunda tanımlanmış olup, saflaştırılan rekombinant insan alfa enolaz enzimi, endometriozis hastalarının serumlarında antiendometrial antikorların teşhis ölçümü için, belirli bir antijenik aracı olarak değerlendirilmiştir (79).

3.2. Syntaxin-5

Golgi ve endoplazmik retikulumla ilişkili bir veziküler transport ve membran füzyon protein reseptörüdür. Bu proteinler hücre zarında bulunur, belirli sinaptik vezikül yerleştirme ve füzyona izin veren v-SNAREs (vesicle SNAP) reseptörleri olarak görev yaparlar. Kodlanmış proteinler Endoplazmik retikulumdan golgiye transferi düzenler ve otofajide önemli bir rol oynar. Kodlanmış proteinlere hedeflenmiş otoantikorlar endometriozis için tanısal bir belirteç olabilir. Endometriozis hasta serumlarında otoantikor varlığının araştırıldığı bir çalışmada STX-5 otoantikorları kontrol grubuna göre anlamlı farklılık göstermiştir (80).

3.3. Makrofaj Migrasyon İnhibitör Faktör (MİF)

ilk olarak 1966'da makrofaj migrasyonunu inhibe edici molekül olarak tanımlanmıştır (81). 115 aminoasit içeren 12,5 kDa ağırlığında peptittir (82). T ve B lenfositleri, monosit ve makrofajlar, eozinofiller, nötrofiller, mast hücreleri, epitelyal hücreler, ön hipofiz bezi, karaciğer, beyin, böbrek, pankreas tarafından MİF'in salgılandığı tesbit edilmiştir (83, 84).

MİF'in gecikmiş tip hipersensitivitede rolü olduğu gösterilmiştir, bağışıklık hücrelerinin pro-inflamatuar fonksiyonlarını destekleyen konak bağışıklık sisteminin

önemli bir düzenleyicisi olarak bilinir. Bu lenfokin JAB1 proteinle birlikte çevre plazma zarına yakın sitoplazmada kompleks şekindedir, ve integrin sinyal yollarında ek bir rol oynar. Glikokortikoidlerin anti-inflamatuar etkilerinin bastırılması yoluyla konak savunmasında makrofaj fonksiyonunu düzenlenler.

Buna ek olarak, MİF'in anjiyojenez, kanser oluşumu ve çok sayıda enflamatuar otoimmün hastalıkta rol aldığı gösterilmiştir (85).

MİF biyolojik özellikleri rahim dışında endometriyal hücrelerin anormal büyümesi ve sıklıkla lokal ve sistemik seviyelerinde görülen bir kronik immünoinflamatuvar reaksiyonu ile karakterize edilen endometriozis hastalığı ile tutarlıdır. Bu ektopik endometrial hücrelerin endotel hücre çoğalması önemli bir aracı olan MİF'le ilişkili olup, endotel hücre çoğalmasında periton MİF konsantrasyonlarının belirgin bir yükseklik ortaya koyduğu görülmüştür (86). MİF endometriozisi olan kadınların peritoneal makrofajlarından daha fazla üretilir (87).

Endometriozisde normal doğurgan kadınların periferik kan monositleri ile karşılaştırıldığında daha yüksek bir sitotoksitate göstermektedir. Bu nedenle hem lokal hem sistemik seviyelerde monosit / makrofaj aktivasyonunu olası katılımı MİF ile ilişkili olduğu düşünülür. Şu anda monositlerin endometriozis patogenezinde nasıl rol aldığı net değildir, endometrial hücre çoğalması, sitokinlerin teşviki ve çok sayıda büyüme faktörleri salgılanması ile rol oynadığına inanılmaktadır.

MİF' in dolaşımında ve lokal peritonda erken, vaskülarize ve en aktif endometriozisde daha yüksek miktarda olduğunu ve daha fazla ifade edildiğini gösterir yayınlar mevcuttur (86).

3.4. Human Antiendometrial Antibody

Birçok araştırmacı dolaşan antiendometrial antikolar ve cerrahi olarak doğrulanmış endometriozis arasında bir korelasyon göstermiştir. Antiendometrial antikolar pasif hemaglutinasyon (88-91), immundifussion, western blot, immunflorasans, immunhistokimya, ELİSA (92-96) gibi birçok çalışmada serumda ve periton sıvısında gösterilmiştir. AEA için çeşitli antijenler tanımlanmıştır.

indirek immunflorasan yöntemi , dolaşımında AEA nın alt tipi olan IgG' i hedef gösteren antijenleri belirlemede, premenapozal tanısız cerrahi geçiren hastaların biyopsilerinde, primer olarak endometrial gland epitelinin sitoplazmasında lokalize olduğunu göstermede kullanıldı (97-99).

İnfertil hastalarda yapılan bir çalışmada endometrial ve overyan otoantikolar tanımlanmıştır. Antiendometrial antikolar başlıca endometriozis ve tubal faktör infertilesiyle ilişkili bulunmuştur. Burada, ötopik endometrium ve endometriozis doku parçalarının kendi antijenik hedeflere karşı otoimmün antikor üretimini teşvik ettiği düşünülmektedir (100). Bu çalışmada endometriozisde spesifik immün yanıtı oluşturan otoantijen proteinleri; fetuin-A (formerly named α 2-Heremans Schmidt glycoprotein, MW 64 kDa), transferrin (MW 72 kDa) ve α -enolase (MW 47 kDa) (101) olarak tanımlanmıştır.

3.5. Leptin

1994 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından keşfedilen leptin, sitokine benzeyen ve 167 aminoasit içeren protein yapısında bir hormondur. Molekül ağırlığı 16 kD'dir ve vücutta birçok alanda fonksiyon gördüğü tespit edilmiştir. İnsanlarda 7. kromozomun uzun kolunda bulunan (7q31) ob/ob geninde kodlanmıştır. Vücutta başlıca adipoz dokuda sentezlenen leptinin, bir miktar plasenta, gastrik epitel, iskelet kası, hipofiz ve meme bezi tarafından da salgılandığı gösterilmiştir. Kanda serbest ve proteine bağlı formda bulunur. Leptinin aktivitesinden serbest formun sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Leptinin vücuttaki başlıca rolü hipotalamus üzerine negatif geri bildirim etki ile gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenlemek ve obezite gelişmesini engellemektir (102). Ayrıca, metabolizmanın düzenlenmesi, cinsel gelişim, üreme, hematopoez, immünite, gastrointestinal fonksiyonların düzenlenmesi, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, anjiyogenez ve osteogeneziste de çok önemli rolleri olduğunu saptanmıştır.

Gerek leptin defekti (ob/ob), gerekse leptin reseptör defekti (db/db) olan farelerde immün fonksiyonların bozulduğu tespit edilmiştir. Leptin makrofajları aktive ederek fagositozu güçlendirir ve pro- ve anti-inflamatuar sitokin salınımını uyarır (103). Leptinin overde de eksprese edildiğinin anlaşılması (104,105) leptinin reproduktif sistem üzerinde de önemli etkilere sahip olabileceğini düşündüren ilk keşifler olmuştur. Bir çalışmada leptinin endometriozis olan kadınların periton sıvısında önemli ölçüde artmış olduğu gösterilmiştir (106).

3.6. IL-8

CXC kemokin ailesinden, 8-14 kD ağırlığında bir sitokindir. NCF olarak da bilinir. Periferik kan mononükleer hücreleri, fibroblastlar, endotelial hücreler ve keratinositler tarafından sentezlenir. Yapımı IL-1 ve TNF tarafından uyarılmaktadır. İmmün cevapta inflamasyon bölgesine nötrofil kemotaksisine sebep olan en önemli mediatördür. Bu özelliği sebebiyle monosit kökenli büyüme faktörü (MDGF) olarak da adlandırılmıştır.

Gebe olmayan normal endometriumda İL-8 perivasküler alanda tespit edilmiştir ⁽¹⁰⁷⁾. Bu endotel hücreleri üzerinde doğrudan etkisi olduğu kadar dolaşımdaki lökositlere de kemotaktik etkisi olduğunu düşündürmüştür. Nötrofil aktivasyonu etkisi endometriozis gibi inflamatuvar hastalıkların patogenezi açıklar ⁽¹⁰⁸⁾. Yapılan iki çalışmanın raporuna göre endometriozisli hastaların periton sıvılarında İL-8 konsantrasyonu artmıştır ^(109,110). Fakat konsantrasyonu hastalığın evre ve yaygınlığı ile uygunluk göstermemiştir.

3.7. Laminin

Laminin gland epiteli ve endotelial hücrelerin bazal membranında bulunan çok fonksiyonlu bir glikoproteindir. Memelilerde yaklaşık 15 laminin türü tanımlanmıştır, laminin ekspresyonu en geniş ölçüde epitelial bazal membrandan olur. Özellikle organ kültür çalışmalarında laminin epitelial gelişimde önemlidir. Laminin birçok aktif biyolojik molekül içerir, çoğunlukla $\beta 1$ ve $\gamma 1$ den oluşan 11 zinciri paylaşır.

Laminin sekretuar fazda endometriyal stromal hücreler etrafında progresif olarak birikir. Proliferatif fazdaki stromal hücreler laminin pozitif materyal sergilemez. Endometriozisde laminin, fibronektin ve laminin-kollajen integrin reseptörlerinde niteliksel farklılık saptanmamıştır. Normal ve endometriyal lezyonlarda integrinlerin aynı paterni gösterdiği bildirilmiştir ⁽¹¹²⁾.

Bir çalışmada IgG anti Laminin-1 antikoru endometriozisle ilişkilendirilmiştir ⁽¹¹⁴⁾. Endometriozis lezyonlarında laminin-1 mRNA sını tespit edilmiştir ⁽¹¹¹⁾. Yine başka bir çalışmada endometriozisi olmayan hastalarla karşılaştırıldığında anti laminin-1 antikor titreleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ⁽¹¹³⁾.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. Çalışma Metodu ve Hasta Bilgileri

Etik kurul onayı alındıktan sonra Haziran 2012 – Haziran 2013 tarihleri arasında pelvik ağrı, dismenore veya infertilite yakınmalarıyla Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Polikliniğine başvuran, klinik ve ultrasonografik muayeneyle endometriozis ön tanısı konulan, laparoskopi veya laparotomi planlanan 120 olgu çalışma kapsamına alındı. Olgulardan aydınlatılmış onam formu alındı. Olgu seçim kriterleri hormon tedavisi kullanmayan ve son altı ay içerisinde gebelik yaşamamış, otoimmün ve pelvik enflamatuar hastalığın olmaması olarak kabul edildi. Olgulara menstrüel siklusun foliküler fazında genel anestezi altında laparoskopi ve /veya laparotomi uygulandı.

4.2. Numunelerin hastalardan toplanması ve saklanması

Operasyondan ortalama bir saat önce çalışma ve kontrol grubunda hastalar oturur pozisyonda normal oda sıcaklığında (24 °C), sağ veya sol kol antekubital bölgeden, bölge temizliği alkollü pamuk yardımıyla yapıldıktan sonra, standart kan alma tekniği kullanılarak yaklaşık 6-8 cc kadar serum örnekleri alındı. Alınan kan, enjektörden antikoagulan madde içermeyen kırmızı kapaklı vakumlu biyokimya tüpüne aktarıldı. Alınan tüpler 5000 devirde 5 dakika olarak santrifüj edildi ve supernatant çalışma zamanına kadar mikrobiyoloji AD de -41 °C deki soğutucuda saklandı.

4.3. Serum biyomarkır ölçümleri

-41°C de saklanmış serum örnekleri oda ısısında çözüldükten sonra Human alpha-enolase (ENO1/ ENO1L1/ MBPB1/ MBPB1) ELİSA Kit Cusabio marka (Belgium), Human Syntaxin-5 (STX-5) ELİSA Kit Cusabio marka (Belgium), Human Macrophage Migration İnhibitory Faktör (MİF) ELİSA Kit Cusabio marka (Belgium) , Human endometrium antibody (EMab) ELİSA Kit Cusabio marka (Belgium) kullanılarak, Leptin ve IL-8 Diasource marka mikroleisa kit (Belgium) kullanılarak, Human Laminin Uscn marka (Belgium) mikroleisa kiti kullanılarak üretici firmanın önerileri doğrultusunda ELİSA araştırma labratuarında çalışıldı.

Human alpha-enolase Elisa Kit Detection Range: 1.25-80 ng/ml, [İnter-assay Precision(Precision within an assay): CV < % 8 ; İnter-assay Precision (Precision between assay): CV < % 10]

Human Syntaxin-5 Elisa Kit Detection Range: 23.4-1500 pg/ml, [İnter-assay Precision: CV < % 8 ; İnter-assay Precision: CV < % 10] ,

Human Macrophage Migration İnhibitory Faktör (MİF) Elisa Kit Detection Range: 125-8000 pg/ml , [İnter-assay Precision: CV < % 8 ; İnter-assay Precision : CV < % 10],

Human endometrium antibody ELİSA Kit İnter-assay Precision: CV < % 15 ; İnter-assay Precision: CV < % 15,

Leptin ELİSA Kit Detection Limit > 0,04 ng/ml ; IL-8 ELİSA Kit Detection Limit > 1,1 pg/ml ,

Human Laminin ELİSA Kit Detection Range: 78-5000 pg/ml, [İnter-assay Precision: CV < % 10; İnter-assay Precision: CV < % 12] olarak verildi. Sonuçlar kontrol grubuna göre karşılaştırılarak yorumlandı.

4.4. İstatistiksel Analizler

Tüm istatistiksel analizler SPSS for Windows (versiyon 15.0) kullanılarak yapıldı. Bazı sürekli değişkenlerin normal dağılım varsayımını sağlamaması nedeniyle sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında non parametrik testler kullanıldı. Yaş ve VKİ değerleri ortalama \pm standart sapma olarak, ölçülen diğer çalışma parametrelerinin veri değerleri median (interquartile range=IQR) olarak verildi. İstatistiksel hesaplamalar, Student t testi, ROC analizi, Kruskal Wallis, ve Mann Whitney U testi kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05' in altı olarak alındı.

5. BULGULAR

İntraoperatif explorasyonda batında kan görülen ve myom, genital tbc, over yada endometrium kanseri gibi herhangi bir patolojisi tanımlanmış 40 olgu biyomarkırların etkilenebileceği düşüncesiyle çalışmadan çıkarıldı. Kalan 80 olgunun 60'ına laparoskopi ve/veya laparotomi ile American Fertility Society'nin sınıflandırmasına uyularak pelvisin görsel değerlendirilmesi ile endometriozis tanısı kondu ve evrelemesi yapıldı. Endometriozisi bulunmayan ve herhangi bir patoloji saptanmayan 20 olgu kontrol grubu olarak kabul edildi.

Olguların yaş ve VKİ lerinin karşılaştırılması tablo 2 de verilmiştir.

Tablo 2- Endometriozis ve kontrol grupları arasında yaş ve VKİ nin karşılaştırılması

	Groups	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	p
Yaş	1	60	32.33	7.017	0.906	0.304
	2	20	34.20	6.887	1.540	
VKİ	1	60	23.752	4.3966	0.5676	0.377
	2	20	24.895	5.1043	1.1414	

1-Endometriozis grubunu, 2- kontrol grubunu temsil etmektedir.

Tablo 3- Endometriozis değişik evreleri arasında yaş ve VKİ nin karşılaştırılması

	Evre	N	Mean Rank	Chi-Square	P
Yaş	1	7	20.64	8.107	0.044*
	2	11	23.45		
	3	16	28.69		
	4	26	37.25		
Yaş	2	11	19.82	5.283	0.071
	3	16	24.31		
	4	26	31.69		
VKİ	1	7	33.64	2.797	0.424
	2	11	34.05		
	3	16	24.41		
	4	26	31.90		

Çalışma grubunda endometriozis ve kontrol grupları arasında yaş ve VKİ açısından anlamlı farklılık izlenmedi. Endometriozis evreleri karşılaştırıldığında evreler arasında VKİ açısından anlamlı farklılık izlenmezken, yaş dağılımında evre 1 de istatistiksel fark izlenmiştir (Tablo-3).

Endometriozis olguların evrelere göre dağılımı tablo 4 de görülmektedir.

Tablo 4- Endometriozis evrelerine göre olguların dağılımı

Stage1 (n)	Stage2 (n)	Stage3 (n)	Stage4 (n)	Toplam vaka (n)
7	11	16	26	60
%12	%18	%27	%43	%100

Tablo 5-Endometriozis ve kontrol gruplarının biyomarkır düzeylerinin karşılaştırılması

markırlar	Gruplar	N	Median (IQR)	Z value	P value
CA-125 (U/ml)	Endometriozis Kontrol	60 20	61.5 (55) 19.0(12)	-4.996	<0.001*
Syntaxin-5 (ng/ml)	Endometriozis Kontrol	60 20	84.1(58.9) 46.8(47.5)	-3.417	0.001*
Laminin (pg/ml)	Endometriozis Kontrol	60 20	1301(901) 845(696)	-3.256	0.001*
MİF (pg/ml)	Endometriozis Kontrol	60 20	901(556) 585(434)	-1.817	0.069
EMAb (OD)	Endometriozis Kontrol	60 20	0.033 (0.046) 0.036 (0041)	-1.439	0.150
Leptin (ng/ml)	Endometriozis Kontrol	60 20	4.3(5.1) 5.2(11.2)	-1.072	0.284
Interleukin-8 (ng/ml)	Endometriozis Kontrol	60 20	150(1650) 120(1049)	-0.339	0.735
Enolase (ng/ml)	Endometriozis Kontrol	60 20	6.9(49) 4.0(19)	-1.158	0.247

Endometriozis ve kontrol gruplarının biyomarkır düzeyi karşılaştırmasında CA-125, Syntaxin-5 ve Laminin değerlerinde anlamlı farklılık görüldü. Diğer markırlar Alpha Enolase, MİF, EMab, Leptin ve IL-8 in endometriozis ve kontrol grupları arasında farklılık göstermediği ve böylece tanısai değeri olmadığı anlaşıldı (Tablo-5).

ROC eğrisi analiziyle, endometriozis tanısında biyomarkırların optimal cut off değerleri hesaplandı. Optimal cut off değerlerine göre, biyomarkırların, sensitivite, spesifite, PPV and NPV değerleri hasaplandı. Tüm endometriozis olguları düşünöldüğünde CA-125, Syntaxin-5 ve Laminin in benzer duyarlılıkta olduğu görüldü (Tablo -6).

Tablo 6- Gruplar arasında farklılık gösteren biyomarkırların cut-off değerlerine göre endometriozis tanısındaki geçerlilikleri.

markırlar	Cut-off value	Sensitivity %	Specificity %	PPV %	NPV %	ROC AUC	Z value	P Value
CA-125 (U/ml)	26	80.0	75.0	90.0	55.0	0.874	9.71	<0.001
Syntaxin-5 (ng/ml)	55	78.3	70.0	88.6	51.8	0.756	4.24	<0.001
Laminin (pg/ml)	1000	71.6	70.0	87.7	45.1	0.744	4.02	<0.001

Tablo 7- Kontrol ve Endometriozis grupları arasında biyomarkır düzeylerinin farklılıklarının karşılaştırılması

	Mean Rank Values					Chi-Square	P
	Kontrol	Endometriozis					
	(N:20)	Evre-1 (N:7)	Evre-2 (N:11)	Evre-3 (N:16)	Evre-4 (N:26)		
CA-125 u/ml	18.03	27.07	31.00	52.78	57.87	41.892	0.001*
STX-5 ng/ml	25.13	53.93	44.59	35.81	49.87	16.314	0.003*
Laminin pg/ml	25.85	34.86	53.82	40.34	47.75	14.507	0.006*
MİF pg/ml	32.33	45.00	39.09	45.09	43.35	3.795	0.435
Emab OD	46.98	41.29	34.91	34.16	41.58	3.448	0.486
Leptin ng/ml	45.33	35.57	39.55	32.06	43.71	3.802	0.434
IL-8 ng/ml	38.98	41.36	50.41	29.19	44.21	6.551	0.162
α-Enolase ng/ml	35.33	37.64	48.91	34.97	45.10	4.520	0.340

Kontrol grubu biyomarkır düzeyleri endometriozis evreleri ile karşılaştırıldı (Tablo-7). Verilerde bonferroni düzeltmesi yapılarak endometriozis evreleri karşılaştırıldığında CA-125 Evre 3-4 de ; STX-5 Evre 1-2-4 de ; Laminin Evre 2 ve 4 de anlamlı farklılık gösterdi (Tablo-8).

Tablo 8- Kontrol grubu ve evrelere göre endometriozis grupları arasında biyomarkır düzeylerinin karşılaştırılması (p değerleri Bonferroni düzeltmeli)

markırlar	Endometriozis			
	Evre-1	Evre-2	Evre-3	Evre-4
	p	p	p	p
CA-125 (u/ml)	0.288	0.032	<0.001*	<0.001*
STX5 (ng/ml)	0.019*	0.011*	0.124	0.001*
Laminin (pg/ml)	0.533	0.001*	0.042	0.002*
MİF (pg/ml)	Kontrol 0.179	0.476	0.124	0.111
Emab OD	0.685	0.212	0.072	0.444
Leptin (ng/ml)	0.370	0.583	0.109	0.740
IL8 (ng/ml)	0.978	0.145	0.158	0.375
Enolase (ng/ml)	0.978	0.133	0.962	0.127

Tanısal değeri olan markırlar; CA-125, Syntaxin-5 ve Laminin bonferroni düzeltmesi yapılarak endometriozis evreleri karşılaştırıldı (Tablo-9).

Tablo 9- Kontrol ve Endometriozis evre 1-2-3-4 arasında istatistiksel fark tablosu.

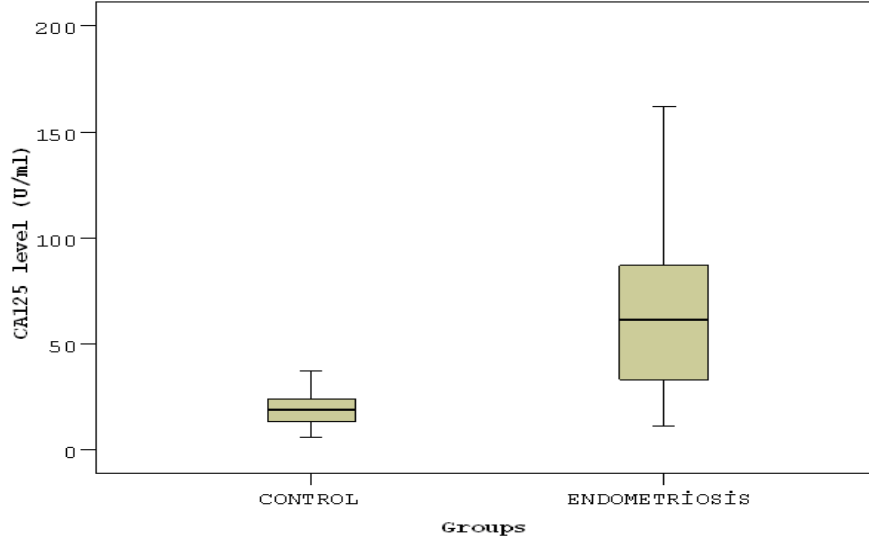
Kontrol-Endometriozis Karşılaştırması	Anlamlı markırlar	P değeri
Kontrol- Evre 1	Syntaxin-5	0.019*
Kontrol- Evre 2	Syntaxin-5 Laminin	0.011* 0.001*
Kontrol- Evre 3	CA-125	0.001*
Kontrol- Evre 4	CA-125 Syntaxin-5 Laminin	<0.001* 0.001* 0.002*

Tablo 10- Kontrol ve Endometriyozis evreleri arasında biyomarkırların karşılaştırılması

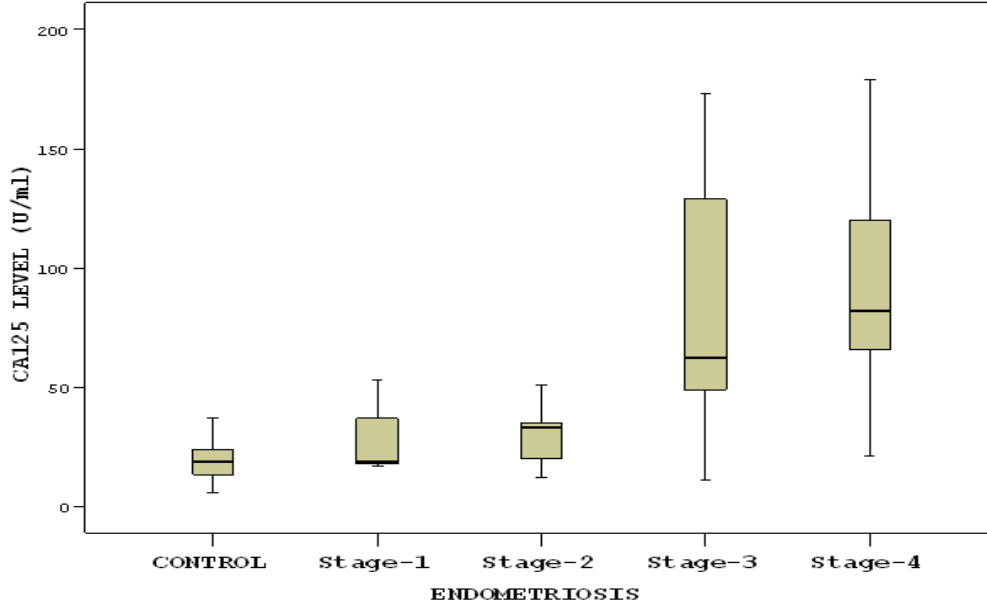
markırlar	Gruplar	N	Median (IQR)	Z value	P value
CA-125 (U/ml)	Kontrol	20	19.0 (12)		
	Evre-1	7	19.0 (35)	-1,108	0,288
	Kontrol	20	19.0 (12)		
	Evre-2	11	34.0 (19)	-2,150	0,032
CA-125 (U/ml)	Kontrol	20	19.0 (12)		
	Evre-3	16	62.5 (85)	-4,315	<0,001*
	Kontrol	20	19.0 (12)		
	Evre-4	26	82.0 (75)	-5,364	<0,001*
Syntaxin-5 (ng/ml)	Kontrol	20	46.8(47.6)		
	Evre-1	7	117.6(89.3)	-2,297	0,019*
	Kontrol	20	46.8(47.6)		
	Evre-2	11	76.8(65.3)	-2,499	0,011*
Syntaxin-5 (ng/ml)	Kontrol	20	46.8(47.6)		
	Evre-3	16	65.7 (61.9)	-1,545	0,124
	Kontrol	20	46.8(47.6)		
	Evre-4	26	92.2 (46.7)	-3,480	0,001*
Laminin (pg/ml)	Kontrol	20	845.45 (696.84)		
	Evre-1	7	974.72 (1382.54)	-0,664	0,533
	Kontrol	20	845.45(696.84)		
	Evre-2	11	1570.53 (637.41)	-3,179	0,001*
Laminin (pg/ml)	Kontrol	20	845.45(696.84)		
	Evre-3	16	1246.25 (666.20)	-2,037	0,042
	Kontrol	20	845.45(696.84)		
	Evre-4	26	1457.61 (991.59)	-3,102	0,002*

5.1. CA-125 Seviyelerinin Karşılaştırılması

Yapılan analiz sonucunda CA-125 serum değeri bakımından endometriozis ve kontrol grubu arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0.001$) tespit edilmiştir. Şekil 1'de görüldüğü üzere endometriozis grubunda CA-125 değeri ortalaması kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.



Şekil 1. Serum CA-125 seviyesinin hasta ve kontrol grubundaki karşılaştırılması



Şekil 2. Serum CA-125 seviyesinin endometriozis evreleri ve kontrol grubundaki karşılaştırılması

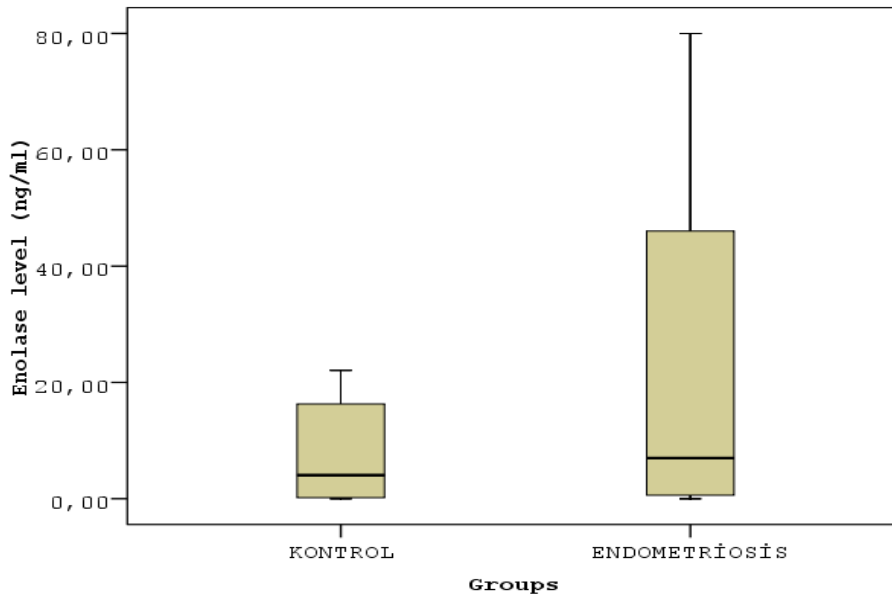
Olgular endometriozis evreleri ve kontrol grubu şeklinde ayrılıp serum CA-125 değerleri karşılaştırıldığında evre 3 ve 4 de istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür ($p<0.001$). Şekil 2'de görüldüğü üzere endometriozis evre 3 ve 4 grubunda CA-125 değerleri ortalaması endometriozis evre 1, 2 ve kontrol grubuna

göre daha yüksek bulunmuştur. Serum CA-125 sensitivitesi %80 ve spesifitesi %75 olarak saptanmıştır.

Bonferroni düzeltmesi yapılarak endometriozis evreleri karşılaştırıldığında CA-125 in evre 1-2 de tanısal değeri olmadığı, evre 3-4 de anlamlı olduğu görüldü.

5.2. Alpha Enolase Seviyelerinin Karşılaştırılması

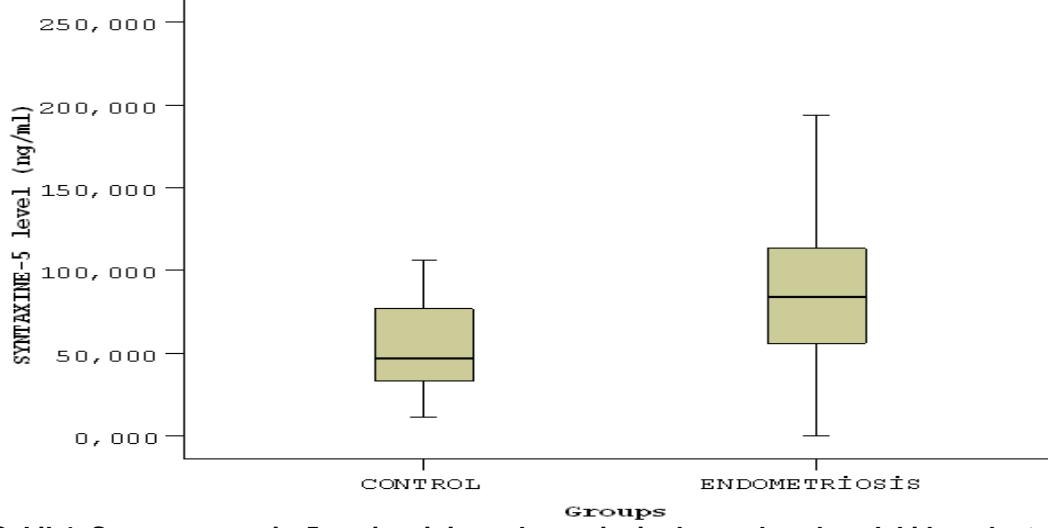
Endometriozis ve kontrol grupları karşılaştırıldığında serum α -enolase seviyesi bakımından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir (şekil 3). Olgular endometriozis evreleri ve kontrol grubu şeklinde ayrılıp serum α -enolase değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık görülmemiştir.



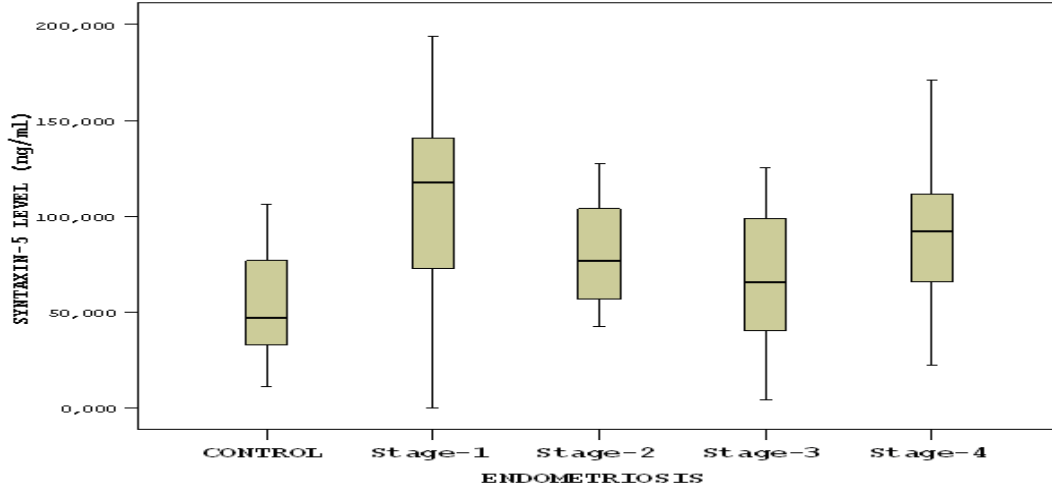
Şekil 3. Serum alpha enolase seviyesinin endometriozis ve kontrol grubundaki karşılaştırılması

5.3. Syntaxin-5 Seviyelerinin Karşılaştırılması

Endometriozis ve kontrol grupları karşılaştırıldığında serum syntaxin-5 seviyesi bakımından aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu ($p=0.001$) tespit edilmiştir. Şekil 4'de görüldüğü üzere endometriozis grubunda STX-5 değeri ortalaması kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Serum STX-5 sensitivitesi %78.3, spesifitesi %70 olarak saptanmıştır.



Şekil 4. Serum syntaxin-5 seviyesinin endometriozis- kontrol grubundaki karşılaştırılması



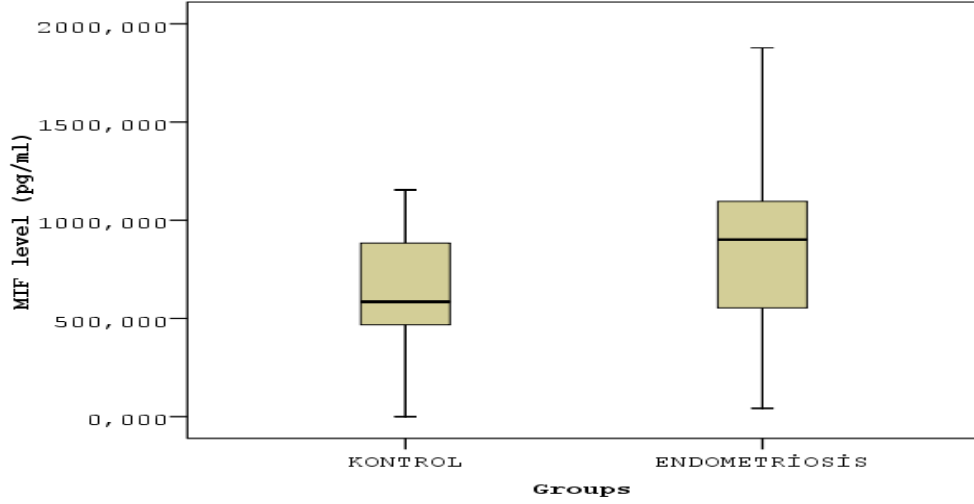
Şekil 5.

Serum syntaxin-5 seviyesinin endometriozis evreleri ve kontrol grubundaki karşılaştırılması

Endometriozis evre 1, 2 ve 4 grubunda STX-5 değeri ortalaması kontrol grubu ve endometriozis evre 3 grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (Şekil-5). Olgular endometriozis evreleri ve kontrol grubu şeklinde ayrılıp bonferroni düzeltmesi yapıldığında STX-5 evre 1, 2 ve 4 de istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir (sırasıyla $p=0.019$, $p=0.011$, $p=0.001$).

5.4. Makrofaj Migrasyon İnhibitör Faktör Seviyelerinin Karşılaştırılması

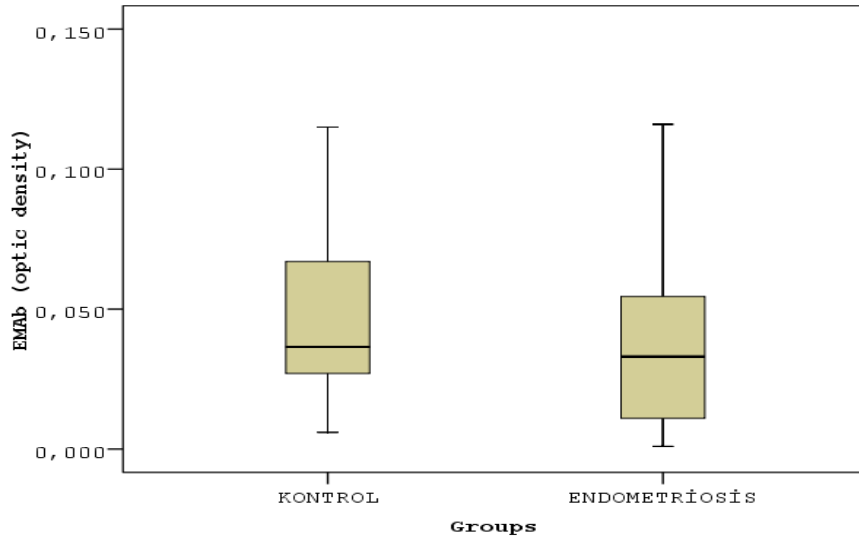
Endometriozis ve kontrol grupları karşılaştırıldığında serum MİF seviyesi bakımından aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilememiştir (şekil 6). Olgular endometriozis evreleri ve kontrol grubu şeklinde ayrılıp serum MİF değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık görülmemiştir.



Şekil 6. Serum MİF seviyesinin endometriozis ve kontrol grubundaki karşılaştırılması

5.5. Endometrial Antikor (EMab) Seviyelerinin Karşılaştırılması

Endometriozis ve kontrol grupları karşılaştırıldığında serum EMab absorbans ölçümleri bakımından aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilememiştir (şekil 7). Olgular endometriozis evreleri ve kontrol grubu şeklinde ayrılıp serum EMab OD değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık görülmemiştir.

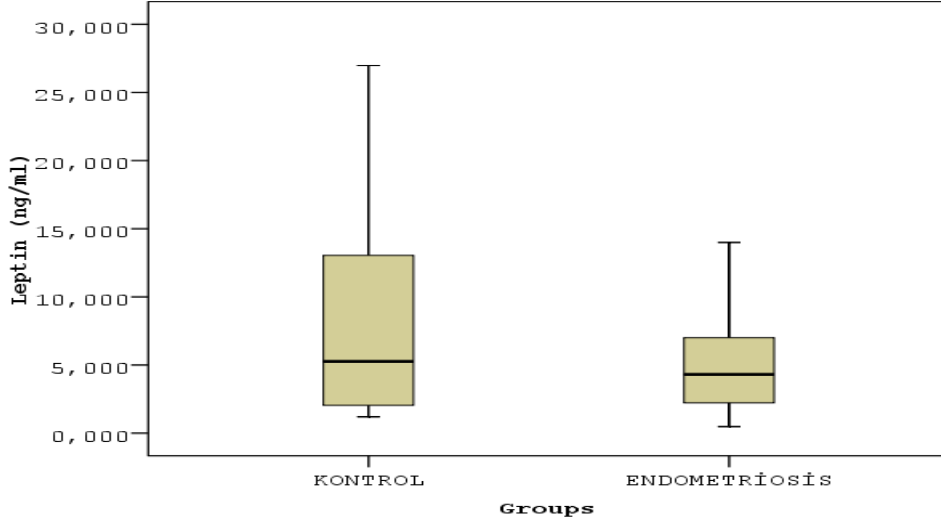


Şekil 7. Serum EMab optic density seviyesinin endometriozis ve kontrol grubundaki karşılaştırılması

5.6. Leptin Seviyelerinin Karşılaştırılması

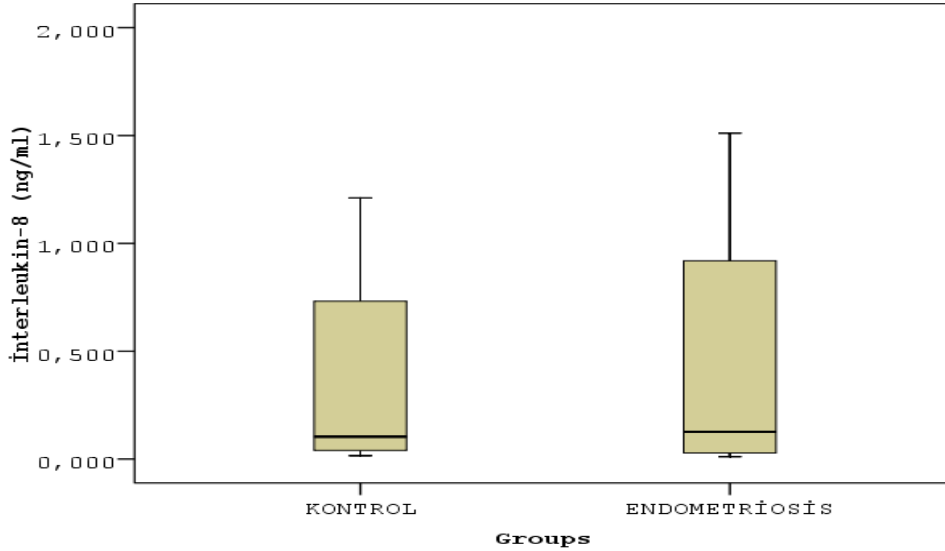
Endometriozis ve kontrol grupları karşılaştırıldığında serum Leptin seviyesi bakımından aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilememiştir. (şekil 8) Olgular endometriozis evreleri ve kontrol grubu şeklinde ayrılıp serum Leptin

değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık görülmemiştir.



Şekil 8. Serum Leptin seviyesinin endometriozis ve kontrol grubundaki karşılaştırılması
5.7. IL-8 Seviyelerinin Karşılaştırılması

Endometriozis ve kontrol grupları karşılaştırıldığında serum IL-8 seviyesi bakımından aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilememiştir (şekil 9). Olgular endometriozis evreleri ve kontrol grubu şeklinde ayrılıp serum IL-8 değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık görülmemiştir.

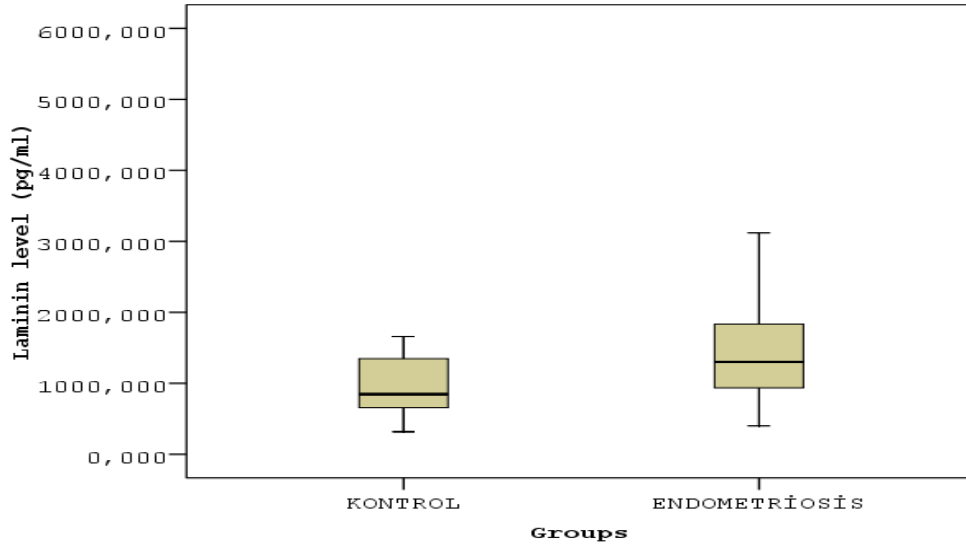


Şekil 9. Serum IL-8 seviyesinin endometriozis ve kontrol grubundaki karşılaştırılması

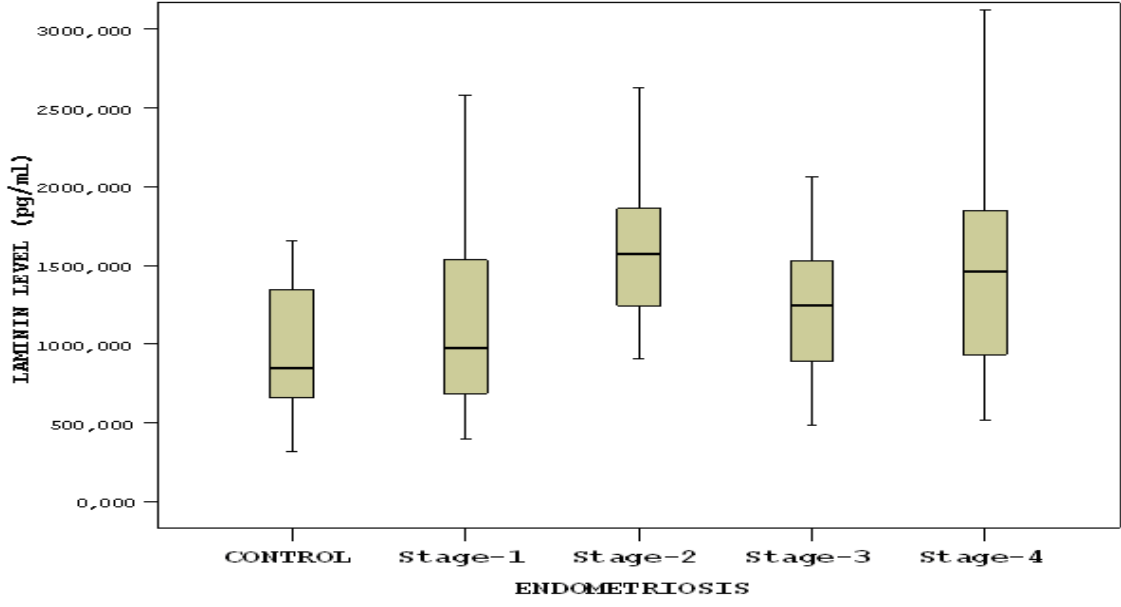
5.8. Laminin Seviyelerinin Karşılaştırılması

Endometriozis ve kontrol grupları karşılaştırıldığında serum Laminin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir. ($p=0.001$) Şekil 10'da görüldüğü üzere endometriozis grubunda laminin değerleri ortalaması kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.

Şekil 11'de endometriozis evre 2 ve 4 serum laminin değeri ortalaması kontrol grubu, endometriozis evre 1 ve evre 3 grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Olgular endometriozis evreleri ve kontrol grubu şeklinde ayrılıp veriler bonferroni düzeltmesiyle karşılaştırıldığında endometriozis evre 2 ve evre 4 de istatistiksel olarak farklılık görülmüştür (sırasıyla $p=0.011$, $p=0.002$).



Şekil 10. Serum Laminin seviyesinin endometriozis ve kontrol grubundaki karşılaştırılması



Şekil 11. Serum Laminin seviyesinin endometriozis evreleri ve kontrol grubundaki karşılaştırılması

6. TARTIŞMA

Prospektif olarak yapılan bu çalışmada Alpha Enolase, STX-5, MİF, E Mab, Leptin, İL-8, Laminin serum düzeyleri bakımından endometriozisi olan ve olmayan olgular karşılaştırılmıştır. Çalışmada 80 olgunun 60'inde (% 75) endometriozis mevcut olup endometriozis grubuna dahil edildi. Bu 60 olgunun 26'sında (% 43) Evre-4 endometriozis mevcuttu. Olgulardan 7'sinde (% 12) Evre 1, 11' inde (% 18) Evre-2, 16 'sında (% 27) Evre 3 endometriozis mevcuttu.

Endometriozisin tanı ve takibinde en yaygın olarak kullanılan serum belirteci CA-125'tir. İleri evre endometriozisli olguların kanlarında CA-125 seviyesinin yüksek olması bu antijenin dolaşıma endometriotik hücrelerden geçtiğini düşündürmüştür (115,116).

Ektopik endometrial hücrelerdeki CA-125 membran seviyesi, ötopik hücrelere göre daha yüksektir. Endometriozis ile ilişkili inflamasyon periton sıvısına CA-125'in geçişini arttırmaktadır (117) .

Maiorana ve arkadaşları endometriozisi olan ve R-AFS skoru yüksek olan olgularda CA-125 seviyesinin arttığını tespit etmişlerdir. Mol ve arkadaşlarının CA-125 ölçümünün endometriozis tanısındaki yeri konulu metaanalizde evre 3 ve 4 endometriozisli olgularda CA-125 seviyesini belirteç olarak tespit etmişlerdir (118).

Çalışmamızda CA-125 seviyelerinin evre 3 ve 4 endometriozisde arttığı tespit edilmiş olup, CA-125 yüksekliği evre 1-2 de görülmemiştir, bu da literatürle uyumlu olarak erken evrede CA-125 in tanısal değerinin düşük olduğunu tekrar hatırlatmıştır.

Çalışmamızda kaynak verilerine uygun şekilde endometriozis grubunda serum CA-125 seviyesi istatistiksel olarak anlamlı şekilde ($p<0.001$) yüksek tespit edilmiştir. Endometriozis evreleri ve kontrol grubu serum CA125 seviyeleri karşılaştırıldığında literatürle uyumlu olarak Evre 3-4 de tanısal değeri olduğu görülmüştür (sırasıyla $p=0.001$, $p<0.001$).

Endometriozisin otoimmün tabiatı bir hastalık olduğu tanımlandıktan (119-121) sonra hastaların serumlarında otoantikor varlığı araştırmaya başlanmıştır ve bazı otoantikorlar tespit edilmiştir (122-124). Enolase 1 de endometriozisde majör bir otoantijen olarak tanımlanmıştır (125).

Motowo ve arkadaşları endometriozisi olan ve olmayan olguların serum anti Enolase-1 otoantikorlarını karşılaştırmış ve endometriozis hastalarında anti Enolase-1 otoantikorlarını istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Serum anti

Enolase-1 antikor titre sensitivite ve spesifitesi neredeyse CA125 e yakın şekilde ifade edilmiş olup, CA125 ve anti Enolase-1 antikor titresinin kombine edildiğinde endometriozis tanısında sensitivite ve doğruluğun artmasından bahsetmişlerdir (126) .

Literatürde endometriozisde alpha enolase antikor çalışmalarından farklı olarak, alpha enolase konsantrasyon çalışması bulunmamaktadır. Çalışmamızda Enolase-1 antikorlarına alternatif olarak alpha Enolase konsantrasyon ölçümü yapıldı. Serum alpha Enolase seviyesi bakımından endometriozis ve kontrol grubu karşılaştırılmış olup endometriozis grubunda ortalama alpha enolase seviyesi kontrol grubundan yüksek olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Motowo ve arkadaşlarının endometriozis hastalarında otoimmün antikorların araştırıldığı bir başka çalışmada kontrol grubuyla karşılaştırıldığında serum anti syntaxin-5 antikorları istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur (127). Serum anti syntaxin-5 antikorları CA-125 le karşılaştırıldığında, evre 2 endometriozisde yüksek duyarlılık gösterdiği görülmüş, Endometriozis tanısında anti syntaxin-5 antikorlarının en önemli avantajı erken evrede sensitivitesinin yüksek oluşu olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışma endometriozis hastalarında, hastalığın klinik tanı uygulanabilir bazı spesifik otoantikorların reaksiyonlar meydana getirdiğini göstermiştir.

Literatürde endometriozisde syntaxin-5 seviyesinin değerlendirildiği çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda anti syntaxin-5 antikorlarına alternatif olarak syntaxin-5 konsantrasyonu değerlendirilmiştir. Serum syntaxin-5 seviyesi bakımından endometriozis ve kontrol grubu karşılaştırıldığında endometriozis grubunda ortalama STX-5 seviyesi istatistiksel olarak yüksek olduğu görülmüştür (p=0.001). Motowo ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi erken evre endometriozisde sensitivitesi yüksek izlenmiştir.

Endometriozisde periton sıvısında ve endometriotik odaklarda artmış makrofaj aktivasyonu görülmüştür (128). Endometriozisli hastaların periferik kan monositleri de artmış aktivasyon ve daha yüksek sitotoksosite göstermektedir (129,130). Bu aktive monositler çok miktarda MİF exprese eder ve periferik dolaşımda ve lokal peritonda MİF konsantrasyon artışına sebep olur.

Morin ve arkadaşlarının endometriozis ve kontrol grubu hastalarda serum MİF konsantrasyonunu karşılaştırdığı çalışmada endometriozisde MİF seviyesi istatistiksel olarak artmış izlenmiştir (131). MİF konsantrasyonu evre 1-2 gibi erken evre endometriozisde önemli ölçüde artmış izlenirken, evre 3-4 gibi ileri evre endometriozisde daha yüksek ölçüde bir artış göstermiştir. Bu çalışmayla hastalığın

progresinde ve şiddetli endometriozisde MİF' in yakın ilişkisi olduğu savunulmaktadır. Normal sağlıklı grupla kıyaslandığında infertil endometriozis grubunun fertil endometriozis grubundan daha yüksek MİF konsantrasyonuna sahip olduğu görülmüş. Bu sonuç MİF' in endometriozisle ilişkili infertilitede olası rol oynadığına dair kanıt olarak gösterilmiştir (131). Pelvik ağrısı olan endometriozisde MİF konsantrasyonunun önemli ölçüde artışı, ağrıyla ilişkili endometriozisde MİF in rolü olduğunu düşündürmüştür (131).

Lin ve arkadaşlarının normal endometriumla ektopik endometriumun MİF ekspresyonlarını karşılaştırdığı çalışmasında ektopik endometriumdan aşırı MİF ekspresyonu olduğunu göstermiştir (132). MİF ekspresyonunun proliferatif fazda arttığı ve sekretuar fazda düştüğü tahmin edilmektedir. Bu çalışma endometriozisde MİF ekspresyonunun evre ve menstruel siklusla ilişkili olduğunu savunmaktadır (132).

Rouslan ve arkadaşlarının çalışması ise MİF ekspresyonunun menstruel siklusla istatistiki olarak anlamlı farklılık göstermediğini savunmaktadır (134).

Akoum ve arkadaşlarının çalışmasında endometriozisde ve artan endometriozis evrelerinde MİF konsantrasyonunun önemli ölçüde arttığı rapor edilmiştir (133). Bunun aksine Rouslan ve arkadaşlarının çalışması ise erken evre endometriozis lezyonlarında MİF ekspresyonunun artmış olduğunu savunmaktadır (134).

Akoum ve Rouslan çalışmaları MİF ekspresyonunun endometriozis evreleriyle dağılımında birbiriyle çelişkili sonuçlar içermekte olup, bu durumun çalışmalardaki endometriozis evrelerinin eşit dağılım göstermemesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmamız literatürden farklı olarak, endometriozis ve kontrol grubu karşılaştırmasında endometriozis MİF ortalamasının daha yüksek olduğu fakat istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığını gösterdi. Benzer şekilde kontrol grubu ve endometriozis evreleri olarak karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi.

Endometriozisin immun sistemin disfonksiyonuyla gelişen otoimmun bir hastalık olduğunu savunan yayınlardan sonra (135) endometriozis lezyonlarının kendi antijenlerini hedef alan AEA üretimini teşvik ettiği bildirilmiştir. Ayrıca endometriozis dokusundaki oksidatif stres ürünlerinin değişmiş epitoplara karşı antijenik formasyon gösterdiği görülmüştür (136). Endometrium, fallop tüpü ve mukoza gibi birçok dokuda ekspresyonuna rastlanması AEA çapraz reaksiyon veren tubal faktör infertilitesine bağlı olduğunu düşündürmüştür (136).

Birkaç araştırmacı AEA ile cerrahi olarak tanımlanmış endometriozis arasında iyi bir korelasyon olduğunu bildirmiştir (137-139).

Sarapik ve arkadaşlarının çalışmasında endometriozis ve tubal faktör infertilitesi olan hasta serumlarında endometrial otoantijenlere karşı IgA ve IgG AEA saptanmıştır (140). Bu çalışmada tubal faktör infertilitesi ve endometriozisi olan grupta anti enolase antikörlerinin varlığı önceden önesürülen α -Enolas ın AEA için antijen olduğu fikrini (141) doğrulamıştır.

Randall ve arkadaşlarının çalışmasında endometriozis tanısında laparoskopi grubu, pelvik ağrı grubu ve infertil gruplarında AEA varlığı karşılaştırmasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir (142) .

Gajbhiye ve arkadaşlarının endometriozisde endometrial antijenleri araştırdığı çalışmasında endometriozis tanısı konan kadınların %60 ında IgG veya IgM AEA tespit edildiği ifade edilmiştir (135) .

Fernandez ve arkadaşlarının antiendometrial antikör çalışmasında endometriozis ve kontrol grupları arasında antiendometrial antikör konsantrasyonu karşılaştırmasında istatistiksel farklılık bulunmamıştır (136).

Tanaka ve arkadaşlarının endometriozisli hastalarda bitkisel ilaç çalışmasında Endometriozisde Anti Endometrial antikörlerde anlamlı artış görülmemiştir (154).

Çalışmamızda serum EMab absorbansı bakımından endometriozis ve kontrol grubu ortalamasının karşılaştırılmasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü.

Leptin adipozit bir hormondur ve yakın zamanda tip-1 sitokin olarak tanımlanmıştır. Anjiogenik özelliği bulunmaktadır ve üreme sistemi üzerinde etkisi olduğu gösterilmiştir. Matarese ve arkadaşları 13 endometriozisli olgunun periton sıvısında leptin seviyesini yüksek bulmuşlardır (143).

Mahutte ve arkadaşları yüzeyel ve hafif endometriozisi olan olguların periton sıvılarında leptin seviyesini daha yüksek tespit etmişler buna karşılık ileri evre endometriozisi olan olguların periton sıvısı leptin seviyesini hastalığın yaygınlığı ile paralel olarak belirgin şekilde azaldığını bildirmişlerdir (144). Bu bulgulara dayanarak leptinin endometriozis evre 1 ve 2 patogenezinde etkili bir rol aldığı ifade edilmiştir. Endometriozis evresi ilerledikçe leptin seviyesinin azaldığı, erken evre endometriozisde yükseldiği gösterilmiştir (144).

Lima ve arkadaşlarının endometriozisde leptin ve leptin reseptör ekspresyonunu araştıran çalışmasında, infertil orta-ağır endometriozis hastalarıyla fertil kadınlar

karşılaştırılmış, orta / ağır endometriozisde, endometrium leptin ve reseptörlerinin önemli ölçüde düşük seviyeleri olduğu gösterilmiştir (145). Ancak orta / şiddetli endometriozis içinde implantasyon penceresi sırasında, ektopik endometrium leptin seviyeleri hasta ve sağlıklı grupta herhangi bir farklılık göstermemiştir (145).

Malhotra ve arkadaşlarının 58'i endometriozis ve 28'i kontrol grubu olan hastaların periton sıvısında yapmış oldukları IL-8 ve Leptini karşılaştırdıkları araştırmasında leptin ve IL-8 seviyesinin endometriozisde önemli ölçüde yüksek olduğunu bildirmişlerdir (146). Daha önceki küçük çalışmalarla çelişkili olarak leptin seviyesinin endometriozisde arttığı sonucu görülmüştür. Leptin seviyesinin daha çok evre 1-2 gibi erken evre endometriozisde, evre 3-4 den daha yüksek olduğu savunulmuştur (146).

Choi ve arkadaşlarının çalışması overyan endometriomada leptin ve leptin reseptörler ekspresyonunun normal endometriuma göre önemli ölçüde yüksek olduğunu göstermektedir (147).

Çalışmamızda serum Leptin seviyesi bakımından endometriozis ve kontrol grubu karşılaştırılmış olup endometriozis grubunda ortalama Leptin seviyesi kontrol grubundan düşük olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Serum leptin seviyesi bakımından kontrol ve endometriozis evreleri arasında fark tespit edilmemiştir.

İL-8 etkili bir anjiogenik ajandır ve endometriozis patogenezinde rol alır. İL-8 endometriozisli hastaların periton sıvısında normal bireylere göre yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır (109,110). Gazvani ve arkadaşları değişik jinekolojik nedenlerle laparoskopi yapılan 50 hastanın kan ve periton sıvı örneklerini değerlendirmiştir. İL-8'in patogeneizde neovaskülarizasyonu uyararak önemli etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Endometriozisli olguların periton sıvısındaki İL-8 düzeyini kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuşlardır. İL-8 düzeyi yüksekliğinin erken evre endometriozisli olgularda, ileri evre endometriozisli olgulardan daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir (148). Alınan kan örneklerinde ise İL-8 seviyesi bakımından gruplar arasında fark tespit etmemişlerdir (148) .

Ryan ve arkadaşlarının çalışmasında da endometriozisli hastaların periton sıvılarında İL-8 konsantrasyonu artmış olarak izlenmiştir (109,110). Ancak serum konsantrasyonu hastalığın evre ve yaygınlığı ile uygunluk göstermemiştir (126) .

Malhotra ve arkadaşlarının çalışmasında periton sıvısı IL-8 seviyesi endometriozis olgularında kontrol grubuna göre daha düşük ortalama olmakla

beraber, evre 3-4 endometriozisde, evre 1-2 den daha yüksek olduğu görülmüştür (146).

Çalışmamızda serum IL-8 seviyesi bakımından endometriozis ve kontrol grubu karşılaştırılmış olup endometriozis grubunda ortalama IL-8 seviyesi kontrol grubundan yüksek olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Laminin alpha beta ve gama zincirleri peritoneal endometriotik lezyonlar bazal membranında saptanmıştır. Endometrial doku menstruel siklusda Laminin gamma mRNA exprese eder. Endometriozisdeki ektopik endometrial dokuda normal endometrial dokuyla kıyaslandığında daha fazla Laminin gamma mRNA ekspresyonu izlenmiştir (150).

İnagaki ve arkadaşlarının çalışmasında endometriozisle ilişkili infertilitede anti Laminin-1 antikoru izlenmiş, Laminin alpha1, beta1 ve gama1 mRNA' ları endometriotik lezyonların %90 ında görülmüştür (149).

İnsanlardaki rekürren ilk trimestır düşüklerinde serum anti Laminin-1 IgG antikoru anlamlı düzeyde ilişkili olduğu bildirilmiştir (151) . Anti Laminin-1 antikoru doğrudan müdahaleyle erken üreme dönemlerinde Laminin-1 fonksiyonunu bozabildiği ve endometriozis gelişiminde rol oynadığı savunulmuştur (151).

İnagaki ve arkadaşlarının bir başka çalışmasında Anti Laminin-1 IgG antikoru infertil endometriozisle önemli ölçüde ilişkilendirilmiştir (152).

Caccavo ve arkadaşlarının IVF yapılan hastalarda serum ve folikül sıvısında anti Laminin-1 antikor taraması çalışmasında kontrol grubuna göre endometriozisi olan olgularda anti Laminin-1 antikoru anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (153).

Çalışmamızda serum Laminin seviyesi bakımından endometriozis ve kontrol grubu karşılaştırıldı. Endometriozis grubu serum Laminin konsantrasyonu kontrol grubu ortalamasından yüksek bulundu. Endometriozis ve kontrol grubu arasında istatistiksel farklılık görüldü ($p=0.001$). Endometriozis evreleri kontrol grubuyla ayrı ayrı karşılaştırıldı. Tüm endometriozis evreleri Laminin ortalamaları kontrol grubu Laminin ortalamasından yüksek olmakla beraber Endometriozis evre 2 ve 4 grubu, kontrol grubuna göre istatistiksel farklılık gösterdi (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.002$).

7. SONUÇLAR

- 1- Endometriozis tanısında serum CA-125 ölçümlerine ilave olarak, Syntaxin-5 ve Laminin ölçümlerinin önemli derecede duyarlı olduğu saptanmıştır (*sıra ile $p<0.001$; $p<0.001$*).
- 2- Endometriozis olgularının tanısında, CA125' in sensitivitesi %80, spesifitesi %75 ; Syntaxin-5' in sensitivitesi %78.3, spesifitesi %70 ; Laminin' in sensitivitesi %71.6, spesifitesi %70 olarak hesaplanmıştır.
- 3- Üç biyomarkırın birlikte ölçümünün, endometriozis non invaziv tanısında tek biyomarkır ölçümüne göre değişik endometriozis evrelerinde tanısıl duyarlılığının daha yüksek olduğu anlaşıldı.
- 4- Serum Alpha enolase, MİF, Leptin, IL-8 düzeyleri ve EMab OD absorbans düzeylerinin endometriozis ve kontrol grupları arasında farklılık göstermediği saptanmıştır.

8. KAYNAKLAR

1. **Sangi-Haghpeykar H, Poindexter AN 3rd.** Epidemiology of endometriosis among parous women. *Obstet Gynecol* 1995; 85:983.
2. **Chatman DL, Ward AB.** Endometriosis in adolescents. *J Reprod Med* 1982; 27:156.
3. **Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, et al.** Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *Am J Epidemiol* 2004; 160:784.
4. **Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN.** Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 75:1.
5. **Harada T, Iwabe T, Terakawa N.** Role of cytokines in endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 76:1.
6. **Eyster KM, Klinkova O, Kennedy V, Hansen KA.** Whole genome deoxyribonucleic acid microarray analysis of gene expression in ectopic versus eutopic endometrium. *Fertil Steril* 2007; 88:1505.
7. **Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, et al.** ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20:2698.
8. **Schorge OJ, Schaffer JI, Halvorson LM, Hoffman BL, Bradshaw KD, Cunningham FG.** Endometriosis, Chapter 10. *Williams Gynecology, The McGraw-Hills Company* 2008; 225-243
9. **Sampson JA.** Peritoneal Endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the pelvic cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927; 14: 422-469
10. **Treloar SA, Bell TA, Nagle CM, et al.** Early menstrual characteristics associated with subsequent diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202:534.e1.
11. **Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, et al.** Reproductive history and endometriosis among premenopausal women. *Obstet Gynecol* 2004; 104:965.
12. **Hediger ML, Hartnett HJ, Louis GM.** Association of endometriosis with body size and figure. *Fertil Steril* 2005; 84:1366.
13. **Olive DL, Schwartz LB.** Endometriosis. *N Engl J Med* 1993; 328:1759.
14. **Laufer, MR.** Premenarcheal endometriosis without an associated obstructive anomaly: Presentation, diagnosis, and treatment. *Fertil Steril* 2000; 74:S15.
15. **Goldstein DP, deCholnoky C, Leventhal JM, Emans SJ.** New insights into the old problem of chronic pelvic pain. *J Pediatr Surg* 1979; 14:675.
16. **Yamamoto K, Mitsuhashi Y, Takaike T, et al.** Tubal endometriosis diagnosed within one month after menarche: a case report. *Tohoku J Exp Med* 1997; 181:385.
17. **Simpson JL, Elias S, Malinak LR, Buttram VC Jr.** Heritable aspects of endometriosis. I. Genetic studies. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137:327.
18. **Olive DL, Henderson DY.** Endometriosis and mullerian anomalies. *Obstet Gynecol* 1987; 69:412.
19. **Koninckx PR, Kennedy SH, et al.** Endometriotic disease: the role of peritoneal fluid. *Hum Reprod Update* 1998; 4(5): 741-51
20. **Rock JA, Jones III HW.** Endometriosis, *Te Linde's Operative Gynecology* 9th edition, 2005; 25: 553-590
21. **Balash J, Creus M, Fabregues F, et al.** Visible and non-visible endometriosis at laparoscopy in fertile and infertile women and in patients with chronic pelvic pain : a prospective study. *Hum Reprod* 1996; 11:387
22. **Efstathiou JA, Sampson DA, Levine Z, et al.** Nonsteroidal antiinflammatory drugs differentially suppress endometriosis in a murine model. *Fertil Steril* 2005; 83:171.
23. **Steele RW, Dmowski WP, Marmer DJ.** Immunologic aspects of human endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 1984; 6:33.

- 24. Oosterlynck DJ, Cornillie FJ, Waer M, et al.** Women with endometriosis show a defect in natural killer activity resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium. *Fertil Steril* 1991; 56:45.
- 25. Dmowski WP, Gebel HM, Braun DP.** The role of cell-mediated immunity in pathogenesis of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1994; 159:7.
- 26. Witz CA.** Interleukin-6: another piece of the endometriosis-cytokine puzzle. *Fertil Steril* 2000; 73:212.
- 27. Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML, et al.** High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod* 2002; 17:2715.
- 28. Bischoff FZ, Simpson JL.** Heritability and molecular genetic studies of endometriosis. *Hum Reprod Update* 2000; 6:37.
- 29. Hsieh YY, Chang CC, Tsai FJ, et al.** Estrogen receptor alpha dinucleotide repeat and cytochrome P450c17alpha gene polymorphisms are associated with susceptibility to endometriosis. *Fertil Steril* 2005; 83:567.
- 30. Kennedy S.** Genetics of endometriosis: a review of the positional cloning approaches. *Semin Reprod Med* 2003; 21:111.
- 31. Bedaiwy MA, Falcone T, Mascha EJ, Casper RF.** Genetic polymorphism in the fibrinolytic system and endometriosis. *Obstet Gynecol* 2006; 108:162.
- 32. Jones RK, et al.** Apoptosis and bcl-2 expression in normal human endometrium, endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod* 1998; 13. 3496-3502
- 33. Çolgar U.** *Reproductive Endocrinology and Infertility*, 1. Edition. 10. Endometriyozis, 2006; 109-129
- 34. Zeitoun K, Takayama K; et al.** Deficient 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in endometriosis: failure to metabolize 17beta-estradiol. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(12): 4474-80
- 35. Bruner-Tran KL, Carvalho-Macedo AC, Duleba AJ, Crispens MA, Osteen KG.** Experimental endometriosis in immunocompromised mice after adoptive transfer of human leukocytes. *Fertility and Sterility* Vol 93. No. 8: 2010; 2519-2524
- 36. Seaman HE, Ballard KD, Wright JT, de Vries CS.** Endometriosis and its coexistence with irritable bowel syndrome and pelvic inflammatory disease: findings from a national case-control study--Part 2. *BJOG* 2008; 115:1392.
- 37. Husby GK, Haugen RS, Moen MH.** Diagnostic delay in women with pain and endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82:649.
- 38. Anaf V, Simon P, El Nakadi I, et al.** Relationship between endometriotic foci and nerves in rectovaginal endometriotic nodules. *Hum Reprod* 2000; 15:1744.
- 39. Wang G, Tokushige N, Markham R, Fraser IS.** Rich innervation of deep infiltrating endometriosis. *Hum Reprod* 2009; 24:827.
- 40. Tran LV, Tokushige N, Berbic M, et al.** Macrophages and nerve fibres in peritoneal endometriosis. *Hum Reprod* 2009; 24:835.
- 41. Porpora MG, Koninckx PR, Piazze J, et al.** Correlation between endometriosis and pelvic pain. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999; 6:429.
- 42. Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, et al.** Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril* 1991; 55:759.
- 43. Ballard K, Lane H, Hudelist G, et al.** Can specific pain symptoms help in the diagnosis of endometriosis? A cohort study of women with chronic pelvic pain. *Fertil Steril* 2010; 94:20.
- 44. Fauconnier A, Chapron C, Dubuisson JB, et al.** Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 78:719.
- 45. Stratton PC, Winkel C, et al.** Diagnostic accuracy of laparoscopy, magnetic resonance imaging, and histopathologic examination for the detection of endometriosis. *Fertil Steril* 2003; 79(5): 1078-85

46. **Stegmann BJ, Sinaii N, Liu S, et al.** Using location, color, size, and depth to characterize and identify endometriosis lesions in a cohort of 133 women. *Fertil Steril* 2008; 89:1632.
47. **Cheng YM, Wang ST, Chou CY.** Serum CA-125 in preoperative patients at high risk for endometriosis. *Obstet Gynecol* 2002; 99:375.
48. **Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, et al.** The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1998; 70:1101.
49. **Barbieri RL, Niloff JM, Bast RC Jr, et al.** Elevated serum concentrations of CA-125 in patients with advanced endometriosis. *Fertil Steril* 1986; 45:630.
50. **Canis MDJ.** Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: *Fertil Steril* 1997; 67(5): 817-21
51. **Chapron C, Fauconnier A, Dubuisson JB, et al.** Deep infiltrating endometriosis: relation between severity of dysmenorrhoea and extent of disease. *Hum Reprod* 2003; 18:760.
52. **D'Hooghe TM, Debrock S, Hill JA, Meuleman C.** Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved? *Semin Reprod Med* 2003; 21:243.
53. **Vercellini P, Frontino G, et al.** Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen. *Fertil Steril* 2003; 80(3): 560-3
54. **Chwalisz K, Mattia-Goldberg C, Lee M, et al.** Treatment of endometriosis with the novel selective progesterone receptor modulator (SPRM) Asoprosnil. *Fertil Steril* 2004; 82(Suppl 2): 583-4
55. **Rodgers AK, Falcone T.** Treatment strategies for endometriosis. *Expert Opinion, Pharmacother* 2008; 9(2): 243-255
56. **Vercellini P, Somigliana E, Vigano P, Abbiati A, Daguati R, Crosignani PG.** Endometriosis: current and future medical therapies. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2007; 22(2): 275-306
57. **Liu X, Yuan L, Shen F, et all:** Patterns of and risk factors for recurrence in women with ovarian endometriomas. *Obstet Gynecol* 2007; 109(6): 1411
58. **Zullo F, Palomba S, Zupi E, et all:** Effectiveness of presacral neurectomy in women with severe dysmenorrhea caused by endometriosis who were treated with laparoscopic conservative surgery: a 1-year prospective randomized double-blind controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:5
59. **Gutt CN, Oniu T, Schemmer P, et all:** Fewer adhesions induced by laparoscopic surgery? *Surg Endosc* 2004; 18:898
60. **Gambone JC, Mitmann BS, Munro MG, et all:** Consensus statement for the management of chronic pelvic pain and endometriosis: proceedings of an expert –panel consensus process. *Fertil Steril* 2002; 78:961
61. **Sutton CJ, Ewen SP, Whitelaw N, Haines P.** Prospective, randomized, double-blind, controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal, mild, and moderate endometriosis. *Fertil Steril* 1994; 62:696.
62. **Abbott J, Hawe J, Hunter D, et al.** Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2004; 82:878.
63. **Sutton CJ, Pooley AS, Ewen SP, Haines P.** Follow-up report on a randomized controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal to moderate endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 68:1070.
64. **McArthur JW, Ulfelder H.** The effect of pregnancy upon endometriosis. *Obstet Gynecol Surv* 1965; 20:709.
65. **Schenken RS, Williams RF, Hodgen GD.** Effect of pregnancy on surgically induced endometriosis in cynomolgus monkeys. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157:1392.
66. **Van Gorp T, Amant F, Neven P, et al.** Endometriosis and the development of malignant tumours of the pelvis. A review of literature. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18:349.

67. **Somigliana E, Viganò P, Parazzini F, et al.** Association between endometriosis and cancer: a comprehensive review and a critical analysis of clinical and epidemiological evidence. *Gynecol Oncol* 2006; 101:331.
68. **Dmowski WP, Steele RN, Baker GF.** Deficient cellular immunity in endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141:377-83
69. **Steele RW, Dmowski WP, Marmer DJ.** Immunologic aspects of endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 1984; 6:33-6.
70. **Osterlynck D, Cornillie FJ, Waer M, Vandeputte M, Koninckx PR.** Women with endometriosis show a defect in natural killer cell activity resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium. *Fertil Steril* 1991; 56:45-51.
71. **Vigano P, Vercillini P, Di Blassio AM, Colombo A, Candiani GB, Vignali M.** Deficient antiendometrium lymphocyte-mediated cytotoxicity in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1991; 56:894-9.
72. **Hill JA.** Immunology and endometriosis. *Fertil Steril* 1992; 58:262-4.
73. **Hill JA.** 'Killer cells' and endometriosis. *Fertil Steril* 1993; 60:928-9.
74. **Taylor RN, Ryan IP, Moore ES, Hornung D, Shifren JL, Tseng JF.** Angiogenesis and macrophage activation in endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 828:194-207.
75. **Carbone E, Terrazzano G, Ruggiero G, Zanzi D, Ottaiano A, Manzo C, Karre K, Zappacosta S.** Recognition of autologous human dendritic cells by human NK cells. *Eur J Immunol* 1999; 29:4022-9.
76. **Harada T, Iwabe T, Terakawa N.** Role of cytokines in endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 76:1-10
77. **Tsuda T, Harada T, Iwabe T, Tanikawa M, Nagano Y, Ito M, Taniguchi F, Terakawa N.** Altered gene expression and secretion of interleukin-6 in stromal cells derived from endometriotic tissues. *Fertil Steril* 2000; 73:205-11.
78. **Gitlits VM, Sentry JW, Matthew ML, Smith AI, Toh BH:** Autoantibodies to evolutionarily conserved epitopes of enolase in a patient with discoid lupus erythematosus. *Immunology* 1997 Nov; 92(3):362-8
79. **Walter M, Berg H, Leidenberger FA, Schweppe KW, Northemann W** Autoreactive epitopes within the human alpha-enolase and their recognition by sera from patients with endometriosis. 1995 Dec; 8(6):931-45
80. **Nabeta M, Abe Y, Takaoka Y, Kusanagi Y, Ito M** Identification of anti-syntaxin 5 autoantibody as a novel serum marker of endometriosis. Department of Molecular Pathology, Ehime University Graduate School of Medicine, Tohon, Ehime. 2011 Sep; 91(1-2):48-55. doi: 10.1016/j.jri.2011.04.012. Epub 2011 Jun 29.
81. **Bloom BR, Bennett B.** Mechanism of a reaction in vitro associated with delayed-type hypersensitivity. *Science* 1966 Jul 1; 153(3731):80-2.
82. **Mitchell R, Bacher M, Bernhagen J.** Cloning and characterization of the gene for mouse macrophage migration inhibitory factor (MIF). *J Immunol* 1995; 154:3863-3870.
83. **Calandra T, Roger T.** Macrophage migration inhibitory factor: a regulator of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2003; 3:791-800.
84. **Bacher M, Meinhardt A, Lan HY, et al.** MIF expression in the rat brain: implications for neuronal function. *Mol Med* 1998; 4:217-230.)
85. **Yang Y, Degranpré P, Kharfi A, Akoum AJ** *Clin Endocrinol Metab* Identification of macrophage migration inhibitory factor as a potent endothelial cell growth-promoting agent released by ectopic human endometrial cells. 2000 Dec; 85(12):4721-7.
86. **Kats R, Metz CN, Akoum A.** Macrophage migration inhibitory factor is markedly expressed in active and early-stage endometriotic lesions *J Clin Endocrinol Metab*, 87 (2002), pp. 883–889.
87. **Lin W, Chen S, Li M, Wang B, Qu X, Zhang Y** Expression of macrophage migration inhibitory factor in human endometriosis: relation to disease stage, menstrual cycle and infertility. *J Obstet Gynaecol Res.* 2010 Apr; 36(2):344-51
88. **Mathur S, Peress MR, Williamson HO, Youmans CD, Maney SA, Garvin AJ, Rust PF, Fudenberg HH:** Autoimmunity to endometrium and ovary in endometriosis. *Clin Exp Immunol* 1982; 50:259–266.
89. **Chihal HJ, Mathur S, Holtz GL, Williamson HO:** An antiendometrial antibody assay in the clinical diagnosis and management of endometriosis. *Fertil Steril* 1986; 46:408–411.
90. **Badawy SZA, Cuenca V, Freliech H, Stefanu C:** Endometrial antibodies in serum and peritoneal fluid of infertile patients with and without endometriosis. *Fertil Steril* 1990; 53:930–932.
91. **Garza D, Mathur S, Dowd MM, Smith LF, Williamson HO:** Antigenic differences between the endometrium of women with and without endometriosis. *J Reprod Med* 1991; 36:177–182.
92. **Confino E, Harlow L, Gleicher N:** Peritoneal fluid and serum autoantibody levels in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1990; 53:242–245.
93. **Odukoya OA, Wheatcroft N, Weetman AP, Cooke ID:** The prevalence of immunoglobulin G antibodies in patients with endometriosis. *Hum Reprod* 1995; 10:1214–1219.

- 94. Hatayama H, Imai K, Kanzaki H, Higuchi T, Fujimoto M, Mori T:** Detection of antiendometrial antibodies in patients with endometriosis by cell ELISA. *Am J Reprod Immunol*1996; 35:118–122.
- 95. Palacio JR, Iborra A, Gris JM, Andolz P, Martinez P:** Anti-endometrial autoantibodies in women with a diagnosis of infertility. *Am J Reprod Immunol*1997; 38:100–105.
- 96. Reimand K, Talja I, Metskula K, Kadastik U, Matt K, Uibo R:** Autoantibody studies of female patients with reproductive failure. *J Reprod Immunol*2001; 51:167–176
- 97. Wild RA, Shivers CA:** Antiendometrial antibodies in patients with endometriosis. *Am J Reprod Immunol Microbiol*1985; 8:84–86.
- 98. Kennedy SH, Sargent IL, Starkey PM, Hicks BR, Barlow DH:** Localization of anti-endometrial antibody binding in women with endometriosis using a double-labelling immunohistochemical method. *Br J Obstet Gynaecol*1990; 97:671–674.
- 99. Fernandez-Shaw S, Hicks BR, Yudkin PL, Kennedy S, Barlow DH, Starkey PM:** Anti-endometrial and anti-endothelial auto-antibodies in women with endometriosis. *Hum Reprod*1993; 8:310–315.
- 100. Sarapik A, Haller-Kikkatalo K, Utt M, Teesalu K, Salumets A, Uibo R.** Serum Anti-endometrial Antibodies in Infertile Women – Potential Risk Factor for Implantation Failure Department of Immunology, Institute of General and Molecular Pathology, University of Tartu, Biomedicum, Estonia. 2010 May;63(5):349-57. 2010 Feb 3.
- 101. Walter M, Berg H, Leidenberger FA, Schweppe KW, Northemann W:** Autoreactive epitopes within the human alpha-enolase and their recognition by sera from patients with endometriosis. *J Autoimmun*1995; 8:931–945.
- 102. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM.** Positional cloning of the Mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372:425-32.
- 103. Lee FYJ, Li Y, Yang EK.** Phenotypic abnormalities in macrophages from leptin-deficient obese mice. *Am J Physiol* 1999; 276: 386- 94.
- 104. Hoggard N, Hunter L, Duncan JS, Williams LM, Trayhurn P, Mercer JG.** Leptin and leptin receptor mRNA and protein expression in the murine fetus and placenta. *Proc Natl Acad Sci* 1997; 94: 11073- 8.
- 105. Karlsson C, Lindell K, Svensson E, Bergh C, Lind P, Billig H, Carlsson LMS, Carlsson B.** Expression of functional leptin receptors in the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab*1997; 82: 4144-8.
- 106. Mahutte NG, Matalliotakis IM, Goumenou AG, Vassiliadis S, Koumantakis GE, Arici A.** *Hum Reprod* Inverse correlation between peritoneal fluid leptin concentrations and the extent of endometriosis.. 2003 Jun;18(6):1205-9.
- 107. Critchley HO, Kelly RW, Kooy J.** Perivascular location of a chemokine interleukin-8 in human endometrium: preliminary report. *Hum Reprod* 1994; 9:1406-9.
- 108. Peveri P, Walz A, Dewald B, Baggolini M.** A novel neutrophil-activating factor produced by human mononuclear phagocytes. *Jexp Med* 1988; 167:1547-1559.
- 109. Ryan IP, Tseng JF, Schriock ED, Khorram O, Landers DV, Taylor RN.** Interleukin-8 concentration are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertil Steril* 1995; 63:929-932.
- 110. Rana N, Braun DP, House R, Gebel H, Rotman C, Dmowski WP.** Basal and stimulated secretion of cytokines by peritoneal macrophages in women with endometriosis. *Fertil Steril* 1996; 65:925- 930.
- 111. Inagaki J, Sugiura-Ogasawara M, Nomizu M, Nakatsuka M, Ikuta K, Suzuki N, Kaihara K, Kobayashi K, Yasuda T, Shoenfeld Y, Aoki K, Matsuura E** An association of IgG anti-laminin-1 autoantibodies with endometriosis in infertile patients 2003 Mar;18(3):544-9.
- 112. Béliard A, Donnez J, Nisolle M, Foidart JM.** Localization of laminin, fibronectin, E-cadherin, and integrins in endometrium and endometriosis 1997 Feb;67(2):266-72.
- 113. Caccavo D, Pellegrino NM, Totaro I, Vacca MP, Selvaqgi L, Depalo R.** Anti-laminin-1 antibodies in sera and follicular fluid of women with endometriosis undergoing in vitro fertilization 2011 Apr-Jun;24(2):481-8.
- 114. Inagaki, J., M. Sugiura-Ogasawara, M. Nomizu,** An association of IgG anti-laminin-1 autoantibodies with endometriosis in infertile patients. *Hum Reprod.*18: 544–549. et al.2003
- 115. Milligan A , Brown G. :** Prolidase Deficiency : a Case Report and Literature Review. *Brit J. Dermatol* 1989;121:405 –409.
- 116. Myara I. , Cosson C. , Moatti, N. , Lemonnier, A. :** Human kidney prolidase-purification, preincubation properties and immunological reaktivty. *Int. J Biochem* 1994; 26 (2): 207-214.
- 117. Berardesca E, Fidell D :** Blood transfusions in the therapy of case of prolidase deficiency. *Brit J Dermatol* 1992; 126:193-195.
- 118. Vadillo-Ortega F, Gonzalez-Avilla G, Furth EE, et al.** 92-kd type IV collagenase (matrix metalloproteinase-9) activity in human amniochorion increases with labor *Am J Pathol* expressed within the placenta during multiple stages of human pregnancy. *Plasenta* 1996; 17:557
- 119. Mathur, S., Peress, M., Williamson, H., Youmans, C. et al.,** *Autoimmunity to endometrium and ovary in endometriosis. Clin. Exp. Immunol.* 1982, **50**, 259–266.

120. **Inagaki, J., Sugiura-Ogasawara, M., Nomizu, M., Nakatsuka, M. et al.**, An association of IgG anti-laminin-1 autoantibodies with endometriosis in infertile patients. *Hum. Reprod.* 2003, **18**, 544–549.
121. **Matrese, G., De Placido, G., Nikas, Y. C. A.**, Pathogenesis of endometriosis: natural immunity dysfunction or autoimmune disease? *Trends. Mol. Med.* 2003, **9**, 223–228.
122. **Gorai, I., Ishikawa, M., Onose, R., Hirahara, F., Minaguchi, H.**, Antiendometrial autoantibodies are generated in patients with endometriosis. *Am. J. Reprod. Immunol.* 1993, **29**, 116–123.
123. **Mathur, S., Peress, M., Williamson, H., Youmans, C. et al.**, Autoimmunity to endometrium and ovary in endometriosis. *Clin. Exp. Immunol.* 1982, **50**, 259–266.
124. **Inagaki, J., Sugiura-Ogasawara, M., Nomizu, M., Nakatsuka, M. et al.**, An association of IgG anti-laminin-1 autoantibodies with endometriosis in infertile patients. *Hum. Reprod.* 2003, **18**, 544–549.
125. **Walter, M., Berg, H., Leidenberger, F., Schweppe, K., Northemann, W.**, Autoreactive epitopes within the human alpha-enolase and their recognition by sera from patients with endometriosis. *J. Autoimmun.* 1995, **8**, 931–945.
126. **Nabeta M, Abe Y, Kagawa L, Haraguchi R, Kito K, Ueda N, Sugita A, Yokoyama M, Kusanagi Y, Ito M** Identification of anti-α-enolase autoantibody as a novel serum marker for endometriosis. 2009 Oct;3(10):1201-10. doi: 10.1002/prca.200900055. Epub 2009 Aug 4.
127. **Nabeta M, Abe Y, Takaoka Y, Kusanagi Y, Ito M** Identification of anti-syntaxin 5 autoantibody as a novel serum marker of endometriosis 2011 Sep;91(1-2):48-55. doi: 10.1016/j.jri.2011.04.012. Epub 2011 Jun 29.
128. **J. Halme, S. Becker, M.G. Hammond, M.H.G. Raj, S. Raj** Increased activation of pelvic macrophages in infertile women with mild endometriosis 1983 Feb 1;145(3):333-7.
129. **J.M. Zeller, I. Hening, E. Radwanska, W.P. Dmowski** Enhancement of human monocyte and peritoneal macrophage chemiluminescence activities in women with endometriosis 1987 Mar;13(3):78-82.
130. **W.P. Dmowski, H.M. Gebel, D.P. Braun** The role of cell-mediated immunity in pathogenesis of endometriosis 1994;159:7-14
131. **Morin M, Bellehumeur C, Therriault MJ, Metz C, Maheux R, Akoum A.** Elevated levels of macrophage migration inhibitory factor in the peripheral blood of women with endometriosis. 2005 Apr;83(4):865-72
132. **Lin W, Chen S, Li M, Wang B, Qu X, Zhang Y** _Expression of macrophage migration inhibitory factor in human endometriosis: relation to disease stage, menstrual cycle and infertility. 2010 Apr;36(2):344-51. doi: 10.1111/j.1447-0756.2009.01123.x.
133. **Akoum A, Metz CN, Al-Akoum M, Kats R.** Macrophage migration inhibitory factor expression in the intrauterine endometrium of women with endometriosis varies with disease stage, infertility status, and pelvic pain. *Fertil Steril*2006; **85**: 1379–1385.
134. **Rouslan K, Christine NM, Ali A.** Macrophage migration inhibitory factor is markedly expressed in active and early-stage endometriotic lesions. *J Clin Endocrinol Metab*2002; **87**: 883–889.
135. **Gajbhiye R, Suryawanshi A, Khan S, Meherji P, Warty N, Raut V, Chehna N, Khole V** Multiple endometrial antigens are targeted in autoimmune endometriosis. 2008 Jun;16(6):817-24.
136. **Fernández-Shaw S, Kennedy SH, Hicks BR, Edmonds K, Starkey PM, Barlow DH** Anti-endometrial antibodies in women measured by an enzyme-linked immunosorbent assay. 1996 Jun;11(6):1180-4.
137. **Mathur S, Peress MR, Williamson HO, Youmans CD, Maney SA, Garvin AJ, Rust PF, Fudenberg HH:** Autoimmunity to endometrium and ovary in endometriosis. *Clin Exp Immunol*1982; **50**:259–266.

- 138. Chihal HJ, Mathur S, Holtz GL, Williamson HO:** An antiendometrial antibody assay in the clinical diagnosis and management of endometriosis. *Fertil Steril*1986; **46**:408–411.
- 139. Badawy SZA, Cuenca V, Frelicch H, Stefanu C:** Endometrial antibodies in serum and peritoneal fluid of infertile patients with and without endometriosis. *Fertil Steril*1990; **53**:930–932.
- 140. Aili Sarapik^{1,2}, Kadri Haller-Kikkatalo^{1,2}, Meeme Utt¹, Kaupo Teesalu¹, Andres Salumets^{2,3,4}, Raivo Uib** Serum Anti-endometrial Antibodies in Infertile Women – Potential Risk Factor for Implantation Failure 2010 May;63(5):349-57. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00808.x. Epub 2010 Feb 3.
- 141. Walter M, Berg H, Leidenberger FA, Schweppe KW, Northemann W:** Autoreactive epitopes within the human alpha-enolase and their recognition by sera from patients with endometriosis. *J Autoimmun*1995; **8**:931–945.
- 142. Randall GW, Gantt PA, Poe-Zeigler RL, Bergmann CA, Noel ME, Strawbridge WR, Richardson-Cox B, Hereford JR, Reiff RH.** Serum antiendometrial antibodies and diagnosis of endometriosis 2007 Oct;58(4):374-82
- 143. Matarese G, Alviggi C, Sanna V, Howard JK, Lord GM, Carravetta C, Fontana S, Lechler RI, Bloom SR, De Placido G.** Increased leptin levels in serum and peritoneal fluid of patients with pelvic endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* **2000**; 85(7):2483-7.
- 144. Mahutte NG, Matalliotakis IM, Goumenou AG, Vassiliadis S, Koumantakis GE, Arici A.** Inverse correlation between peritoneal fluid leptin concentrations and the extent of endometriosis. *Hum Reprod* **2003**; 18(6):1205-9.
- 145. I. Lima-Couy^{1,2,*}, A. Cervero^{2,3,*}, F. Bonilla-Musoles³, A. Pellicer^{2,3} and C. Simón^{2,3,4}** Endometrial leptin and leptin receptor expression in women with severe/moderate endometriosis 2004 Nov;10(11):777-82. Epub 2004 Oct 1.
- 146. Neena Malhotra¹, Debijoti Karmakar¹, Vishwas Tripathi², Kalpana Luthra², Sunesh Kumar¹** Correlation of angiogenic cytokines-leptin and IL-8 in stage, type and presentation of endometriosis 2012 Mar;28(3):224-7. doi: 10.3109/09513590.2011.593664. Epub 2011 Aug 17.
- 147. Choi YS, Oh HK, Choi JH.** Expression of adiponectin, leptin, and their receptors in ovarian endometrioma. 2013 Jul;100(1):135-41.e1-2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.03.019. Epub 2013 Apr 8.
- 148. Gazvani MR, Christmas S, Quenby S, Kirwan J, Johnson PM, Kingsland CR.** Peritoneal fluid concentrations of interleukin-8 in women with endometriosis: relationship to stage of disease. *Hum Reprod* 1998; 13(7):1957-61.
- 149. Inagaki J, Kondo A, Lopez LR, Shoenfeld Y, Matsuura E.** Pregnancy loss and endometriosis: pathogenic role of anti-laminin-1 autoantibodies. 2005 Jun;1051:174-84.
- 150. Rosella Locci¹, Michelle Nisolle^{1,2}, Stefano Angioni³, Jean-Michel Foidart¹ and Carine Munaut¹** Expression of the gamma 2 chain of laminin-332 in eutopic and ectopic endometrium of patients with endometriosis 2013 Sep 26;11(1):94.
- 151. Inagaki J, Matsuura E, Nomizu M, Sugiura-Ogasawara M, Katano K, Kaihara K, Kobayashi K, Yasuda T, Aoki** IgG anti-laminin-1 autoantibody and recurrent miscarriages. 2001 Apr;45(4):232-8.
- 152. Inagaki J, Sugiura-Ogasawara M, Nomizu M, Nakatsuka M, Ikuta K, Suzuki N, Kaihara K, Kobayashi K** An association of IgG anti-laminin-1 autoantibodies with endometriosis in infertile patients. 2003 Mar;18(3):544-9
- 153. Caccavo D, Pellegrino NM, Totaro I, Vacca MP, Selvaggi L, Depalo R** Anti-laminin-1 antibodies in sera and follicular fluid of women with endometriosis undergoing in vitro fertilization. 2011 Apr-Jun;24(2):481-8.
- 154. Tanaka T, Umesaki N, Mizuno K, Fujino Y, Ogita S.** Anti-endometrial IgM autoantibodies in endometriotic patients: a preliminary study. 2000;27(2):133-7.

Bu uzmanlık tezi çalışmasına, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Lisansüstü Tezleri Destekleme Programı katkıda bulunmuştur.