

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

**ENDOMETRİOZİSLİ OLGULARDA  
SERUM PROLİDAZ AKTİVİTESİNİN ÖNEMİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
DR. MUKADDES DEMİR

SAMSUN- 2012



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

**ENDOMETRİOZİSLİ OLGULARDA  
SERUM PROLİDAZ AKTİVİTESİNİN ÖNEMİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. MUKADDES DEMİR**

**TEZ DANIŞMANI**

**YRD. DOÇ. DR. F. DEVRAN BILDİRCİN**

**SAMSUN -2012**

## TEŞEKKÜR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimimde bana çok şey öğreten tüm hocalarıma bir ömür boyunca minnet, sevgi ve saygı borçluyum.

Tezimi hazırlarken bana karşı sonsuz bir ilgi, destek ve sabır gösteren; tüm yardımları için tez danışmanım Yrd.Doç.Dr. F.Devran Bildircin'a müteşekkirim.

Tezimin biyokimyasal incelemelerini titiz bir biçimde yapan Doç.Dr. Nermin Kılıç'a ve yardımlarını esirgemeyen Uzman Dr. Ahmet Kozan'a şükran borçluyum.

Uzmanlık eğitimi gibi zorlu bir süreçte acı ve tatlı pek çok anıyı paylaştığımız tüm asistan arkadaşlarıma yürekten sevgilerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

|                                | <b>Sayfa</b> |
|--------------------------------|--------------|
| TEŞEKKÜR                       | I            |
| İÇİNDEKİLER                    | II           |
| TABLO LİSTESİ                  | III          |
| ŞEKİL LİSTESİ                  | IV           |
| KISALTMALAR                    | V            |
| ÖZET                           | VI           |
| ABSTRACT                       | VIII         |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ                | 1            |
| 2.GENEL BİLGİLER               | 3            |
| 3. MATRİKS METALLOPROTEİNAZLAR | 21           |
| 4. PROLİDAZ                    | 23           |
| 5. GEREÇ VE YÖNTEM             | 30           |
| 6. BULGULAR                    | 35           |
| 7. TARTIŞMA                    | 43           |
| 8. SONUÇLAR                    | 48           |
| 9. KAYNAKLAR                   | 49           |

## TABLÖLAR DİZİNİ

|  |    |
|--|----|
| Tablo 1. ASRM (American Society for Reproductive Medicine) Endometriozis Sınıflaması   | 13 |
| Tablo 2. Endometriozis evresine göre olguların dağılımı  | 35 |
| Tablo 3. Çalışma grubunun semptom ve fertilitte özelliklerine göre karşılaştırılması   | 37 |
| Tablo 4. Çalışma grubunda evre 4 ve evre (1-2-3) endometriozis hastalarının serum CA 125 seviyesi yönünden karşılaştırılması                             | 38 |
| Tablo 5. ÇG (Çalışma Grubundaki) Evre (1-2-3) ve Evre (4) Endometriozisli olguların serum prolidaz seviyesi yönünden kontrol grubu ile karşılaştırılması | 39 |
| Tablo 6. Çalışma grubundaki semptom ve fertilitte özelliklerine göre ayrılan olguların serum prolidaz seviyelerinin karşılaştırılması                    | 41 |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|  |    |
|--|----|
| Şekil 1. Prolidaz enzimi ve prolin metabolizması   | 26 |
| Şekil 2. Serum Prolidaz Enzim Aktivitesi Hesaplanması  | 34 |
| Şekil 3. Çalışma grubundaki Evre (1,2,3), Evre 4 endometriozis grubu ile kontrol grubu arasındaki serum prolidaz düzeyi dağılımı | 40 |
| Şekil 4. Çalışma grubunun infertilite olan ve olmayan olguları arasında serum prolidaz düzeyi dağılımı                           | 42 |

## KISALTMALAR LİSTESİ

- ATP: Adenozin Trifosfat  
B hücre: Humoral Bağışıklık Hücresi  
Bcl-2: Apoptozu Engelleyen Protein  
C ucu: Karboksil Ucu  
CA 125: Canser Antijen 125  
DM: Diatebes Mellitus  
DMPA: Depomedroksiprogesteron Asetat  
ECM: Extracelluler Matrix  
Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Cd, Ag, Hg, Pb, Pt: Demir, cobalt, nikel, bakır, çinko, cadmiyum, gümüş, civa, kurşun, platin  
FSH: Folikül Stimulan Hormon  
GAA: Glasial Asetik Asit, OFA: Ortofosforik Asit  
GABA: Gama Amino Bütirikasit  
GnRH: Gonadotropin–releasing Hormon  
GT/AG: Guanin-Timin/Adenin-Guanin  
HDL: Yüksek-Dansiteli Lipoprotein  
HLA-B7: Humon Lökosit Antijen B7  
IgG ve IgA: İmmünglobulin G ve A  
IVF: İn Vitro Fertilizasyon  
KOK: Kombine Oral Kontraseptif  
LH: Lüteinizan Hormon  
MMP: Matrix Metalloproteinaz  
Mn: Mangan  
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme  
NETA : Noretindron Asetat  
NK: Natural Killer  
NSAİ: Nonsteroid Anti-inflamatuar İlaç  
PEPD: Prolidaz Geni Sembolü  
Pro: Prolin, Hyp: Hidroksiprolin  
RANTES: T Hücresinin 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  
T hücre: Timus Kaynaklı Hücre  
TCA döngüsü: Trikarboksilik Asit döngüsü  
TIMP: Matriks Metalloproteinaz Doku İnhibitörleri  
TNF- $\alpha$ : Tümör Nekroz faktör – $\alpha$   
TVS: Transvajinal Ultrason  
VEGF: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü



## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada, endometriozisli olgularda serum prolidaz aktivitesinin önemini belirlemek amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma öncesi Etik Kurul onamı alındı. 01 Ekim 2011 – 15 Şubat 2012 tarihleri arasında pelvik ağrı, dismenore veya infertilite yakınmalarıyla Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Polikliniğine başvuran, klinik ve ultrasonografik muayeneye endometriozis ön tanısı konulan, laparoskopi veya laparotomi planlanan 37 olgudan serum prolidaz ölçümü için venöz kan örnekleri alındı. İntraoperatif eksplorasyon ile ve/veya patolojik inceleme ile endometriozis tanısı konulmuş olan 22 olgu çalışma grubunu, intaoperatif eksplorasyonda endometriozis dışında benign patolojiler saptanan veya herhangi bir patoloji saptanmayan 15 olgu kontrol grubunu oluşturdu. Çalışma grubundaki hastaların yaş aralığı 18-47, kontrol grubundaki hastaların yaş aralığı 18-45 idi. Çalışma grubuna laparoskopi yada laparotomi ile endometriozis tanısı koyularak dahil edilen hastalar, ASRM (American Society for Reproductive Medicine) endometriozis sınıflaması kullanılarak sınıflandırıldı. Gerek çalışma grubu gerekse kontrol grubundaki hastaların tümünden aydınlatılmış yazılı onamları alındı. Çalışma grubu ve kontrol grubundaki hastalar için bilgi formu oluşturularak hasta bilgileri kaydedildi ve antekubital bölge venlerinden tam kan örnekleri alındı. Alınan kan, enjektörden antikoagulan madde içermeyen kırmızı kapaklı vakumlu biyokimya tüpüne aktarıldı. Modifiye Chinard yöntemine göre, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı araştırma laboratuvarlarında üretilen reaktifler kullanılarak, pH 7,8 ortamında glisin-L-prolin substratının enzim ile yıkılması sonucu oluşan L-prolinin, 90 °C'de ninhidrin ile yaptığı kompleksin absorbansının spektrofotometre cihazında 515 nm dalga boyunda ölçülmesi ile hesaplandı. Serum prolidaz enzim aktiviteleri U/L olarak hesaplandı.

**Çalışmanın Bulguları:** Yirmi iki olguya laparoskopi/laparotomi ile ASRM (American Society for Reproductive Medicine) endometriozis sınıflaması kullanılarak endometriozis tanısı koyulup çalışma grubuna dahil edildi. Laparoskopi ve laparotomi ile endometriozis tanısı koyulmuş hastaların 10'u (% 45,4) kronik pelvik ağrı ve pelvik kitle, 12'si (% 54,6) infertilite (sekizi primer infertilite, dördü sekonder infertilite) ön tanılarıyla opere edildi. Bu 22 olgunun 15'inde (% 68,1) evre 4 endometriozis

mevcuttu. Olgulardan ikisinde (% 9,3) evre 1 (minimal), birinde (% 4,5) evre 2 (hafif), dördünde ( % 18,1) evre 3 (orta) endometriozis mevcuttu. On beş evre 4 endometriozis olgusundan birine total abdominal histerektomi bilateral salpingooferektomi yapıldı. Olgulardan birine total abdominal histerektomi unilateral salpingooferektomi yapıldı. Sekiz olguya endometrioma kist eksizyonu ve adezyolizis yapıldı. Beş olguya endometrioma kist aspirasyonu, kist kapsülü ablasyonu ve adezyolizis yapıldı. Evre 3 olan dört endometriozis olgusuna adezyolizis ve endometrioma kist eksizyonu yapıldı. Evre 1 ve evre 2 hastalarına laparoskopi sırasında ek girişimde bulunulmadı. Evre 4 bir olguya postoperatif dönemde GnRH agonisti başlandı. Grupların yaş dağılımı benzerlik göstermekteydi. Endometriozisli hastalarda prolidaz düzeyi kontrol grubundan yüksek bulundu. Fakat istatistiksel olarak fark bulunamadı. Çalışma grubu evre 4 endometriozis hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum prolidaz seviyesi yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (**p:0,026**). Çalışma grubunda 16 hastada infertilite mevcutken, altı hastada infertilite yoktu. Çalışma grubundaki infertilite olan ve olmayan olgular serum prolidaz seviyesi yönünden karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (**0,021**).

**Sonuç:** Endometriozisin etyopatogenezinde anormal kollajen yıkımı ve turnoveri ile ECM'in kollajenöz yapısını bozabilecek olan artmış prolidaz aktivitesi sorumlu olabilir. Serum prolidaz aktivitesinin artışının endometrioziste ileri evrelere geçişte ve infertilite gelişiminde rol oynayabileceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Prolidaz, Endometriozis, Ekstrasellüler Matriks

## ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study is importance of serum prolidase activity in patients with endometriosis.

**Study Design:** Ethic assize got before practise. Thirty seven women who applied to the out-patients' clinic of 19 May University Faculty of Medicine between 01.10.2011 and 15.02.2012, had preliminary diagnosis of endometriosis with medical examination and ultrasound. Whe planned laparoscopi or laparotomi and had taken vein blood samples of thirty seven women for serum prolidase measurement. Twenty two women who had diagnosis of endometriosis with intraoperatif explorasyon or pathological examination, consisted of study group. Fifteen women who had not diagnosed of endometriosis with intraoperatif explorasyon and had benign pathology or not pathology, consisted of control group. Study group patients age range is 18-47, control group patients age range is 18-45. Patients in study group who were diagnosed endometriosis with laparoscopy or laparotomi were categorized by using ASRM (American Society for Reproductive Medicine) classification of endometriosis. Written permission were received from patients of control group and study group. Study and control group patients were filled out the form for information and forms have been saved. Complete blood samples of patients were taken from antecubital veins. Collected blood samples were transferred from syringe to tubes without anticoagulant substance. Reagents that were produced in 19 May University Faculty of Medicine, Department of Biochemistry research laboratories were used. Glycine L-proline substrat were demolished with enzyme with Ph 7.8 environment and L-proline was occurred. L- Proline was complex with ninhidrin with 90 degree. Absorbance of the complex were calculated with measuring wavelength 515 nm in spectrophotometer device. Serum prolidase enzyme activities were calculated as the U/L.

**Results:** 22 patients were diagnosed endometriosis with laparoscopy or laparotomi were categorized by using ASRM (American Society for Reproductive Medicine) classification of endometriosis and were taken in the study group. Of 22 patient in the study group, 10 (% 45,4) had kronik pelvik pain and pelvis mass, 12 (% 54,6) had infertilite (8 had primer infertilite, 4 had sekonder infertilite) before laparoscopi or

laparotomi. Of 22 patient in the study group, 15 (% 68,1) were diagnosed with stage 4 endometriosis, 2 (% 9,3) were diagnosed with stage 1 endometriosis (minimal), 1 (% 4,5) was diagnosed stage 2 (mild), 4 (% 18,1) were diagnosed with stage 3 (moderate). Of 15 patient with stage 4 endometriosis, 1 was done total abdominal hysterectomy and bilateral salpingooferektomi, 1 was done total abdominal hysterectomy and unilateral salpingooferektomi, 8 were done endometrioma cyst eksizyonu and adhesiolysis, 5 were done endometrioma cyst aspiration, cyst kapsule ablation and adhesiolysis. 4 patient with stage 3 endometriosis were done adhesiolysis and endometrioma cyst eksizyonu. Patients with stage 1 and 2 endometriosis were not made additional operation with laparoscopi. One patient with stage 4 endometriosis was taken GnRH agonisti after operation. Age distribution of groups was similar. We found that serum prolidaz activity was increased with control group. But statistical significant difference was not found between study and control group that compared to serum prolidaz activity. Statistical significant difference was found between stage 4 endometriosis group and control group that compared to serum prolidaz activity (**p:0,026**). Of 22 patient in the study group 16 were infertilite, 6 were fertilite. Statistical significant difference was found between group with infertilite group and group with fertilite that compared to serum prolidaz activity (**0,021**).

**Conclusion:** Abnormal kollojen turnover and degradation and increased prolidase activity that can impair kollojenöz structure of extracellular matrix, may be responsible for endometriosis etyopatogenez. This finding suggests that serum prolidase activity may be a prognostic factor development of infertilite and advanced stages of transition with endometrosis.

**Keywords:** Prolidase, Endometriosis, Extracellular Matrix

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endometriozis, endometrial bez ve stromanın uterus kavitesi ve kas tabakası dışında bulunmasıdır. Endometriozisin genel populasyondaki prevalansı bilinmemektedir. Bazı hastaların asemptomatik, mevcut semptomların da nonspesifik ve çeşitli olmasından ötürü prevalansını belirlemek zordur. Endometriozis 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). 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. Endometriozisin daha sık olarak üreme yaşlarındaki kadınlarda görülmesi, hastalığın bulgularının menopoza birlikte gerilemesi, östrojen replasman tedavisi alan bazı postmenopozal kadınlarda semptomların yeniden ortaya çıkışı, endometriozisin östrojen bağımlı bir hastalık olduğunu göstermektedir. İmmün sistem hipotezi; endometrial implant ve inflamatuvar hücrelerin peritoneal kaviteye ulaşır, implantların proliferasyonunu başlatan, kapillerin desteğine ve peritoneal inflamasyonun bu alandaki lökosit kemotaksisine yol açan değişik sitokinlerin sekresyonunu açıklar (4). Oksidatif stres inflamatuvar komponentin bir diğer komponenti olabilir (5). Bunun için, immün sistem endometriozisin klinik bulgularını ve kimlerde ne ölçüde gelişeceğini belirlemede rol alabilir (6,7). Endometriozis için aile eğilim olasılığı yıllardır kabul edilmektedir. Ağrı endometriozis ile ilgili en sık semptomdur. Semptomatik hastaların yaklaşık olarak % 75'i pelvik ağrı ve/yada dismenoreden şikayetçidir (8). Diğer semptomlar: kronik pelvik ağrı, dismenore, disparoni, subfertilite, anormal menstrüel kanama, bel ağrısıdır. (8-10). Endometriozisin evresi semptomların mevcudiyeti ve şiddeti ile korele değildir. Endometriozisin tanısında altın standart laparoskopi ile lezyonun gözle görülmesidir (9). 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. Gözlem, hormonal supresyonu ve analjeziyi amaçlayan medikal tedavi, cerrahi girişimler başlıca tedavi yöntemleridir.

Normal fizyolojik durumlarda endometrium dokusu ekstrasellüler matriks (ECM) tarafından şekillendirilir. Matriks metalloproteinazlar ECM'i düzenleyen ve değiştiren proteolitik enzimlerdir. alışmalar MMP'daki düzenleyici kontrolün bozulmasıyla endometriozisin gelişebileceğini göstermiştir (11,12). ECM'de MMP'lar tarafından başlatılan kollajen yapılandırılmasında prolidaz tarafından yapılan kollajen yıkımı final basamağını oluşturur. Endometriozisin etyopatogenezinde anormal kollajen yıkımı ve turnoverı ile ECM'in kollajenöz yapısını bozabilecek olan artmış prolidaz aktivitesi sorumlu olabilir (13).

Yapılan çalışmalarda, endometriozisli kadınların ektopik endometriumunda MMP-9'un arttığı gösterilmiştir (14). MMP aktivitesi oksitadif stres aktivitesi ile kontrol edilir. Bazı çalışmalarda, endometriozisli kadınların peritoneal kavitesindeki endometrial hücrelerin invazyon ve büyümesinden reaktif oksijen üyelerinin rolü olduğu gösterilmiştir (15,16). Yapılan bir çalışmada MMP'ların endometriotik lezyonların erken gelişiminde kritik fonksiyona sahip olduğu ve MMP inhibitörlerinin endometriozis lezyonlarını önlediğini saptanmıştır (17,18).

Çalışmamızda amaçlanan, endometriozisin etyopatogenezinde anormal kollajen yıkımı ve turnoverı ile ECM'in kollajenöz yapısını bozabilecek olan prolidaz aktivitesi değerlendirmektir. Bu nedenle endometriozisli olgularda eğer serum prolidaz aktivitesinde normal popülasyona göre bir fark tespit edersek bu hipotezimizi doğrulayabiliriz. Böylece infertilitenin en sık nedenlerinden biri olan, yaptığı kronik pelvik ağrı ve komplikasyonlar yüzünden her yıl 100. 000 kadının histerektomi nedeni olan endometriozisin etyolojisini açıklayabiliriz. Etyolojinin 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 (19). 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 (20).

#### 2.2. 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 (21). Doğum yapmamış olmak, erken menarş/geç menopoz, kısa menstrual siklus, uzamış mens ve müllerian anomaliler endometriozis riskini artırır (22). Endometriozis uzun-ince vücut tipi ve düşük body mass indeksine sahip kadınlarda daha sıktır (23).

Teşhiste ortalama yaş 25-35 arasındadır (23,24). Endometriozis postmenopozal hastalarda nadiren tespit edilir. Sosyoekonomik seviyesi yüksek olan kadınlarda endometriozisin daha sık görülmesi, gebeliği ertelemelerinden dolayı olduğunu düşündürmektedir (25-27).

Endometrioziste ailesel yatkınlık olabileceği ihtimali tartışılmaktadır. Bir kadında endometriozis varsa birinci derece akrabasında endometriozis olma ihtimali % 7'dir (28).

### **2.3. Patoloji**

Endometriozisin patolojisi kesin olarak tanımlanmamıştır. Patogenezi henüz bilinmemekle birlikte bir takım kanıtlara işaret eden birçok teori öne sürülmektedir.

#### ***2.3.1. 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 (20). 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 (29). Endometriozis gelişen kadınlarda, endometrial hücreler/parçalar immün sistem/inflamatuar cevaptan kaçarak, peritoneal mezotelyal hücrelere eklenir, submezotelyal ekstrasellüler matriksi istale 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 (30).



### ***2.3.2. Çöломik Metaplazi - İndüksiyon Teorisi***

Çöломik Metaplazi Teorisi 1919'da Mayer tarafından tanımlanmıştır. Çöломik kavite farklılaşmamış hücreler yada endometrial dokuya dönüşme potansiyeli olan hücreler içermektedir. Bu teori; embriyolojik çalışmaların sonucuna dayanarak, endometriumu da içeren tüm pelvik organların, çöломik kaviteyi döşeyen hücrelerden türemiş olduğunu savunmaktadır (31).

İndüksiyon Teorisi ise çöломik 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 (32).

### ***2.3.3. 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 (31). Ayrıca endometrial adenokarsinomun lenfatik yolla yayılma eğilimi, endometriyumun bu yolla kolaylıkla taşınabildiğini göstermektedir (32).

### ***2.3.4. İmmün Sistem Teorisi***

Bir hipotez endometrial implant ve inflamatuvar hücrelerin peritoneal kaviteye ulaşp, implantların proliferasyonunu başlatan, kapillerin desteğine (vasküler endotelial büyüme faktörü aracılığıyla) ve peritoneal inflamasyonun bu alandaki lökosit kemotaksisine yol açan değişik sitokinlerin sekresyonunu açıklar (4). Oksidatif stres inflamatuvar komponentin bir diğer komponenti olabilir (5). Bunun için, immün sistem endometriozisin klinik bulgularını ve kimlerde ne ölçüde

gelişeceğini belirlemede rol alabilir (6,7). Aynı şekilde, fare modelindeki deneyler nonsteroidal antiinflamatuar ilaçların endometriozisin oluşumu ve ilerlemesini sınırlandıracağını önerir (33).

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 (34). Natural killer hücre aktivitesinin azalması, otolog endometriumun azalmış sitotoksitesinin sonucunu açıklayabilir (35). Endometriozisli kadınların serum, serviks ve vajen salgılarında endometrium ve over dokularına karşı IgG ve IgA otoantikörleri saptanmıştır (32). 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 nekrozis faktör, RANTES) ve büyüme faktörleri salgılar (36,37).

Sağlıklı kadınlarla karşılaştırıldığında endometriozisli kadınlarda astım, alerji, fibromiyalji, hipotroidizm, kronik yorgunluk sendromu gibi otoimmün hastalıklar daha fazla saptanmıştır (38).

### **2.3.5 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 (28). İkizler arasında uyum gözlenmektedir (39). Çok sayıda genetik polimorfizimin endometriozis ile ilişkisi tanımlanmaktadır (40-42). 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 (43).

### **2.3.6 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- $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaz tip-1 enzimi ile daha potent bir östrojen olan östradiole dönüştürüldüğü görülmüştür. Ama östradiolü östrona dönüştüren 17- $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaz tip-2 enzimi ise ektopik endometrial dokularda eksprese edilmediğinden östrojenin inaktivasyonu da gerçekleştirilememektedir (44,45). Endometriozisli kadınlarda ötopik ve ektopik endometrial dokuda progesterona karşı azalmış endometrial sensivite gösterilmiştir (46).

### **2.4. Semptom**

Ağrı endometriozis ile ilgili en sık semptomdur. Semptomatik hastaların yaklaşık olarak % 75'i pelvik ağrı ve/yada dismenoreden şikayetçidir (8). Diğer semptomlar: kronik pelvik ağrı, dismenore, disparoni, idrar semptomları, subfertilite, anormal menstrual kanama, kronik yorgunluk, bel ağrısıdır (8-10). Bu semptomlar diğer jinekolojik hastalıklar (pelvik inflamatuvar hastalık), irritabl barsak sendromu gibi hastalıklarda da mevcut olabilir (47). Semptomlardaki örtüşme sıklıkla tanının birkaç yıl gecikmesi ile sonuçlanır (48). 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 (49-51).

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 (52,53). İnfiltrasyonun yerleşim yeri ve derinliği; dismenore, kronik pelvik ağrı, disparoni, diare, kabızlık, ağrılı defekasyon ve barsak krampı gibi semptomların ciddiyeti ve tipi ile koreledir (54). 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 (55).

Mesanedeki endometriozis asemptomatik olabilir yada mens süresi boyunca idrara çıkma sıklığında artma, ağrılı işeme, vesikal tenesmus gibi semptomlarla birlikte olabilir (56). Üretral endometriozis de asemptomatik olabilir yada gros hematüri ve kolik flank ağrısı gibi semptomlarla birlikte olabilir. Endometriozis hidroüreteronefroza bağlı renal fonksiyon kaybına yol açabilir (57).

Ekstrapelvik endometriozis vaka raporları çok sayıda mevcuttur. Pulmoner endometriozis adet döneminde oluşan hemoptizi ve dispne ile seyredir. Kutanöz endometroziste ise adet döneminde oluşan ciltte hassasiyet, şişlik ve kanama vardır (58).

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. Endometrioziste sperm fonksiyonu da etkilenilir. Makrofajların artmış spermatozoa fagositozu ve zona pellucidaya spermin bağlanması olumsuz olarak etkilendiği rapor edilmiştir (59).

## **2.5. Klinik Bulgular**

Endometriozisli kadınlarda klinik bulgular değişkendir ve implantların büyüklüğüne ve lokalizasyonuna bağlıdır (60). 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, ağrılı uterus hareketleri, hassas adneksial kitle, adneks fiksasyonu ve retrovert uterusdur.

## **2.6. Görüntüleme Çalışmaları**

### **2.6.1. 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 (9). Ultrasonografik incelemede endometriomalar 20 mm çapa ulaştıklarında TVS'nin tanısal yeterliliği artmaktadır. Endometrioma tanısında TVS duyarlılığı % 92, özgüllüğü ise % 99'dur. TVS'de endometriomalar düşük ve diffüz düzeyde internal ekojeniteye sahip hiperekojen cidarlı kistik yapılar şeklinde gözlemlenirler. Bazen kalınlaşmış septasyonlar ve duvar cidarında hiperekojen nodüler odaklar saptanabilir. Renkli Doppler akım çalışmalarında perikistik, intrakistik olmayan, hilar bölgede belirgin akım saptanabilir (44).

### **2.6.2. 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 (61).

### **2.7. Tanı**

Endometriozisin tanısında altın standart laparoskopi ile lezyonun gözle görülmesidir (9). Eğer bu tanısal 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 (9). 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 (9).

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 kırışik lezyon, nodül yada değişik boyutta bir fibrozis ile çevrili eski kanamayı içeren küçük kistlerdir. Ancak endometriotik lezyonlar değişik form ve kırmızı, mavi-siyah, sarı, kahverengi, beyaz yada kırışik renklere sahip olabilir. Bu lezyonlar mikroskopik, makroskopik yada peritoneal bir pencere gibi olabilirler. Bu değişik görünümler tanıda hata olasılığını artırır (62).

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.

İdeal olarak, laparoskopi bulguları videoya kaydedilmelidir. Bu işlemden sonra tüm lezyonların ve adezyonların tipi ve lokalizasyonun dokümente edilmesi önemlidir (9).

## **2.8. 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 (63-65).

Serum CA 125 stage 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.

CA 19-9 ise endometriozis şiddeti ile pozitif örtüşen bir başka serum belirteçidir. Serum plesental protein 14'ün % 59 duyarlılığı saptanmıştır. Endometriozis varlığı ayırıcı tanısında 2 pg/mL'nin üzerindeki interlökin-6 serum düzeylerinin % 90 duyarlılık % 67 özgüllüğe sahip olduğu, öte yandan Tümör Nekroz Faktörü alfa'nın periton sıvısındaki konsantrasyonunun 15 pg/mL'den yüksek olmasının % 100 duyarlılık ve % 89 özgüllüğe sahip olduğu görülmüştür. Araştırma amaçlı kullanılan kısıtlı tanısal güvenilirliği olan diğer birkaç serum belirteci hakkında da çalışmalar yürütülmektedir (19).

## 2.9. 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 (66). 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 (67,68). Tipik olarak endometriozis minimal, hafif, orta derece ve şiddetli olarak sınıflandırılır (Tablo 1).



|                                    |               |          |               |                   |               |
|------------------------------------|---------------|----------|---------------|-------------------|---------------|
| PERİTON                            | ENDOMETRİOZİS |          | < 1 cm        | 1 - 3 cm          | > 3 cm        |
|                                    | Yüzeyel       |          | 1             | 2                 | 4             |
|                                    | Derin         |          | 2             | 4                 | 6             |
| OVER                               | SAĞ           | Yüzeyel  | 1             | 2                 | 4             |
|                                    |               | Derin    | 4             | 16                | 20            |
|                                    | SOL           | Yüzeyel  | 1             | 2                 | 4             |
|                                    |               | Derin    | 4             | 16                | 20            |
| POSTERİOR CUL DE SAC OBLİTERASYONU |               | PARSİYEL | KOMPLET       |                   |               |
|                                    |               | 4        | 40            |                   |               |
| OVER                               | ADEZYON       |          | < 1/3'ü kaplı | 1/3 - 2/3'ü kaplı | > 2/3'ü kaplı |
|                                    | SAĞ           | İnce     | 1             | 2                 | 4             |
|                                    | SOL           | Dens     | 4             | 8                 | 16            |
|                                    | SAĞ           | İnce     | 1             | 2                 | 4             |
|                                    | SOL           | Dens     | 4             | 8                 | 16            |
|                                    | TUBA (*)      | SAĞ      | İnce          | 1                 | 2             |
|                                    | SOL           | Dens     | 4             | 8                 | 16            |
|                                    | SAĞ           | 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 endometrioziste 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. Filmi ve dens adezyonlar genellikle mevcuttur.

## **2.10. 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.

### **2.10.1. 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 (32).

### **2.10.2. Medikal Tedavi**

#### **2.10.2.1. Nonsteroid Anti-inflamatuar 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-inflamatuar 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.

### **2.10.2.2. 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. Kontin kullanımın dismenoreyi azaltmada ve hastalığın progresyonunu geciktirmede etkinliği gösterilmiştir (69). Ovulasyonu inhibe ettiğinden dolayı gebe kalmayı isteyen hastalarda kullanılmamalıdır.

### **2.10.2.3. 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), levonogesterel- salgılayan rahim içi araç (RIA) ve yeni selektif progesteron reseptör modlatrleri (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 (RIA) kullanılması nispeten yeni bir tedavi yoludur. Endometriumda yarattığı atrofi ile peritoneal kaviteye endometriotik hücre reflüsünü azaltır.

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

Bunlar, progesteron reseptör ligandıdır. Hem agonist, hemde antagonist etkileri vardır. Mifepriston, 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 (70).

#### **2.10.2.5. Danazol**

Danazol bir 17- $\alpha$ -etininil testosteron türevi bir androjendir. Baskın olan etki mekanizması, midsiklus lüteinizan hormon (LH) zirvesini baskılamak ve kronik bir anovulatuvar durum oluşturmaktadır. Danazol, seks-hormon bağlayıcı globulin (SHBG) üzerindeki reseptör alanlarına bağlanır ve serbest serum testesteron 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 (32). 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.

### **2.10. 2.6. 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. Fakat gestrinonun yüksek-dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyini azalttığı görülmüştür (71).

### **2.10.2.7. GnRH Agonistleri**

Sürekli, pulsatil olmayan GnRH uygulanımı 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 (44). GnRH uygulamaları bir tür medikal menopoz 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.

### **2.10.3 Deneysel Tedaviler**

#### **2.10.3.1. 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 (72). 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.

### ***2.10.3.2. İmmünomodülatör Ajanlar***

Endometrial hücrelerin peritona implantasyonuna engel olarak etki ederler. Interferon alfa 2 $\beta$ , loksoribin, pentoksifilin, TNF- $\alpha$  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-  $\alpha$  salınımını azaltan immünomodülatör ilaçtır. Romatoid artirit, kalp yetmezliği, multipl skleroz hastalıklarının tedavisinde kullanılır. TNF-  $\alpha$  blokörleri ileri evre endometriozis ve infertilite tedavisinde IVF'den önce kullanılarak çalışmalar yapılmaktadır. Fakat etkinliklerine dair yeterli çalışma yoktur.

### ***2.10.3.3. 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 (73).

#### **2.10.4. 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 (74). Presakral nörektomi sonrası konservatif işlemlere kıyasla pelvik ağrıda anlamlı azalma gösterilmiştir (75). Endometriozis implantlarının laparoskopik yöntemle çıkarılması yüksek etkinlik ve düşük morbidite oranları göstermiştir. Laparoskopi, laparotomiden daha az "de novo" adezyon oluşumuna neden olmaktadır (76). 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 (77). 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.

### **2.11. Prognoz**

Endometriozis tanısı koyulan hastalara operasyondan 6-12 ay sonra sekond look laparoskopi yapılmıştır. Tedavi verilmeyen kadınların % 29-45'de ilerleme, % 22-29'unda gerileme ve % 33-42'sinde stabil kalma görülmüştür (78-80).

### **2.12. Gebelik Seyri**

Endometriozis semptomları gebelikte sıklıkla görülmez yada geriler. Ancak, gebelikte akut apandisit, hemoperitonyum yada intestinal perforasyonlar gibi vakalar bildirilmiştir (81).

Endometrioziste gebeliğin uzun dönem etkileri açık değildir. Yirmi üç vakalık bir araştırmada endometriotik lezyonların birinci trimester boyunca büyümeye, gebelik ilerledikçe gerilemeye eğilimli olduğu görülmüştür (82). Maymunlarda yapılan bir çalışmada, gebeliğin hafif ve orta derece endometrioziste komplet rezolüsyon sağladığı görülmüş (83).

### **2.13. 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 (84).

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 (85).

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. MATRİKS METALLOPROTEİNAZLAR

#### 3.1. Matriks Metalloproteinazlar

Matriks metalloproteinaz (MMP) ailesi, ekstrasellüler proteinazların önemli bir üyesidir. En önemli görevleri ekstrasellüler matriksin (ECM) yıkımıdır. Birçok fizyolojik ve patolojik süreçlere katıldıkları saptanmıştır. Bu enzimler ECM'in turnoverı, doku remodelingi, angiogenez, morfogenez ve gelişimde oldukça esansiyel bir konuma sahiptir. MMP'lar; embriyonik gelişim, ovulasyon, kemik remodelingi ve yara iyileşmesi gibi birçok fizyolojik olayda rol alırlar. Aynı zamanda bu enzimlerin hücre migrasyonu, invazyon, proliferasyon ve apoptoziste rol oynadığı bilinmektedir.

MMP'ların aktivitelerinde meydana gelen kontrolsüz artışların ECM'in degradasyonu yoluyla akut ve kronik hastalıkların patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. MMP'ların aktivitesinin artışı kardiyak hastalık, ateroskleroz, periodontal hastalık, tümör hücre metastazı ve artritler gibi birçok hastalığın patogenezinde etkili olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmaktadır.

#### 3.2 Matriks Metalloproteinaz Doku İnhibitörleri (TIMP)

MMP'ların proteolitik aktiviteleri hem non-spesifik ( $\alpha$ -2 makroglobulin,  $\alpha$ -1 antiproteaz gibi) hem de spesifik inhibitörler (doku metalloproteinaz inhibitörleri) ile engellenebilir. TIMP'leri, MMP'ların çinko içeren katalitik bölgelerine bağlanırlar. Şu ana kadar tanımlanan dört farklı grup TIMP mevcuttur. Dolaşımdaki genel proteaz inhibitörlerinden biri  $\alpha$ -2 makroglobulindir. Bu yapı; enzimlere kovalent olarak bağlanarak onların yapısını değiştirir, kollajenin ve diğer matriks makromoleküllerinin parçalanmasına engel olur. MMP'lar ve TIMP'leri arasında bulunan oran çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde değişmekte ve böylece bunlar arasındaki denge değişik patolojik durumların patogenezinde önemli bir rol oynayabilmektedir.

TIMP:MMP oranında artış ECM'in MMP'lar aracılığı ile parçalanmasını önleyerek fibrozisi kolaylaştırabilir.

Üreme fonksiyonu içinde yeralan; ovulasyon, implantasyon, gestasyon, laktasyon ve involusyonu içeren pek çok süreç, TIMP ve/veya MMP aktivasyonuna gereksinim gösterir.

### **3.3. Matriks Metalloproteinaz ve Endometrium**

Normal fizyolojik durumlarda endometrium dokusu ekstrasellüler matriks tarafından şekillendirilir. MMP'lar ECM'i düzenleyen ve değiştiren proteolitik enzimlerdir. Çalışmalar MMP'lardaki düzenleyici kontrolün bozulmasıyla endometriozisin gelişebileceğini göstermiştir (11,12). ECM kollajen ve prolin, hidroksiprolin gibi iminoasitlerden oluşur. ECM'de MMP'lar tarafından başlatılan kollajen yapılandırılmasında prolidaz tarafından yapılan kollajen yıkımı final basamağını oluşturur. Endometriozisin etyopatogenezinde anormal kollajen yıkımı ve turnoverı ile ECM'in kollajenöz yapısını bozabilecek olan artmış prolidaz aktivitesi sorumlu olabilir (13).

## 4. PROLİDAZ

Prolidaz enzimi imidodipeptitlerin yıkımından sorumlu sitozolik bir ekzopeptidazdır.

### 4.1. Prolidazın Yapısı

Prolidaz enzimi bir çok memeli dokusunda ve mikroorganizmalarda dağılım gösterir. Doğal, sitoplazmik, homodimerik bir metalloenzimdir.  $Mn^{+2}$  prolidaz enzimi aktivitesini 5-10 kat arttırmaktadır (86).  $Mn^{+2}$ 'a ek olarak enzimin maksimum aktivitesi için aktif merkezinde arjinin ve anyonik amino asit artıklarının olması gerekir (86).

Proteazlar hep monomer yapıda olmasına rağmen tüm prolidazlar dimer yapı gösterirler ve ancak bu şekilde katalitik aktivite gösterirler (87). Prolidaz glikoprotein yapısındadır ve ağırlık olarak % 5 karbonhidrat içermektedir. Prolidazın saptanan sekonder yapısında  $\alpha$ -heliks (% 33),  $\beta$ -tabakalı (% 41) ve 30 potansiyel beta bağlantı bölgelerine eşit bir şekilde dağılmış hidrofobik ve hidrofilik alanlar bulunmaktadır. Enzimin primer sırası bilinen proteinlere benzemez fakat bazı sıraları (% 29'dan fazlası)  $F_1$ -ATPaz'ın  $\alpha$  ve  $\beta$  subünitelerinin sırasına benzerlik göstermektedir (86,88).

Prolidaz enziminin aktif merkezinde tiyol grubu yer alır ve bu grup bloke edilirse aktivite düşer. Bu da sistenin enzimin aktivitesi için gerekli olduğunu gösterir. Doğal enzim için optimum Ph: 7,6-7,8'dir ve izoelektirik nokta pH: 4,4-4,5 olarak saptanmış olup bu değer yapıdaki asidik amino asitlerin varlığını belirtmektedir (86).

Bai Hu 1992 yılında yapmış olduğu çalışmada prolidazda her monomer için iki aktif bölgenin olduğunu saptamış ve enzimin duruma bağlı olarak bu iki aktif bölgenin substrat spesifikliğı ve  $Mn^{+2}$  ile preinkübasyon ortamındaki aktivasyon bakımından da farklılık gösterdiğini ortaya koymuştur (87).

## 4.2. İnsan Prolidazının Primer Yapısı ve Gen Lokalizasyonu

Prolidaz geni sembolü PEPD'dir ve insanda 19 numaralı kromozomun kısa kolunda lokalizedir (19p 13,2 bölgesi). İnsan cDNA 'sı 1482 baz çiftinin okunmasıyla oluşur bu da 493 amino aside karşılık gelmektedir (88). Enzimin komplementer DNA klonları insan karaciğeri ve plasental cDNA bankalarında izole edilmiştir.

Prolidazın nükleotit sırası saptanmıştır. Enzim amino asit olarak X-Ala-Ala-Ala sırası ile başlamaktadır (89). Prolidaz geni (PEPD) polimorfik allelleri içerir, bu aktiviteyi engellemez ve nadir allellere prolidaz eksikliğine neden olmaktadır (86). Amino asit sırasının saptanması ve gen lokalizasyonu enzimin eksikliğinin sebep olduğu kalıtsal hastalığın temelini anlaşılması bakımından önemlidir. Prolidazın genomik sırası oldukça geniştir. En az 130 kb ve 15 ekson içermektedir. Ekson intron bağlantılarındaki tüm konformasyonlar GT/AG kuralına uymaktadır. Kodlama sırası genomik sıranın % 2'sinden oluşur. Ekson uzunluğu 45 bp'den 528 bp'ye kadar ulaşır.

## 4.3. Prolidaz İnhibitörleri ve Aktivatörleri

Yapılan çalışmalarda enzimin aktivasyonu için gerekli olan  $Mn^{+2}$  iyonu yerine başka metal iyonlarının ilavesi ile inhibisyon olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmalar domuz böbrek prolidazı üzerinde 1957 yılında yapılmıştır.  $Fe^{+2}$ ,  $Co^{+2}$ ,  $Ni^{+2}$ ,  $Cu^{+2}$ ,  $Zn^{+2}$ ,  $Cd^{+2}$ ,  $Ag^{+1}$ ,  $Hg^{+2}$ ,  $Pb^{+2}$  ve  $Pt^{+4}$  iyonlarının prolidazı inhibe ettiği bulunmuştur. Ortalama 0,001-0,0004M aralığındaki konsantrasyonlarda glutatyon kullanıldığında optimal stabilizasyon ve aktivite sağlandığı ancak glutatyonun yüksek konsantrasyonunun inhibisyona sebep olduğu bulunmuştur (90).

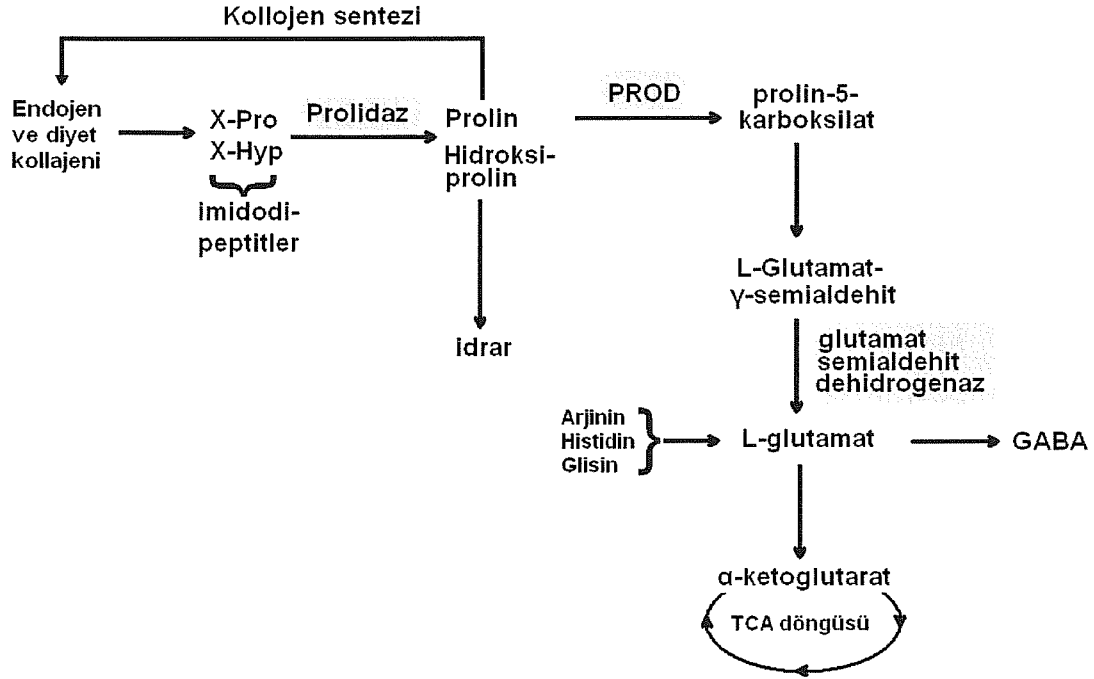
#### 4.4. Prolidazın Kollajen Yapım ve Yıkımında Önemi

Kollajen yıkımı interstisyel kollajenaz enziminin kollajen molekülünün amino ucuna yakın bir yüzeyine bağlanmasıyla başlar. Üçlü sarmal yapıdaki kollajen molekülüne etkili enzim orijinal kollajen molekülünün % 25 ve % 75 kadarını taşıyan iki adet sarmal yapıda molekül açığa çıkarmaktadır. Sarmal yapıları dayanıklı olmayan bu küçük moleküllerin vücutta parçalanması ile elde edilen polipeptitler, proteazlar tarafından daha küçük peptitler veya serbest amino asitlere yıkılmaktadır (91).

Prolidazın bütün biyolojik fonksiyonunun prolin döngüsüyle beraber kollajen dejenerasyon ürünleri ve diğer Xaa–Pro dipeptidlerin metabolizması olduğuna inanılmaktadır. Prolidaz C-terminalinde prolin veya hidroksprolin olan dipeptidleri hücre içinde hidroliz eder. Prolin yeniden döngüye girer ve yeni protein sentezinde kullanılırken, hidroksprolin idrarla atılmaktadır (92,93).

Kollajen dokudaki amino asitlerin yaklaşık % 25'ini prolin ve hidroksprolin oluşturduğundan, prolidaz kollajen yıkımında önemli rol oynamaktadır (94,95). Prolidaz hücre içi protein yıkımının son basamağında, özellikle yüksek miktarda prolin içeren prekollajenin yıkımı aşamasında rol oynamaktadır (96). Enzim için substrat kaynağı kollajen olup imminopeptidler kollajenin yıkımının son basamağında ortaya çıkmaktadır (97).

Kollajen yıkımında prolidaz ve prolidazın yeri aşağıdaki şekilde görülmektedir (Şekil 1).



Şekil 1: Prolidaz enzimi ve prolin metabolizması.

Prolin yeniden kollajen sentezine katılabileceği gibi glutamata da metabolize olabilir (Pro: Prolin, Hyp: Hidroksiprolin).

Prolidaz beslenme ile alınan proteinlerden sağlanır ve vücuttaki depo kollajeninden imino asitlerinin geri kazanılmasında önemli rol oynar (98). Prolidaz C-ucunda prolin veya hidroksiprolinin imino azotunu içeren peptid bağı bulunduran bileşiklerin hızla hidrolizini katalizleyen tek enzim olduğu için spesifitesi yüksektir (90). Prolidaz eksikliği prolinin normal döngüsündeki bozulmayla sonuçlanır. Prolidaz eksikliğinde büyük miktarda prolin ve hidroksiprolin üre ile dışarı atılır. İmino peptidler gibi amino asitleri bağlar ve sonuç olarak toplam prolin eksikliği oluşur. Prolidaz enzim aktivitesi eritrosit, lökosit ve fibroblastlarda çok düşüktür.

#### 4.5. Prolin Metabolizması

Memelilerde olgun kollajen primer yapısında Gly-X-Pro/Hyp şeklinde % 25 oranında prolin veya hidroksiprolin içerir. Yapısında beşli bir pirol halkasına sahip olan prolin amino asiti, bu yapısı nedeniyle yer aldığı polipeptid zincirinin esnekliğini azaltmaktadır. Endojen veya ekzojen kollajenin spesifik proteinazlar ve prolidaz aracılığıyla yıkımı sonucunda serbestleşen prolin yeniden kollajenin yapısına katılmanın yanı sıra glutamata dönüştürülerek de katabolize edilir. Bu işlem nonesansiyel bir amino asit olan prolinin glutamattan sentez edilme yolunun tersine işlemesi şeklinde gerçekleşir. Prolin, mitokondride lokalize olan prolin dehidrogenaz (prolin oksidaz) (PROD) enzimi ile prolin-5-karboksilata dönüştürülür. Daha sonra non enzimatik olarak oluşan L-Glutamat-semialdehit, glutamat semialdehit dehidrogenaz ile L-glutamata dönüştürülür. Glutamat transaminazlarla  $\alpha$ -ketoglutarata dönüştürülerek TCA döngüsüne girebilir. Prolinle birlikte arginin, histidin ve glisin de glutamat üzerinden TCA döngüsüne girdikleri bu yol, glukoz metabolizmasıyla aminoasit metabolizmasının kesişme noktalarından birisidir.

Prolinin glutamata dönüşmesi esnasında PRODH ve glutamat semialdehit dehidrogenaz enzimlerinde meydana gelebilecek bloklar sırasıyla tip I ve tip II hiperprolinemi olarak tanımlanan otozomal resesif geçişli hastalıklara neden olmaktadır (90). Diğer yandan glutamat, SSS'de önemli bir eksitatuar nörotransmitter olarak da görev yapmaktadır. Beyindeki nöronal iletimin % 75'inden sorumlu olduğu ileri sürülmektedir. Ayrıca inhibitör bir nörotransmitter olan gama amino bütirikasit (GABA) de glutamatın dekarboksillenmesi ile oluşur. Glutamat metabolizmasında meydana gelebilecek bir değişikliğin nörolojik hastalıkların etyolojisinde rolü olabileceği bildirilmiştir (90).

#### 4.6. Matriks Metalloproteinazlar ve Prolidazın Hastalıklardaki Rolü

Matriks Metalloproteinaz ve prolidazların çeşitli obstetrik ve jinekolojik hastalıklarda etkinlikleri araştırılmıştır. Doğuma yakın dönemde fetal membran ve amniyotik sıvıda MMP-9, MMP-2, MMP-3 ve kollajenazların arttığı görülmüştür. Fetal membranların spesifik bölgelerindeki MMP aktivasyonu termde yada termden önce membranların rüptürüne neden olabilir (99,100,67,68). Plasenta invazyonunda MMP'lar görev alır. Dekolman plasentada suçlanan faktörlerden biri MMP'ların artmasıdır (101,102). İntrauterin gelişme geriliğinde vasküler direnç ve endotelial disfonksiyon ilerlemesindeki patolojik mekanizmalardan biri, ekstrasellüler matriks turnoverının artmasıdır. Bu nedenle intrauterin gelişme geriliğinde, ekstrasellüler matriks ve kollajen turnover markırı olan serum prolidaz seviyesi araştırılmış ve yükseldiği gösterilmiştir (103). Epitelyal over kanserinde prolidaz aktivitesinin arttığı gösterilmiştir. Fakat serum prolidaz aktivitesinin epitelyal over kanserinin progresyonundaki klinik önemi ve patofizyolojik rolü için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (104). Yapılan bir çalışmada erken gebelik kaybı olan hastalarda serum prolidaz aktivitesinin yüksek olduğu, plasental prolidaz aktivitesinin, muhtemel plasental kullanıma bağlı olarak düşük olduğu saptanmıştır. Bu çalışmayla; prolidaz aktivitesinin plasentada düşük olmasının, erken gebelik kaybı olan kadınlarda etyopatolojik bir faktör olabileceği sonucuna varılmıştır (105). Yapılan çalışmalarda, endometriozisli kadınların ektopik endometriumunda MMP-9'un arttığı gösterilmiştir (14). MMP aktivitesi oksitadif stres aktivitesi ile kontrol edilir. Reaktif oksijen üyeleri MMP'ların latent formdan aktif forma çevriminden sorumludur. Bazı çalışmalarda, endometriozisli kadınların peritoneal kavitesindeki endometrial hücrelerin invazyon ve büyümesinden ROS'lerinin rolü olduğu gösterilmiştir (15,16). Tavşan çalışmalarında, antioksidan enzimlerinin kullanımının endometriozis gelişmesine karşı koruyucu bir faktör olduğu saptanmıştır (17,18). Yapılan fare çalışmalarında, endometriozisli peritoneal kavitede MMP sekresyonun arttığı gösterilmiştir. Hastalığın evresine paralel olarak MMP aktivitesi ve sekresyonunun arttığı saptanmıştır. Sonuç olarak MMP'lar endometriozis



lezyonların erken gelişimde kritik bir role sahiptir (15,16). MMP'lar tarafından başlatılan kollajen yapılandırılmasında prolidaz tarafından yapılan kollajen yıkımı final basamağını oluşturur. Endometriozis gelişimde MMP'ların artmış aktivitesi gösterilmiş, prolidazda bu son basamağı oluşturduğu için, endometriozisli hastalarda artmış olabilir. Prolidaz aktivitesinin artmış olduğu gösterilirse, endometriozisin tanı ve tedavisinde yeni yaklaşımlar geliştirilebilir.

## 5. GEREÇ VE YÖNTEM

### 5.1. Çalışma Metodu ve Hasta Bilgileri

01 Ekim 2011 – 15 Şubat 2012 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 37 olgudan serum prolidaz ölçümü için venöz kan örnekleri alındı. İntraoperatif eksplorasyon ile ve/veya patolojik inceleme ile endometriozis tanısı konulmuş olan 22 olgu çalışma grubunu, intaoperatif eksplorasyonda endometriozis dışında benign patolojiler saptanan veya herhangi bir patoloji saptanmayan 15 olgu kontrol grubunu oluşturdu.

Çalışma grubundaki hastaların yaş aralığı 18-47, kontrol grubundaki hastaların yaş aralığı 18-45 idi.

Çalışmaya katılanların ve kontrol grubunun tamamı beyaz ırktan ve Türk vatandaşı idi. Eğitim durumları dikkate alınmadı. Laparoskopi ve laparotomi ile endometriozis tanısı koyulmuş hastaların 10'u kronik pelvik ağrı ve pelvik kitle, 12'si infertilite (sekizi primer infertilite, dördü sekonder infertilite) ön tanılarıyla opere edildi.

Çalışma grubunun preoperatif CA 125 değerleri 5 ve 150 IU/ml arasındaydı. Infertilite tanısı olan hastaların infertilite süreleri 2-11 yıl arasındaydı. Hastaların 18'inde dismenore, 10'unda disparoni semptomları bulunmaktaydı. Hastaların sekizinde önceden geçirilmiş endometriozis operasyonu mevcuttu. Beşinde ek jinekolojik pelvik patoloji olarak myoma uteri mevcuttu.

Çalışma grubundaki 19 hastada preoperatif yapılan TVS'da 2-9 cm arasında pelvik kitleler mevcuttu. Bu pelvik kitlelerin sekizi unilateral, 11'i bilateral idi.

Gerek çalışma grubu gerekse kontrol grubundaki hastaların tümünden aydınlatılmış yazılı onamları alındı.

Çalışma grubu ve kontrol grubundaki hastalar için bilgi formu oluşturularak hasta bilgileri (yaş, infertilite varlığı, infertilite süresi, preoperatif CA 125

değerleri, dismenore ve disparoni semptomlarının varlığı, geçirilmiş endometriozis operasyonu, ek jinekolojik patoloji varlığı, hastalığın evresi, operasyon notları, primer şikayetleri, preoperatif TVS bilgileri, gravida, parite, abortus ve yaşayanları, kullandığı ilaç olup olmadığı, kronik hastalıkları olup olmadığı bilgileri) kaydedildi.

Çalışma grubuna laparoskopi yada laparotomi ile endometriozis tanısı koyularak dahil edilen hastalar, ASRM (American Society for Reproductive Medicine) endometriozis sınıflaması kullanılarak sınıflandırıldı. Evre (minimal), Evre 2 (hafif), Evre 3 (orta), Evre 4 (şiddetli) olarak sınıflandırıldı. Çalışma grubu hastalarının ikisi evre 1 (minimal), biri evre 2 (hafif), dördü evre 3 (orta), 15'i evre 4 (şiddetli) olarak sınıflandırıldı. Hastaların beşine laparotomi, 17'sine laparoskopi yapıldı.

## **5.2. Serum**

Serum örnekleri, çalışma ve kontrol grubunda hastaların aç veya tok olmasına bakılmaksızın, hastalar oturur pozisyonda normal oda sıcaklığında (24 °C), sağ veya sol kol antekubital bölgeden, bölge temizliği alkollü pamuk yardımıyla yapıldıktan sonra, antekubital venlerden standart kan alma tekniği kullanılarak 10 cc'lik enjektöre, yaklaşık 7-8 cc kadar tam kan alındı. Hastaların kanları operasyondan ortalama bir saat önce alındı. Alınan kan, enjektörden antikoagulan madde içermeyen kırmızı kapaklı vakumlu biyokimya tüpüne aktarıldı.

## **5.3. Serum Prolidaz Enzim Aktivitesi**

Modifiye Chinard yöntemine göre, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı araştırma laboratuvarlarında üretilen reaktifler kullanılarak, pH 7,8 ortamında glisin-L-prolin substratının enzim ile yıkılması sonucu oluşan L-prolinin, 90 °C'de ninhidrin ile yaptığı kompleksin absorbansının spektrofotometre cihazında 515 nm dalga boyunda ölçülmesi ile

hesaplandı (107). Serum prolidaz enzim aktivitesi çalışma ve kontrol gruplarından habersiz olarak aynı uzman doktor tarafından çalışıldı.

#### 5.4. Çözeltilerin Hazırlanması

1. 50 mM Tris-HCL tampon (pH 7,8); 6,057 g Tris, manyetik karıştırıcıda yaklaşık 600 ml distile su içinde tamamen çözündürüldükten sonra, 1 N HCl ile pH: 7,8'e ayarlanarak son hacim distile su ile 1000 ml'ye tamamlandı.
2. 5 mM MnCl<sub>2</sub>-4 H<sub>2</sub>O, % 0,1 Triton X-100, 1 mM GSH; koyu renkli bir şişe içerisinde, yaklaşık 60 ml 50 mM pH 7,8 Tris-HCl tamponda, her madde ilave edildikten sonra tamamen eriyene kadar manyetik karıştırıcıda karıştırılacak şekilde sırasıyla 100 mg MnCl<sub>2</sub>-4 H<sub>2</sub>O, 100 µl Triton X-100 ve 30,7 mg GSH çözündürüldü. Son hacim 50 mM pH 7,8 Tris-HCl tampon ile 100 ml'ye tamamlandı.
3. 144 mM glisin-L-prolin (substrat); koyu renkli bir sise içerisinde, sırasıyla 5 mg MnCl<sub>2</sub>-4 H<sub>2</sub>O ve 124 mg glisin-L-prolin, yaklaşık 3 ml 50 mM pH 7,8 Tris-HCl tampon içinde tamamen çözündürüldü. Son hacim 50 mM pH 7,8 Tris-HCl tampon ile 5 ml'ye tamamlandı.
4. 0,45 M TCA; 73,52 g Triklorasetikasit (TCA), yaklaşık 600 ml distile su içinde manyetik karıştırıcıda tamamen eritildikten sonra son hacim distile su ile 1000 ml'ye tamamlandı.
5. L-prolin standardı; 7,5 mg L-prolin, yaklaşık 60 ml 0,45 M'lık TCA içinde manyetik karıştırıcıda tamamen eritildikten sonra son hacim distile su ile 100 ml'ye tamamlandı.
6. Modifiye Chinard Ayıracı; 550 ml glisyal asetik asit (GAA), 450 ml 6 M ortofosforik asit (OFA) girdap karıştırıcıda tamamen homojen hale gelene kadar karıştırıldı. Bu karışımın yaklaşık 60 ml'si koyu renkli bir şişe içerisine aktarılarak 30g ninhidrin ilave edildi. 70 derecede manyetik karıştırıcıda tamamen çözündürüldükten sonra son hacim GAA-OFA karışımı ile 100 ml'ye tamamlandı.

## 5.5. Yöntemin Yapılışı

Derin dondurucudan çıkarılan serum örneklerin oda ısısına gelmeleri sağlandı. Bu örnekler daha sonra 1/6 oranında 5 mM  $MnCl_2 \cdot 4 H_2O$ , % 0,1 Triton X-100 ve 1 mM GSH içeren pH 7,8 Tris-HCL tampon ile dilüe edilerek 37 derecede üç saat ön inkübasyonun bırakıldı. Ardından her örnekten, örnek ve örnek körü olarak işaretlenmiş tüplere 100'er µl koyuldu. Örnek tüpüne 100 µl substrat (Glisin-L-Prolin) eklenerek, örnek ve örnek körü 37 derecede otuz dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyonun sonunda her iki tüpe 1 ml 0,45 M TCA ilave edilip, girdap karıştırıcıda karıştırılarak prolidaz enzimi inhibe edildi. Daha sonra örnek körü tüpüne 100µl substrat ilave edilip karıştırıldıktan sonra, 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj işleminden sonra örnek ve örnek körülerinden 0,5 ml süpernatant yeni tüplere aktarıldı. Farklı tüplere 0,5 ml standart (% 7,5 mg L-prolin) ve 0,5 ml TCA koyularak sırasıyla standart ve ayıraç körü olarak işaretlendi. Tüm tüplere 1ml GAA eklenip girdap karıştırıcıda karıştırıldıktan sonra, 1ml Modifiye Chinard Ayıracı eklenip karıştırıldı. Tüm tüpler 90 derecede yirmi dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda tüm tüpler oda ısısına getirilip, spektrofotometre cihazında 515 nm dalga boyunda verdikleri absorbanlar ölçüldü.

Elde edilen veriler aşağıda belirtilen Formül de yerine koyularak serum prolidaz enzim aktiviteleri U/L olarak hesaplandı (Şekil 2).

$$\frac{A\ddot{O} - A\ddot{O}K - AAK}{AS - AAK} \times 1560$$

Şekil 2. Serum Prolidaz Enzim Aktivitesi Hesaplanması.

Aö= Örneğin Absorbansı.

Aök= Örnek Körünün Absorbansı.

AAK= Ayıraç Körünün Absorbansı.

AS= Standardın Absorbansı.

## 5.6. İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler SPSS for Windows (versiyon 15.0) kullanılarak yapıldı. Grup karşılaştırmaları için student t testi, Mann-Whitney U ve Ki-Kare testleri kullanıldı.

## 6. BULGULAR

22 olguya laparoskopi/laparotomi ile ASRM (American Society for Reproductive Medicine) endometriozis sınıflaması kullanılarak endometriozis tanısı koyulup çalışma grubuna dahil edildi. Laparoskopi ve laparotomi ile endometriozis tanısı koyulmuş hastaların 10'u (% 45,4) kronik pelvik ağrı ve pelvik kitle, 12'si (% 54,6 ) infertilite (sekizi primer infertilite, dördü sekonder infertilite) ön tanılarıyla opere edildi.

Bu 22 olgunun 15'inde (% 68,1) evre 4 endometriozis mevcuttu. Olgulardan ikisinde (% 9,3 ) evre 1 (minimal), birinde (% 4,5) evre 2 (hafif), dördünde (% 18,1) evre 3 (orta) endometriozis mevcuttu (Tablo 2).

| Evre | Hasta Sayısı | %    |
|------|--------------|------|
| 1    | 2            | 9,3  |
| 2    | 1            | 4,5  |
| 3    | 4            | 18,1 |
| 4    | 15           | 68,1 |

Tablo-2 Endometriozis evresine göre olguların dağılımı.

On beş evre 4 endometriozis olgusundan birine total abdominal histerektomi bilateral salpingooferektomi yapıldı. Olgulardan birine total abdominal histerektomi unilateral salpingooferektomi yapıldı. Sekiz olguya endometrioma kist eksizyonu ve adezyolizis yapıldı. Beş olguya endometrioma kist aspirasyonu, kist kapsülü ablasyonu ve adezyolizis yapıldı.

Evre 3 olan dört endometriozis olgusuna adezyolizis ve endometrioma kist eksizyonu yapıldı. Evre 1 ve evre 2 hastalarına laparoskopi sırasında ek girişimde bulunulmadı. Evre 4 bir olguya postoperatif dönemde GnRH agonisti başlandı.

Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların yaş aralığı açısından istatistiksel olarak fark yoktu. Çalışma grubunun yaş dağılımı 18 yaş ile 47 yaş arası, kontrol grubunun yaş dağılımı 18 yaş ile 45 yaş arası idi. Çalışma grubunun yaş ortalaması  $31\pm9,1$ , kontrol grubunun yaş ortalaması  $28\pm2,4$  idi.



Çalışma grubunda 16 hastada infertilite mevcutken, altı hastada infertilite yoktu. Çalışma grubundaki hastalar infertilite yönünden karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak fark bulundu ( $p<0,05$ ). Çalışma grubunda 17 hastada dismenore semptomu mevcutken, beş hastada dismenore yoktu. Çalışma grubundaki hastalar dismenore yönünden karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak fark bulundu ( $p:0,011$ ). Çalışma grubunda 10 hastada disparoni semptomu mevcutken, 12 hastada disparoni yoktu. Çalışma grubundaki hastalar disparoni yönünden karşılaştırıldıklarında istatistiksel fark bulunamadı ( $p>0,05$ ). Çalışma grubunda 14 hastada ana semptom olarak infertilite mevcutken, sekiz hastada ana semptom olarak karın ağrısı mevcuttu. Çalışma grubundaki hastalar karın ağrısı ve infertilite yönünden karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak benzerdi ( $p>0,05$ ) (Tablo 3 ).

| Semptom           | Sayı (%)  | P            |
|-------------------|-----------|--------------|
| İnfertilite(yok)  | 6 (17,2)  | <b>0,033</b> |
| İnfertilite (var) | 16 (72,8) |              |
| Dismenore (yok)   | 5 (22,7)  | <b>0,011</b> |
| Dismenore (var)   | 17 (77,3) |              |
| Disparoni (yok)   | 12 (54,5) | 0,670        |
| Disparoni (var)   | 10 (45,5) |              |
| İnfertilite       | 14 (63,6) | 0,201        |
| Karın ağrısı      | 8 (36,4)  |              |

Tablo 3. Çalışma grubunun semptom ve fertilitte özelliklerine göre karşılaştırılması.

Çalışma grubunda evre 4 ve evre (1-2-3) endometriozis hastaları serum CA 125 seviyesi yönünden karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu (**p= 0,018**) (Tablo 4).

|                    | <b>Evre</b> | <b>Hasta Sayısı</b> | <b>Mean</b> | <b>Min-Max</b> | <b>P</b>     |
|--------------------|-------------|---------------------|-------------|----------------|--------------|
| Preoperatif CA 125 | Evre 4      | 15                  | 61,7±32,3   | 29-150         | <b>0,018</b> |
|                    | Evre(1,2,3) | 7                   | 29,4±21,5   | 5-66           |              |
|                    | Total       | 22                  | 51,432,6    | 5-150          |              |

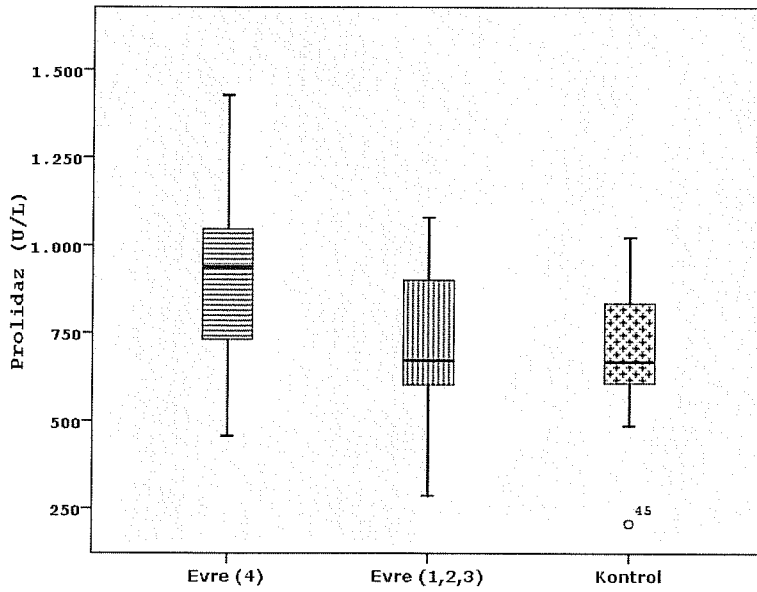
Tablo 4. Çalışma grubunda evre 4 ve evre (1-2-3) endometriozis hastalarının serum CA 125 seviyesi yönünden karşılaştırılması.

Çalışma grubundaki evre 4 endometriozisli olgular ile kontrol grubu serum prolidaz seviyesi yönünden karşılaştırıldıklarında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (**p=0,026**). Ancak çalışma grubunun evre (1-2-3) endometriozisli olguları ile kontrol grubu karşılaştırıldıklarında aralarında serum prolidaz seviyesi yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,778). Yine çalışma grubunu oluşturan evre (1-2-3) ve evre 4 endometriozisli olguları serum prolidaz seviyesi yönünden karşılaştırıldıklarında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,259) (Tablo 5).

| Grup           | Sayı  | Ortalama-SD Prolidaz | Medyan | Max-Min Prolidaz  |
|----------------|---|----------------------|--------|---|
| ÇGEvre (4)     | 15  | 915±297              | 938    | 1428-457  |
| ÇGEvre (1-2-3) | 7   | 720±268              | 672    | 1079-287  |
| Kontrol Grubu  | 15  | 697±203              | 669    | 1023-208  |
|                | <p>ÇGEvre (4) ile kontrol grubu arasında</p> <p>ÇGEvre (1,2,3) ile kontrol grubu arasında</p> <p>ÇGEvre (1,2,3) ile ÇGEvre (4) arasında</p> |                      |        | <p><u>P</u></p> <p><b>0,026</b></p> <p>0,778</p> <p>0,259</p> |

Tablo 5. ÇG (Çalışma Grubundaki) Evre (1-2-3) ve Evre (4) Endometriozisli olguların serum prolidaz seviyesi yönünden kontrol grubu ile karşılaştırılması.

Çalışma grubu ve kontrol grubu serum prolidaz seviyesi yönünden karşılaştırıldıklarında çalışma grubunda prolidaz değerleri daha yüksek bulunmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı fark değildi (0,086). Çalışma grubundaki evre 4 endometriozisli olguların ve kontrol grubunun serum prolidaz seviyesi karşılaştırıldıklarında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0,026$ ). Çalışma grubundaki evre 4 ve evre (1,2,3) endometriozisli hastalar serum prolidaz seviyesi yönünden karşılaştırıldıklarında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Şekil 3).



Şekil 3. Çalışma grubundaki Evre (1,2,3), Evre 4 endometriozis grubu ile kontrol grubu arasındaki serum prolidaz düzeyi dağılımı.

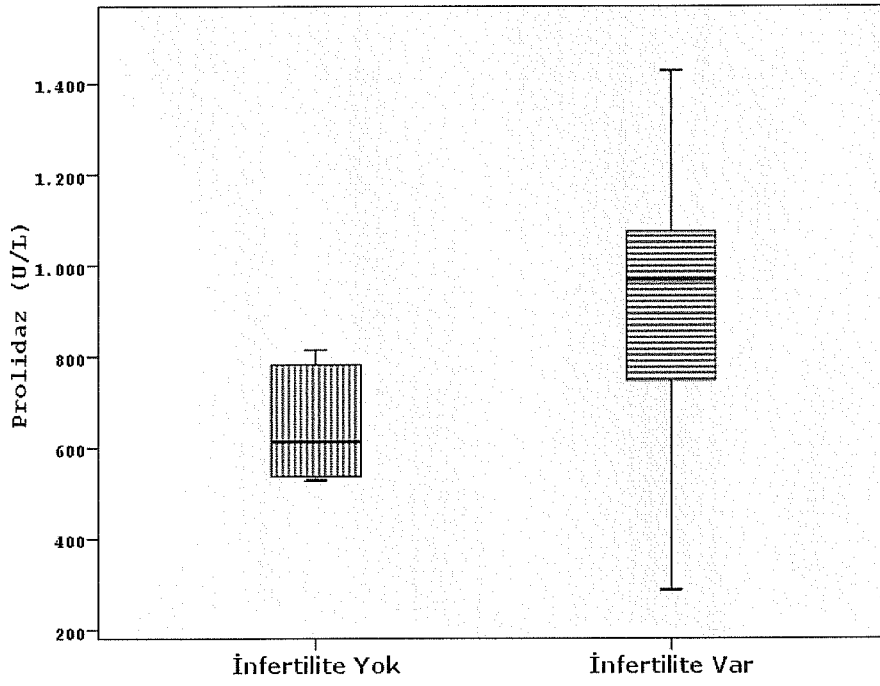
Çalışma grubunun evreleri ile kontrol grubu kıyaslandığında; prolidaz yüksekliği nedeninin evre (4) endometriozisli olgular olduğu; istatistiksel anlamlılığın bozulmasının nedeninin ise evre (1,2,3) endometriozisli olguların düşük prolidaz seviyesinin olduğu görüldü.

Çalışma grubundaki infertilitesi olan ve olmayan olguların serum prolidaz seviyeleri karşılaştırıldıklarında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ( $p=0,021$ ). Karın ağrısı semptomu olan ve olmayan grup serum prolidaz seviyesi yönünden karşılaştırıldıklarında ise fark bulunamadı (0,183). Yine disparoni ve dismenore semptomu olan ve olmayan grup serum prolidaz seviyesi yönünden karşılaştırıldıklarında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (0,821-0,594) (Tablo 6).

| Grup             | Sayı | Ortalama±SD<br>Prolidaz | Medyan<br>Prolidaz | Min-max<br>Prolidaz | P(Anlamlılık) |
|------------------|------|-------------------------|--------------------|---------------------|---------------|
| İnfertilite-yok  | 6    | 648±128                 | 613                | 528-815             | <b>0,021</b>  |
| İnfertilite-var  | 16   | 930±308                 | 969                | 287-1428            |               |
| Karın ağrısı-yok | 14   | 902±312                 | 961                | 287-1428            | 0,183         |
| Karın ağrısı-var | 8    | 768±264                 | 727                | 528-1305            |               |
| Disparoni-yok    | 12   | 811±234                 | 844                | 287-1079            | 0,821         |
| Disparoni-var    | 10   | 904±365                 | 868                | 457-1428            |               |
| Dismenore-yok    | 5    | 781±439                 | 651                | 287-1428            | 0,594         |
| Dismenore-var    | 17   | 874±255                 | 874                | 457-1355            |               |

Tablo 6. Çalışma grubundaki semptom ve fertilitte özelliklerine göre ayrılan olguların serum prolidaz seviyelerinin karşılaştırılması.

Çalışma grubunda 16 hastada infertilite mevcutken, altı hastada infertilite yoktu. İnfertilite olan ve olmayan grup serum prolidaz seviyesi yönünden karşılaştırıldıklarında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ( $p=0,021$ ) (Şekil 4).



Şekil 4. Çalışma grubunun infertilite olan ve olmayan olguları arasında serum prolidaz düzeyi dağılımı.

## 7. TARTIŞMA

Matriks metalloproteinaz (MMP) ailesi, ekstrasellüler proteinazların önemli bir üyesidir. En önemli görevleri ekstrasellüler matriksin (ECM) yıkımıdır. Birçok fizyolojik ve patolojik süreçlere katıldıkları saptanmıştır. Bu enzimler ECM'in turnoverı, doku remodelingi, angiogenez, morfogenez ve gelişimde oldukça esansiyel bir konuma sahiptir. MMP'lar; embriyonik gelişim, ovulasyon, kemik remodelingi ve yara iyileşmesi gibi birçok fizyolojik olayda rol alırlar. Aynı zamanda bu enzimlerin hücre migrasyonu, invazyon, proliferasyon ve apoptosiste rol oynadığı bilinmektedir. MMP'ların aktivitelerinde meydana gelen kontrolsüz artışların ECM'in degradasyonu yoluyla akut ve kronik hastalıkların patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. MMP'ların aktivitesinin artışı kardiyak hastalık, ateroskleroz, periodontal hastalık, tümör hücre metastazı ve artritler gibi birçok hastalığın patogenezinde etkili olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmaktadır.

MMP'ların proteolitik aktiviteleri doku metalloproteinaz inhibitörleri (TIMP) ile engellenebilir. TIMP'leri, MMP'ların çinko içeren katalitik bölgelerine bağlanırlar. Kollajenin ve diğer matriks makromoleküllerinin parçalanmasına engel olur. MMP'lar ve TIMP'leri arasında bulunan oran çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde değişmekte ve böylece bunlar arasındaki denge değişik patolojik durumların patogenezinde önemli bir rol oynayabilmektedir. Üreme fonksiyonu içinde yeralan; ovulasyon, implantasyon, gestasyon, laktasyon ve involusyonu içeren pek çok süreç, TIMP ve/veya MMP aktivasyonuna gereksinim gösterir.

ECM'de ki kollajen primer yapısında Gly-X-Pro/Hyp şeklinde % 25 oranında prolin veya hidroksiprolin içerir. Yapısında beşli bir pirol halkasına sahip olan prolin amino asiti, bu yapısı nedeniyle yer aldığı polipeptid zincirinin esnekliğini azaltmaktadır. Kollajen yıkımı interstisyel kollajenaz enziminin kollajen molekülünün amino ucuna yakın bir yüzeyine bağlanmasıyla başlar. Üçlü sarmal yapıdaki kollajen molekülüne etkili enzim orijinal kollajen molekülünün % 25 ve % 75 kadarını taşıyan iki adet sarmal yapıda molekül açığa çıkarmaktadır. Sarmal yapıları dayanıklı olmayan bu küçük moleküllerin vücutta

parçalanması ile elde edilen polipeptitler, proteazlar tarafından daha küçük peptitler veya serbest amino asitlere yıkılmaktadır (91). Prolidaz C-terminalinde prolin veya hidroksprolin olan dipeptidleri hücre içinde hidroliz eder. Prolin yeniden döngüye girer ve yeni protein sentezinde kullanılırken, hidroksprolin idrarla atılmaktadır. Prolidazın bütün biyolojik fonksiyonunun prolin döngüsüyle beraber kollajen dejenerasyon ürünleri ve diğer Xaa-Pro dipeptidlerin metabolizması olduğuna inanılmaktadır. Prolidaz C-ucunda prolin veya hidroksprolinin imino azotunu içeren peptid bağı bulduran bileşiklerin hızla hidrolizini katalizleyen tek enzim olduğu için spesifitesi yüksektir (90). Enzim için substrat kaynağı kollajen olup iminopeptidler kollajenin yıkımının son basamağında ortaya çıkmaktadır (97).

Matriks Metalloproteinaz ve prolidazların çeşitli obstetrik ve jinekolojik hastalıklarda etkinlikleri araştırılmıştır. Doğuma yakın dönemde fetal membran ve amniyotik sıvıda MMP-9, MMP-2, MMP-3 ve kollajenazların arttığı görülmüştür. Fetal membranların spesifik bölgelerindeki MMP aktivasyonu termde yada termden önce membranların rüptürüne neden olabileceği düşünülmüştür (99,100,67,68). Plasenta invazyonunda MMP'lar görev alır. Dekolman plasentada suçlanan faktörlerden biri MMP'ların artmasıdır (101,102). İntrauterin gelişme geriliğinde vasküler direnç ve endotelial disfonksiyon ilerlemesindeki patolojik mekanizmalardan biri, ekstrasellüler matriks turnoverının artmasıdır. Bu nedenle intrauterin gelişme geriliğinde, ekstrasellüler matriks ve kollajen turnover markırı olan serum prolidaz seviyesi araştırılmış ve yükseldiği gösterilmiştir (103). Yapılan bir çalışmada erken gebelik kaybı olan hastalarda serum prolidaz aktivitesinin yüksek olduğu, plasental prolidaz aktivitesinin, muhtemel plasental kullanıma bağlı olarak düşük olduğu saptanmıştır. Bu çalışmayla; prolidaz aktivitesinin plasentada düşük olmasının, erken gebelik kaybı olan kadınlarda etyopatolojik bir faktör olabileceği sonucuna varılmıştır (105). Camuzcuoğlu ve arkadaşları yaptığı çalışmada, epitelyal over kanseri olan hastalarda serum prolidaz aktivitesi ve total oksidatif stresi yüksek, total antioksidan kapasiteyi düşük saptamışlardır. Serum prolidaz aktivitesinin tümör evre, grade ve preoperatif CA-125 seviyeleri ile önemli derecede ilişkili olduğunu saptamışlardır. Bu çalışma serum prolidaz



aktivitesinin epitelyal over kanserinde prognostik bir faktör olabileceğini düşündürmektedir (104).

Pelvik ağrı veya infertilite şikayeti olan kadınların % 80'inde endometriozis tespit edilmektedir (1-3). Myoma uteriden sonra en sık rastlanılan jinekolojik problemdir. Son birkaç dekattır bu denli sık görülen ve ciddi problemlere yol açan endometriozisin tedavisini sağlayabilmek için patofizyolojisi daha çok araştırılmaya başlanmıştır. Endometriozis gelişen kadınlarda, endometrial hücreler/parçalar immün sistem/inflamatuar cevaptan kaçarak, peritoneal mezotelyal hücrelere eklenir, submezotelyal ekstrasellüler matriksi istale 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 (30). Oksidatif stres inflamatuvar komponentin bir diğer komponenti olabilir (5).

Halen kesin nedeni bilinmeyen endometriozis etyolojisinde bir çok farklı ajan suçlanmıştır. Günümüzde en popüler olan düşüncelerden birisi de Matriks Metalloproteinaz (MMP)'ların etyolojide önemli bir yer tuttuğudur. Normal fizyolojik durumlarda endometrium dokusu ekstrasellüler matriks tarafından (ECM) şekillendirilir. MMP'lar ECM'i düzenleyen ve değiştiren proteolitik enzimlerdir. Çalışmalar MMP'lardaki düzenleyici kontrolün bozulmasıyla endometriozisin gelişebileceğini göstermiştir (11,12). ECM'de ki kollajen prolin ve hidroksprolin gibi iminoasitlerden oluşur. ECM'de MMP'lar tarafından başlatılan kollajen yapılandırılmasında prolidaz tarafından yapılan kollajen yıkımı final basamağını oluşturur. Endometriozisin etyopatogenezinde anormal kollajen yıkımı ve turnoveri ile ECM'in kollajenöz yapısını bozabilecek olan artmış prolidaz aktivitesi sorumlu olabilir (13).

Endometriozis etyolojisi için suçlanan faktörlerden biride oksidatif stresdir. Bazı kadınların peritoneal sıvısında radikal oksijen türleri ve antioksidanlar arasındaki dengeyi bozarak oksidatif strese ve endometriozise neden olan makrofajlar, demir iyonları ve çevresel atıkların varlıkları olabileceği düşünülmektedir. Çok sayıda çalışmada endometriozisli kadınların peritoneal

kavitesinde endometrial hücrelerin adezyon ve büyümesinde reaktif oksijen türlerinin rolü olduğu gösterilmiştir (15,16).

Çalışmalarda, endometriozisli kadınların ektopik endometriumda spesifik bir enzim olan MMP-9 seviyeleri yüksek bulunmuştur (14). MMP'lar oksidatif stres ile kontrol edilebilir. Radikal oksijen türleri (ROS), MMP-9 ve MMP-2'nin latent formdan aktif forma dönüşmesinden sorumludur. Hayvan çalışmalarında antioksidan enzim kullanımının endometriozis gelişimine karşı koruyucu bir faktör olduğu gösterilmiştir. Melatonin antioksidan aktiviteye sahiptir. Yapılan bir hayvan çalışmasında melatoninin peritoneal endometriozisin önlenmesinde koruyucu bir role sahip olduğu gösterilmiştir. Oksidatif stres MMP aktivitesini arttırdıktan sonra, melatoninin MMP aktivasyonu ve salınımının baskılandığı gözlenmiştir. MMP regülasyonu yolu ile endometriozis lezyonların gerilemesinde melatonin rolü için ileri çalışmalar gereklidir (15,16). Nap ve arkadaşları yaptıkları hayvan çalışmasında MMP'ların endometriotik lezyonların erken gelişiminde kritik fonksiyona sahip olduğu ve MMP inhibitörlerinin endometriozis lezyonlarını önlediğini saptamışlar (17,18). MMP'ların salınım ve regülasyonun endometriozis gelişimindeki açık rolünün tanımlanması için daha ileri çalışmalar gerekecektir.

Çalışmalar MMP'lardaki düzenleyici kontrolün bozulmasıyla endometriozisin gelişebileceğini göstermiştir (11,12). ECM'de MMP'lar tarafından başlatılan kollajen yapılandırılmasında prolidaz tarafından yapılan kollajen yıkımı final basamağını oluşturur. Endometriozisin etyopatogenezinde anormal kollajen yıkımı ve turnoveri ile ECM'in kollajenöz yapısını bozabilecek olan artmış prolidaz aktivitesi sorumlu olabilir (13).

Çalışmamızda, endometriozisli hastalarda prolidaz düzeyi kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Fakat istatikselsel olarak fark bulunamamıştır. Evre 4 endometriozis hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum prolidaz seviyesi yüksekliği istatikselsel olarak anlamlı bulunmuştur. İnfertilite olan ve olmayan grup serum prolidaz seviyesi yönünden karşılaştırıldıklarında istatikselsel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulara göre, serum prolidaz aktivitesinin endometriotik lezyonların gelişiminde kritik fonksiyona sahip olduğunu, serum

prolidaz aktivitesinin artışı ileri evrelere geçişte rol oynayabileceğini ve endometriozis olan hastalarda infertilite gelişiminde serum prolidaz aktivitesinin artışı etkili olabileceğini düşünmekteyiz. Bu sonuçlar, endometriozisin etyopatogenezinde anormal kollajen yıkımı ve turnover'i ile ECM'in kollajenöz yapısını bozabilecek olan artmış prolidaz aktivitesi sorumlu olabileceğini desteklemektedir.

## 8. SONUÇLAR

1. Endometriozisli hastalarda serum prolidaz aktivitesi kontrol grubuna göre daha yüksek olmakla birlikte bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır.
2. Evre 4 endometriozisli hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum prolidaz seviyeleri anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Bu bize serum prolidaz aktivitesi artışının endometrioziste ileri evrelere geçişte rol oynayabileceğini düşündürmüştür.
3. İnfertilitesi olan ve olmayan olgular serum prolidaz seviyesi yönünden karşılaştırıldıklarında aralarında anlamlı decede fark bulunmuştur. Endometriozis olan hastalarda infertilite gelişiminde serum prolidaz aktivitesinin artışının etkili olabileceğini düşünmekteyiz.
4. Bu sonuçlar, endometriozisin etyopatogenezinde anormal kollajen yıkımı ve turnover'i ile ECM'in kollajenöz yapısını bozabilecek olan artmış prolidaz aktivitesi sorumlu olabileceğini desteklemekle birlikte bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## 9. 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. Van Langendonck A, Casanas-Roux F, Donnez J. Oxidative stress and peritoneal endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 77:861.
6. Harada T, Iwabe T, Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 76:1.
7. 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.
8. Sinaii N, Plumb K, Cotton L, et al. Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease. *Fertil Steril* 2008; 89:538.
9. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20:2698.
10. Engemise S, Gordon C, Konje JC. Endometriosis. *BMJ* 2010; 340:c2168.
11. Hulboy DL, Rudolph LA, Matrisian LM. Matrix metalloproteinases as mediators of reproductive function. *Mol Hum Reprod* 1997; 3: 27-45.
12. Sillem M, Prifti S, Neher M, Runnebaum B. Extracellular matrix remodelling in the endometrium and its possible relevance to the pathogenesis of endometriosis. *Hum Reprod Update* 1998; 4: 730-5
13. Nap AW, Dunselman GA, de Goeij AF, Evers JL, Groothuis-PG. Inhibiting MMP activity prevents the development of endometriosis in the chicken chorioallantoic membrane model. *Hum Reprod* 2004; 19: 2180-7.

14. Collette T, Maheux R, Mailloux J, Akoum A. Increased expression of matrix metalloproteinase-9 in the eutopic endometrial tissue of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2006; 21: 3059-67.
15. Arumugam K, Yip YC. De novo formation of adhesions in endometriosis: the role of iron and free radical reactions. *Fertil Steril* 1995; 64: 62-4.
16. Alpay Z, Saed GM, Diamond MP. Female infertility and free radicals: potential role in adhesions and endometriosis. *J Soc Gynecol Investig* 2006; 13: 390-8.
17. Woessner JF Jr. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. *FASEB J* 1991;5: 2145-54.
18. Murphy G. Matrix metalloproteinases and their inhibitors. *Acta Orthop Scand Suppl* 1995; 266: 55-60
19. Schorge OJ, Schaffer JI, Halvorson LM, Hoffman BL, Bradshaw KD, Cunningham FG. Endometriosis, Chapter 10. *Williams Gynecology*, The McGraw-Hills Company 2008; 225-243
20. Sampson JA. Peritoneal Endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the pelvic cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927; 14: 422-469
21. 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.
22. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, et al. Reproductive history and endometriosis among premenopausal women. *Obstet Gynecol* 2004; 104:965.
23. Hediger ML, Hartnett HJ, Louis GM. Association of endometriosis with body size and figure. *Fertil Steril* 2005; 84:1366.
24. Olive DL, Schwartz LB. Endometriosis. *N Engl J Med* 1993; 328:1759.
25. Laufer, MR. Premenarcheal endometriosis without an associated obstructive anomaly: Presentation, diagnosis, and treatment. *Fertil Steril* 2000; 74:S15.
26. Goldstein DP, deCholnoky C, Leventhal JM, Emans SJ. New insights into the old problem of chronic pelvic pain. *J Pediatr Surg* 1979; 14:675.

27. 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.
28. Simpson JL, Elias S, Malinak LR, Buttram VC Jr. Heritable aspects of endometriosis. I. Genetic studies. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137:327.
29. Olive DL, Henderson DY. Endometriosis and mullerian anomalies. *Obstet Gynecol* 1987; 69:412.
30. Koninckx PR, Kennedy SH, et al. Endometriotic disease: the role of peritoneal fluid. *Hum Reprod Update* 1998; 4(5): 741-51
31. Rock JA, Jones III HW. Endometriosis, *Te Linde's Operative Gynecology* 9th edition, 2005; 25: 553-590
32. Balasch J, Creus M, Fabregues F, et al. Visible and non-visible endometriosis at laparoscopy in fertile and infertile women and in patients with chronic pelvic pain : a prospective study. *Hum Reprod* 1996; 11:387
33. Efstathiou JA, Sampson DA, Levine Z, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs differentially suppress endometriosis in a murine model. *Fertil Steril* 2005; 83:171.
34. Steele RW, Dmowski WP, Marmer DJ. Immunologic aspects of human endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 1984; 6:33.
35. 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.
36. Dmowski WP, Gebel HM, Braun DP. The role of cell-mediated immunity in pathogenesis of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1994; 159:7.
37. Witz CA. Interleukin-6: another piece of the endometriosis-cytokine puzzle. *Fertil Steril* 2000; 73:212.
38. 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.
39. Bischoff FZ, Simpson JL. Heritability and molecular genetic studies of endometriosis. *Hum Reprod Update* 2000; 6:37.

40. 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.
41. Kennedy S. Genetics of endometriosis: a review of the positional cloning approaches. *Semin Reprod Med* 2003; 21:111.
42. Bedaiwy MA, Falcone T, Mascha EJ, Casper RF. Genetic polymorphism in the fibrinolytic system and endometriosis. *Obstet Gynecol* 2006; 108:162.
43. Jones RK, et al. Apoptosis and bcl-2 expression in normal human endometrium, endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod* 1998; 13. 3496-3502
44. Çolgar U. *Reproductive Endocrinology and Infertility*, 1. Edition. 10. Endometriyozis, 2006; 109-129
45. 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
46. 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
47. 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.
48. Husby GK, Haugen RS, Moen MH. Diagnostic delay in women with pain and endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82:649.
49. Anaf V, Simon P, El Nakadi I, et al. Relationship between endometriotic foci and nerves in rectovaginal endometriotic nodules. *Hum Reprod* 2000; 15:1744.
50. Wang G, Tokushige N, Markham R, Fraser IS. Rich innervation of deep infiltrating endometriosis. *Hum Reprod* 2009; 24:827.
51. Tran LV, Tokushige N, Berbic M, et al. Macrophages and nerve fibres in peritoneal endometriosis. *Hum Reprod* 2009; 24:835.
52. Porpora MG, Koninckx PR, Piazze J, et al. Correlation between endometriosis and pelvic pain. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999; 6:429.



53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. Berlanda N, Vercellini P, Carmignani L, et al. Ureteral and vesical endometriosis. Two different clinical entities sharing the same pathogenesis. *Obstet Gynecol Surv* 2009; 64:830.
57. Carmignani L, Vercellini P, Spinelli M, et al. Pelvic endometriosis and hydroureteronephrosis. *Fertil Steril* 2010; 93:1741.
58. Murphy AA. Clinical aspects of endometriosis. *Annals New York Academy of Sciences*. 1-10
59. Schorge OJ, Schaffer JI, Halvorson LM, Hoffman BL, Bradshaw KD, Cunningham FG. Endometriosis, Chapter 10. *Williams Gynecology*, The McGraw-Hills Company 2008; 225-243
60. Vercellini P, Trespidi L, De Giorgi O, et al. Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization. *Fertil Steril* 1996; 65:299.
61. 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
62. 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.
63. Cheng YM, Wang ST, Chou CY. Serum CA-125 in preoperative patients at high risk for endometriosis. *Obstet Gynecol* 2002; 99:375.
64. 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.

65. 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.
66. Canis MDJ. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: *Fertil Steril* 1997; 67(5): 817-21
67. 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.
68. D'Hooghe TM, Debrock S, Hill JA, Meuleman C. Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved? *Semin Reprod Med* 2003; 21:243.
69. 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
70. 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
71. Gestrinone Italian Study Group. Gestrinone versus gonadotropin-releasing hormone agonist for the treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a multicenter, randomized, double-blind study. *Fertil Steril* 1996; 66: 911-919
72. Rodgers AK, Falcone T. Treatment strategies for endometriosis. *Expert Opinion, Pharmacother* 2008; 9(2): 243-255
73. 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
74. Liu X, Yuan L, Shen F, et al: Patterns of and risk factors for recurrence in women with ovarian endometriomas. *Obstet Gynecol* 2007; 109(6): 1411
75. Zullo F, Palomba S, Zupi E, et al: Effectiveness of presacral neurectomy in women with severe dysmenorrhea caused by endometriosis who were treated with laparoscopic conservative surgery: a 1-year prospective randomized double-blind controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:5
76. Gutt CN, Oniu T, Schemmer P, et al: Fewer adhesions induced by laparoscopic surgery? *Surg Endosc* 2004; 18:898

77. Gambone JC, Mitmann BS, Munro MG, et al: Consensus statement for the management of chronic pelvic pain and endometriosis: proceedings of an expert –panel consensus process. *Fertil Steril* 2002; 78:961
78. 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.
79. Abbott J, Hawe J, Hunter D, et al. Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2004; 82:878.
80. 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.
81. Pisanu A, Deplano D, Angioni S, et al. Rectal perforation from endometriosis in pregnancy: case report and literature review. *World J Gastroenterol* 2010; 16:648.
82. McArthur JW, Ulfelder H. The effect of pregnancy upon endometriosis. *Obstet Gynecol Surv* 1965; 20:709.
83. Schenken RS, Williams RF, Hodgen GD. Effect of pregnancy on surgically induced endometriosis in cynomolgus monkeys. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157:1392.
84. 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.
85. Somigliana E, Vigano' P, Parazzini F, et al. Association between endometriosis and cancer: a comprehensive review and a critical analysis of clinical and epidemiological evidence. *Gynecol Oncol* 2006; 101:331.
86. Phang JM., Yeh GC., Scriver.: Disorders of Proline and Hydroxyproline Metabolism. In: *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, (7th Ed) Scriver RC., Blandet al., Sly WS., (Eds) Mc Graw Hill, Montreal 1995, 1125-1141.

87. Mock WL, Zhuang H. : Chemical Modification Locates Guanidinyl and Carbonyl Groups Within The Active site of prolydase *Biochem biophys Res Com.* 1991;180 (1): 401-406.
88. Endo F., Tanoue A.: Primary Structure and Gene Localization of Human Prolidase. *J Biol Chem*; 1989; 264: 4476-4481.
89. Endo F , Tanoue A. : structural organization of the gene for human prolydase (Peptidase D) and Demonstration of a partial gene deletion in a patient with prolydase deficiency *J. Biol chem* 1989; 265 (19): 11306-11311.
90. Borigt A, Scriver CR: Prolidase Deficiency: Biochemical Classification of Alleles *Am J Hum Genet* 1989; 44:731-740.
91. Onat T, Emerk K, Sözmen EY., Human Biochemistry, Palme publishing, Ankara,2002
92. Milligan A , Brown G. :Prolidase Deficiency : a Case Report and Literature Review. *Brit J. Dermatol* 1989;121:405 –409.
93. Radzicka A.,Wolfenden R.:Analogues of Intermediates in the Action of Pig Kidney Prolidase.*Biochemistry* 1991; 30:4160-4164.
94. Myara I, Myara A. : plasma prolydase activity: A Possible Index of Collagen Catabolism in Chronic Liver Disease. *Clin Chem* 1984; 30 (2):211-215.
95. Ayad S, Sandell LJ. Collagens of the intervertebral disk: Structure, Function, and Changes During Aging and Disease. In: Weinstein JN, Gordon SL, editors. *Low Back Pain: A Scientific and Clinical Overview*. First ed. Rosemont, IL: American Academy of Orthopedic Surgeons 1996; 539-56.
96. Myara I. , Cosson C. , Moatti, N. , Lemonnier, A. : Human kidney prolydase-purification, preincubation properties and immunological reactivity. *Int. J Biochem* 1994; 26 (2): 207-214.
97. Berardesca E, Fidell D : Blood transfusions in the therapy of case of prolydase deficiency. *Brit J Dermatol* 1992; 126:193-195.
98. Atara J Umemura S, Yamamoto Y, Hagiyaama M, Nohara N: Prolidase deficiency:Its dermatological manifestations and some additional biochemical studies.*Arch Dermatol* 1979; 115:62.
99. 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. *Placenta* 1996; 17:557

100. Tsatas D, Baker MS, Rice GE. Differential expression of proteases in human gestational tissues before, during and after spontaneous-onset labour at term. *J Reprod Fertil* 1999; 116:43

101. Mackenzie AP, Schatz F, Krikun G, et al. Mechanisms of abruption-induced premature rupture of the fetal membranes: Thrombin enhanced decidual matrix metalloproteinase-3 (stromelysin-1) expression. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:1996.

102. Krikun G, Huang ST, Schatz F, et al. Thrombin activation of endometrial endothelial cells: a possible role in intrauterine growth restriction. *Thromb Haemost* 2007; 97:245

103. Burton GJ, Jauniaux E. Oxidative stress. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25:287

104. Camuzcuoglu H, Arioz DT, Toy H, Kurt S, Celik H, Erel O. Serum paraoxonase and arylesterase activities in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2009;112:481-5.

105. Toy H, Camuzcuoglu H, Camuzcuoglu A, Celik H, AksoyN (2010) Decreased serum prolidase activity and increased oxidative stress in early pregnancy loss. *Gynecol Obstet Invest* 2010; 69(2):122–12.

106. Caymaz, O., Prolidaz and alcohol Dehydrogenase Measurement Methods to optimize, Specialized thesis, GATA Haydarpaşa, Clinical Biochemistry and Biochemistry Educational Hospital Service, İstanbul, 1997.

107. Bolat B., Studied serum prolidaze activity and fatty acids, folate or B12 metabolisms with first episode psychosis, depression, anxiety patients, Specialized thesis, GATA Haydarpaşa, Clinical Biochemistry and Biochemistry Educational Hospital Service, İstanbul, 2007.

- Bu uzmanlık tezi alışmasına, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Lisansüstü Tezleri Destekleme Programı katkıda bulunmuştur.

