

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ENDOMETRİOMALI HASTALARIN EKTOPIK
VE ÖTOPIK DOKUDA GLYCODELİN mRNA
EKSPRESYONLARININ BELİRLENMESİ**

Khayala RASULOVA

**TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

İZMİR-2017

TEZ KODU: DEU.HSI.MSc 2014970105

TC.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ENDOMETRİOMALI HASTALARIN EKTOPIK
VE ÖTOPIK DOKUDA GLYCODELİN mRNA
EKSPRESYONLARININ BELİRLENMESİ**

**TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

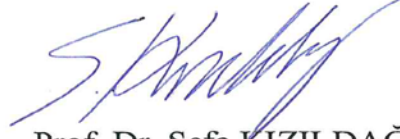
Khayala RASULOVA

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Sefa KIZILDAĞ

2.Danışman Öğretim Üyesi: Yrd. Doç. Melek PEHLİVAN

TEZ KODU: DEU.HSI.MSc 2014970105

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Yüksek Lisans programı öğrencisi Tıbbi Biyoloji ve Genetik **Khayala RASULOVA** ‘**ENDOMETRİOMALI HASTALARIN EKTOPIK VE ÖTOPIK DOKUDA GLYCODELİN mRNA EKSPRESYONLARININ BELİRLENMESİ**’ konulu Yüksek Lisans tezini 02.01.2018. tarihinde başarılı olarak tamamlamıştır.



Prof. Dr. Sefa KIZILDAĞ
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

BAŞKAN

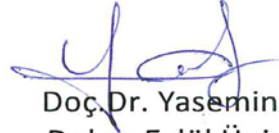


Doç. Dr. Giray BOZKAYA
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Bozyaka Eğitim Araştırma
Hastanesi

ÜYE

Yard. Doç. Dr. Çiğdem E.
YAZICIOĞLU
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim
Dalı

YEDEK ÜYE



Doç. Dr. Yasemin SOYSAL
Dokuz Eylül Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Moleküler Tıp Anabilim Dalı

ÜYE

Doç. Dr. Nuray ALTINYAŞ
Celal Bayar Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyoloji ve Genetik
Anabilim Dalı

YEDEK ÜYE

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TABLO DİZİMİ.....	v
ŞEKİL DİZİMİ.....	vi
KISALTMALAR	vii
TEŞEKKÜR.....	ix
ÖZET.....	1
ABSTRACT.....	3
1. GİRİŞ	5
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Endometriozisin Tanımı	6
2.2. Semptomları	6
2.3. Sınıflandırılması	6
2.4. Epidemiyoloji	8
2.4.1. Endometriozis Hastalığı Riskinin Artmasına Neden Olan Faktörler.....	8
2.4.1.1 Yaş	9
2.4.1.2. Sosyal Sınıf ve Irk.....	9
2.4.1.3. Menstural Faktörler.....	9
2.4.1.4. Aile Hikayesi.....	10
2.4.1.5. Sigara İçme, Yeme Alışkanlığı ve Hayat Tarzı	10
2.4.1.6. Hamilelik Hikayesi.....	11
2.4.1.7. Vücut Kitle İndeksi	11
2.5. Endometriozis Teşhisi	11
2.5.1. Tanı Yöntemleri.....	12
2.5.1.1. Görüntüleme Yöntemleri	12
2.5.1.2. Laboratuvar Testi	13

2.5.1.3. Laporoskopi ve Laparotomi	13
2.6. Etiyolojisi	15
2.6.1. Endometriozis Teorileri	15
2.6.1.1. Retrograd Menstrasyon Teorisi.....	15
2.6.1.2. Çölemik Metaplazi Teorisi.....	15
2.6.1.3. İndüksiyon Teorisi	15
2.6.1.4. Vasküler ve Lenfatik Yayılım Teorisi.....	15
2.6.2 Genetik Faktörler	16
2.6.3. Hormonlar	16
2.7. Endometriozis Tedavisi.....	18
2.7.1. İlaç Tedavisi.....	18
2.7.2. Konservatif Cerrahi Tedavi	18
2.8. Endometriozis Genetiği.....	18
2.8.1. Endometriozis'te Gözlenen Kromozom Değişiklikleri	18
2.9. PAEP (Progesterone Assosiated Endometrial Protein) - Glikodelin.....	19
2.9.1 Glikodelin'in Moleküler Fonksiyonu	20
2.9.2. Glikodelin İzofomları	20
2.9.3. Glikodelin ve Endometriozis	21
2.10. Anjiyogenez.....	22
2.10.1. Anjiyogenez	22
2.10.2. Oksidatif Stres.....	23
2.10.3. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) ve Anjiyogenez	23
2.10.5. Anjiyogenez ve Endometriozis.....	25
2.11. Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Real-Time PCR).....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Araştırmanın Tipi	28

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı.....	28
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	28
3.4. Çalışma Materyali	29
3.5. Araştırmanın Değişkenleri	29
3.6. Veri Toplama Araçları.....	29
3.6.1. Ekspresyonun Belirlenmesinde Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar;.....	30
3.6.2. Dokudan RNA İzolasyonu.....	31
3.6.2.3. Ambion-Purelink RNA Mini Kit İle RNA İzolasyon Protokolü	31
3.6.2.4. Kalite Kontrol ve Miktar Ölçümleri:.....	32
3.6.3. mRNA'dan Spesifik cDNA Sentezi	32
3.6.3.1. Primescript 1st Strand Cdna Synthesis Kit Protokolü	33
3.6.4. Real-Time PCR.....	34
3.6.4.1. Real Time-PCR Reaksiyonunda Kullanılan Komponentler	34
3.6.4.2. RealTime-PCR Karışımı	35
3.7. Araştırma Planı	36
3.8. Verilerin Değerlendirilmesi.....	37
3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları	37
3.10. Etik Kurul Onayı	37
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	47
KAYNAKLAR	48
EKLER	56
Ek 1. Olgu Rapor Formu	56
Ek 2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	61
Ek 3. Arbis Özgeçmiş.....	65

Ek 4. Etik Kurul Onayı..... 68



TABLO DİZİMİ

Tablo 1: Endometriozisin görüldüğü alanlar.....	7
Tablo 2: Araştırmada Kullanılan Cihazlar.....	30
Tablo 3: Araştırmada Kullanılan Kimyasallar.....	30
Tablo 4: Hedef gen Glikodelin ve referans gen HPRT primer dizileri;.....	34
Tablo 5: Real Time-PCR İşleminde Kullanılan Malzemeler ve Miktarları.....	35
Tablo 6: Real Time-PCR Protokolünün Termal Profili.....	35
Tablo 7: Araştırma Planı.....	36
Tablo 8: Real Time PCR yöntemi sonucu elde edilen kontrol Ct değerleri.....	39
Tablo 9: Real time PCR yöntemi sonucu elde edilen hasta Ct değerleri.....	39
Tablo 10: Demografik veriler.....	40

ŞEKİL DİZİMİ

Şekil- 1: Endometriozisli kadınlarda yaygın olarak gözlenen endometriozis alanları. 7	7
Şekil- 2: Transvajinal ultrasonda endometrioma görüntüsü. 12	12
Şekil- 3: Manyetik rezonans görüntüleme endometrioma görüntüsü. 13	13
Şekil- 4: Laporoskopi yöntemi ile ektopik endometriyal dokuların görüntülenmesi. 14	14
Şekil- 5: Laporoskopi yöntemi ile teşhis..... 14	14
Şekil- 6: Endometrioziste hormonal mekanizmalar 17	17
Şekil- 7: PAEP geninin kromozomal bölgesi ve gen yapısı. 19	19
Şekil- 8: PAEP proteinin 3 boyutlu protein yapısı, İsveç modeli. 21	21
Şekil- 9: Sağlıklı ve endometriozisli kadınlarda menstruel fazlarda Glikodelin A (GDA) ekspresyon farklılıkları [59]..... 22	22
Şekil- 10: Antioksidanın serbest radikal üzerindeki etkisi; eksik elektronları tamamlayarak serbest radikallerin onarılması..... 23	23
Şekil- 11: Vasküler endotelial büyüme faktörlerinin anjiyogenez ile ilişkisi [65]. 24	24
Şekil- 12: Anjiyogenez oluşumu..... 25	25
Şekil- 13: Gerçek zamanlı PCR’da SYBR Green tekniği,..... 26	26
Şekil- 14: Real time PCR görüntüsü. 38	38
Şekil- 15: Kontrol, ötopik ve ektopik dokularda glikodelin mRNA seviyeleri. 41	41
Şekil- 16: İnsan endometriumunda Glikodelin ekspresyonu. 43	43
Şekil- 17: Glikodelin ve endometrizis..... 44	44

KISALTMALAR

- ASMR- Amerikan Üreme Sağlığı Derneği
Asn- Asparagin
Bp- Baz çifti
cDNA- komplementer DNA
CA-125- Kanser Anijen- 125
COX- Siklooksigenaz
CGH- Karşılaştırmalı Genomik Hibridizasyon
Ct- Eşik eğrisi
cAMP- Siklik adenzin monofosfat
dk- dakika
DNA- Deoksiribonükleik asit
ECM- Hücre Dışı Matris
EDTA- Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
EGF- Endometrial büyüme faktörü
Flt- VEGF kinaz reseptörü
Flk- VEGF kinaz reseptörü
FGF- Fibroblast büyüme faktörü
GSHPx- glutatyon peroksidaz
GD- Glikodelin
GnRHa- Gonadotropin salgılatıcı hormon
HPRT- Hipoksantin Guanin Fosforibozil Transferaz
HPLC- Yüksek Performanslı Sıvı kromatografisi
IL6- İnterlökin 6
KPA- Kronik pelvik ağrı
mRNA- mesajcı RNA
miRNA- mikro RNA
MRI- Maneyetik Rezonans Görüntüleme
PGE- Prostaglandin E
PCR- Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PAEP- Progesteron bağımlı endometrial protein

RNA- Ribonükleik asit
Real Time PCR- Gerçek Zamanlı PCR
SOD- süperoksit dismutaz
SF-1- Steroidojenik faktör-1
Tm- erime eğrisi
TBE- Tris-Borate-EDTA
TGF- Tümör büyüme faktörü
uPA- Ürokinaz Tipi Plazminojen Aktivatörü
VAS- Vizuel Ağrı Skorlama
VEGF- Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
17-beta-HSD-2- 17-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz-2
° C- Santigrat
µl- mikrolitre
µg- mikrogram
µm- mikrometre

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bana rehberlik eden, ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocam Prof. Dr. Sefa Kızıldağ'a,

Tez ve yazım sürecimde yardımını benden esirgemeyen ikinci danışmanım Yrd. Doç. Dr. Melek Pehlivan'a,

Çalışmam boyunca tüm sıkıntılarımı paylaşan, gösterdikleri anlayış ve destekten ötürü arkadaşlarıma ve bölüm arkadaşlarıma,

Eğitimimin her aşamasında maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, aldığım her kararda beni destekleyen, hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan başta değerli annem olmak üzere tüm aile bireylerime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Khayala RASULOVA

ENDOMETRİOMALI HASTALARIN EKTOPIK VE ÖTOPIK DOKUDA GLYCODELİN mRNA EKSPRESYONLARININ BELİRLENMESİ

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü Tıbbi Biyoloji ve Genetik
Anabilim Dalı

Balçova İzmir Türkiye, r.xeyale@mail.ru

ÖZET

Amaç ; Endometrioma, uterus dışında özellikle iç organların ve karın zarının üzerinde endometrial gland ve stromanın ektopik olarak bulunmasından kaynaklanan bir hastalıktır. Çalışmamızda endometriozisli kadınların ektopik ve ötopik endometrium dokularının Glikodelin mRNA ekspresyon seviyesi ile endometriozis olmayan kadınların endometrium dokularının Glikodelin mRNA ekspresyon seviyesinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem; Çalışmamıza 26-45 yaş arası laparaskopi ve laparotomi sırasında tanı alan, histopatolojik olarak tanısı doğrulanan endometriozis tanılı 19 hasta ve 7 kontrol grubu dahil edildi. Endometriozisli kadınların ektopik ve ötopik endometrium dokuları ile kontrol grubu endometrium dokularının Glikodelin mRNA ekspresyonu Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile karşılaştırıldı.

Sonuç; Endometriozisli hastaların ektopik endometrium dokularında Glikodelin mRNA ekspresyonunun, hastanın ötopik endometrium dokusuna ve kontrol grubu endometrium Glikodelin mRNA ekspresyonuna göre daha fazla olduğu saptandı. Ayrıca hastaların demografik özellikleri; yaş, gravida, vücut kitle indeksi açısından fark gözlenmedi. Dismenore ve Kronik Pelvik ağrı şikayeti endometriozisli kadınlarda endometriozis olmayan kadınlara kıyasla daha fazla olduğu gözlemlendi. Disparoni şikayetinde ise herhangi fark saptanmadı.

Tartışma; Bu çalışmada endometriozisli kadınların ektopik ve ötopik endometrium dokuları ile endometriozis olmayan kadınların endometrial dokularını

karşılaştırılarak ektopik endometrium dokularında Glikodelin mRNA ekspresyonun arttığı gösterilmiştir. Glikodelin genine etki eden faktörleri kapsamlı araştırarak endometriozis hastalığının tedavisine katkı sağlanabileceği düşünülmektedir. Ayrıca ektopik ve ötopik endometrium dokuları arasındaki gen ifadesinin karşılaştırmalı çalışmaları, endometriozisin kompleks ve multifaktöryel gelişiminde rol oynayan mekanizmalarını aydınlatabilir.

Anahtar kelimeler; endometriozis, anjiyogenez, Glikodelin, mRNA ekspresyonu.



THE DETECTION OF GLYCODELIN mRNA EXPRESSION IN THE ECTOPIC AND EUTOPIC TISSUES WITH ENDOMETRIOSIS PATIENTS

Dokuz Eylul University Health Sciences Institute, Department of Medical Biology and Genetics

Balcova- Izmir/ Turkey, r.xeyale@mail.ru

ABSTRACT

Objective; Endometriosis is a disease except of the uterus, it is caused by the ectopic presence of the endometrial gland and especially of the stroma on the internal organs and abdominal membrane. We aimed to determine the level of glycodelin mRNA expression in ectopic and eutopic endometrium tissues of women with endometriosis, by comparing endometrium tissues with Glycodelin mRNA expression level in women without endometriosis.

Method; This study included 19 patients diagnosed with laparoscopy and laparotomy between the ages of 26-45 years, as well as patients with diagnosed endometriosis as histopathology and also 7 control groups. Glycodelin mRNA expression of endometrial tissues of ectopic and eutopic endometrium tissues of endometriosis women and of control group tissues were compared with each other and also with Real Time Polymerase Chain Reaction .

Results; Glycodelin mRNA expression in ectopic endometrium tissues of patients with endometriosis were found out to be higher than eutopic endometrium tissue of the patient and endometrium Glycodelin mRNA expression of the control group. Besides, there was no difference in demographic characteristics of patients such as terms of age, gravida, body mass index. Dysmenorrhea and KPA scores were found out to be higher in women with endometriosis in comparison to women without endometriosis. However, there was no difference in disparoni complaints.

Conclusion; In this study, the expression of Glycodelin mRNA in ectopic endometrium tissues was shown the increased in comparison to endometrial tissues of ectopic and eutopic endometrium tissues with those of endometriosis women. Glycodelin can contribute to the treatment of endometriosis by investigating the factors that affect the gene more extensively. Moreover, the mechanisms involved in the complex and multifactorial development of endometriosis may be elucidated by comparative studies of gene expression between ectopic and eutopic endometrium tissues.

Keywords; endometriosis, Glycodelin, angiogenesis, mRNA expression.



1. GİRİŞ

Endometriozis üreme dönemindeki kadınların %10'sında ortaya çıkmaktadır. Genellikle fibrozlar tarafından eşlik edilen iyi huylu ektopik endometrial stroma ve glandlarla karakterize edilir ve östrojen hormonuna bağlıdır [1].

Endometriozis hastalığının araştırmaları çok eski zamana dayansa da, hastalığın oluşma sebepleri kesin olarak bilinmemekte, sadece teorilere dayanarak açıklanmaktadır. Teoriler içerisinde Sampson tarafından öne sürölen “Retrograd menstrasyon teorisi” yaygın olarak kabul edilmektedir [2].

Glikodelin, lipokalin super ailesinin bir glikoproteinidir. 9q34 kromozom bölgesinde bulunan, 28 kD ağırlığında , 180 aminoasit içeren, 7 eksondan oluşan bir gendir [3]. Glikodelin başlıca uterus boşluğunun endometrioal dokusundan ve fallop tüpleri, yumurtalık, kemik iliği, meme, seminal vezikul, endometria ekrin bezleri tarafından eksprese edilir [4]. Literatürde glikozilasyona bağlı olarak 3 izoformu bilinmektedir (Glikodelin A, Glikodelin S, Glikodelin F). Glikodelinin fonksiyonunun glikozilasyona bağlı olduğu düşünölse de, henüz tam olarak fonksiyonu bilinmemektedir [5].

Glikodelin A ekspresyon seviyesi menstrasyon fazlarında değişiklikler göstermektedir. Yapılan araştırmalar Glykodelin A ekspresyonunun menstruel fazın proliferasyon fazında en düşük olduğunu, erken sekresyon fazında ise en yüksek olduğunu ve sekresyon fazının bitiminde giderek azaldığını öne sürmüşlerdir [6].

Çalışmamızda endometriozisli kadınların ektopik ve ötopik endometrium dokularının Glikodelin mRNA ekspresyon seviyesi ile endometriozis olmayan kadınların endometrium dokularının Glikodelin mRNA ekspresyon seviyesini karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Endometriozisin Tanımı

Endometriozis, üreme döneminde olan kadınlar arasında yaygın pelvis ağrularına ve infertiliteye sebep olan kronik bir jinekolojik hastalıktır. Uterus dışında özellikle iç organların ve karın zarının üzerinde endometrial gland ve stromanın ektopik olarak bulunmasından kaynaklanan ve önemli klinik sonuçlar veren bir hastalıktır [7]. Endometriozis genellikle fibrozlar tarafından eşlik edilen iyi huylu ektopik endometrial stroma ve glandlarla karakterize edilir ve östrojen hormonuna bağlıdır [8]. Hastalığın temel sebepleri tam olarak anlaşılmamış olsa da endometriozis'in, endometriumun ektopik alanlara sıçramasıyla oluştuğu ileri sürülmektedir [9]. Endometriozis, dünya üzerinde 70 milyon kadında, özellikle üreme dönemindeki kadınların yaklaşık %10'da gözlenmektedir [10].

2.2. Semptomları

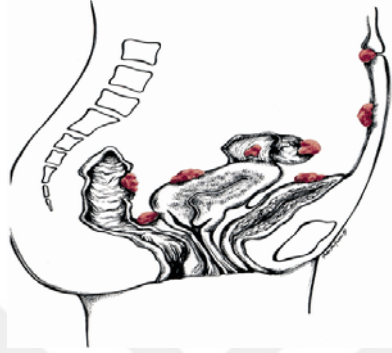
Pelvik endometriozisin en yaygın görülen semptomları; kronik pelvik ağrı, menarji (uzun süre adet görme), disparoni (ağrılı cinsel ilişki), dismenore (adet ağrısı) ve infertilitedir. Şikayetler içinde en sık rastlanan dismenoredir. İnfertilite teşhisi konulan kadınların %30'unda endometriozis varlığı saptanmıştır. Pelvik endometriozis, asemptomik olabilir veya bulunduğu bölgeye özgü semptomlarla da ortaya çıkabilir [11]. Amerikan Üreme Sağlığı Derneği (American Society for Reproductive Medicine- ASRM) kominitesine göre "Endometriozisli kadınlarda tıbbi tedavinin kullanımını en üst düzeye çıkarmak ve tekrarlanan cerrahi prosedürlerden kaçınmak amacıyla, hayat boyu sürecek bir patogenez yönetim planı gerektiren kronik hastalık olarak görülmelidir [12].

2.3. Sınıflandırılması

Endometriozisin sınıflandırılmasında, ASRM'nin geliştirdiği sınıflandırma yaygın olarak kullanılmaktadır. Laporoskopi operasyonu sırasında pelvik bölgesinin görsel olarak değerlendirilmesi ile; ölçü, pozisyon ve endometriyal implantın derinliği

ve adezyon (yapışma) biçiminden elde edilen skorlar hastalığın evresini belirlemeye yardımcı olmaktadır. Bu nedenle hastalık 4 evreye ayrılmaktadır; I. evre, II. evre, III. evre, IV. evre- sırasıyla başlangıç, hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırılmaktadır [13].

Endometriozis en çok yumurtalık ve karın iç zarında ortaya çıksa da vücudun bir çok bölgesinde gözlenmektedir (şekil 1) (Tablo 1) [14].



Şekil- 1: Endometriozisli kadınlarda yaygın olarak gözlenen endometriozis alanları

Tablo 1: Endometriozisin görüldüğü alanlar.

Sık görülen	Daha az sıklıkta	Nadir görülen
Over ve fossa ovarika	Çekum	Meme
Anterior ve posterior	Serviks	KC, Safra kesesi
Posterior broad	Vagina	Pankreas
Utero-sakral ligament	İnce bağırsak	Böbrek, üretra
Tubalar	İnguinal kanal	Ekstremiteler
Sigmoid kolon	Abdominal veya perineal skar	Kemik Vertebra
Apandis	Göbek	Akciğer, Diafram
Round ligament	Üreter ve mesane	SSS, Beyin, Periferik sinirler

Giudice and Kao. Lancet. 2004^Mounsey et al. Am Fam Physician. 2006

2.4. Epidemiyoloji

Endometriozis prevalansını belirlemek oldukça zordur. Çünkü klinik bulgular çeşitlidir ve en doğru diagnostik test sadece laporoskopedir [8]. Endometriozisin yaş, ırk ve bunların yanı sıra bireysel risk faktörleri gibi çeşitli demografik risk faktörleri vardır [15]. Yapılan 4 büyük çalışmada, semptomsuz endometriozis, tüp bağlama operasyonu geçiren kadınların yaklaşık %4'ünde ortaya çıkmıştır. İnfertilite ile ilgili çok merkezli bir çalışmada, yeni tanı alan infertiliteli kadınların %17'sinin endometriozis hastalığına sahip olduğu gösterilmiştir. Pelvik ağrısı bulunan kadınlarda endometriozisin ortaya çıkma prevalansı %5- %21 arası değişiklik göstermiş ve genellikle birçok çalışmada %8 oranı civarında olduğu bulunmuştur. Endometriozis şiddetli dismeroneden (adet ağrısından) şikayet eden hasta grubunun %50'sinde ortaya çıkmaktadır ve bu durum endometriozisi belirleyen en yüksek risk faktörüdür [15]. Yapılan başka bir çalışmada ise miyomlardan dolayı cerrahi operasyona maruz kalan kadınlardan yaklaşık %10'unda endometriozis hastalığı teşhis edilmiştir [16].

Bugün endometriozisin nedenleri hala net olarak bilinmemektedir [16][17]. Sadece ortaya çıkardığı semptomların tedavi yolu ile ortadan kaldırılmasına çalışılan bir hastalıktır. Endometriozis nedeni bilinmeyen bir hastalık olduğu için risk faktörlerinin bilinmesi çok önemlidir [16].

2.4.1. Endometriozis Hastalığı Riskinin Artmasına Neden Olan Faktörler;

- Doğum yapmamış olmak
- Erken yaşta adet görmek
- Geç yaşta menopoza girmek
- Kısa menstural döngü- örneğin 27 günden kısa olması.
- Vücutta yüksek östrojen hormonunun olması veya uzun süre vücudun östrojen üretmemesi
- Düşük vücut kitle indeksi
- Alkol tüketmek
- Ailede bir veya daha fazla kişide endometriozis görülmesi
- Menstrüel akışın vücudun dışına çıkmasını engelleyen herhangi bir tıbbi durum

- Uterus anomalileri.

2.4.1.1 Yaş

Pelvik endometriozis, ergenlik öncesi ve menopoz sonrası nadir görülmektedir. 50 yaş altı kadınlar üzerinde yapılan çalışmalar, endometriozis sıklığının menopoza kadar arttığını ileri sürmektedir. Fakat birçok yeni çalışmanın sonuçları bu durumu desteklememektedir [16].

Hastalığın tanısında 25-29 yaş aralığı önemlidir. Bu yaş aralığındaki kadınlarda pelvik ağrılarının yanı sıra infertilite genellikle daha yüksektir. Endometriozis hastalığı ergenler arasında yaygındır. Pelvik ağrılı veya dispareuni 20 yaş altı kadınların neredeyse yarısında endometriozis hastalığına rastlanılmaktadır [18].

2.4.1.2. Sosyal Sınıf ve Irk

Yüksek sosyal sınıflı kadınlar arasında endometriozis sıklığının daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. Fakat endometriozis hastalığının tanısının konulması yüksek maliyetli cerrahi operasyon yani laparoskopi gerektirdiği için ve düşük gelirli kadınlarda operasyonun maliyeti nedeniyle tanı konamadığından bu bulgular doğruyu yansıtmıyor olabilir. Aynı şekilde bazı araştırmalar beyaz kadınlar arasında hastalığın frekansının daha yüksek olduğunu gösterse de siyahi kadınlarda hastalık frekansının düşük olduğu kesin olarak söylenememektedir. Yeni araştırmalara göre farklı ırklara sahip kadınlarda endometriozis hastalığının frekansı bakımından farklılıklar bulunmaktadır [16].

2.4.1.3. Menstrual Faktörler

Menstrasyon ve pelvik endometriozis arasındaki ilişki hakkında bilgiler yetersizdir. Amerikada ve İtalya’da yapılan endometrial araştırmalar erken adet gören ve bu süreci kısa ve ağrılı geçiren kadınların daha yüksek risk taşıdığını öne sürmüştür [19]. Darrow tarafından yapılan bir araştırmada 19-45 yaşlarında endometriozisli kadınların özellikleri araştırılmıştır. Altı günden fazla ve şiddetli kanaması olanlarda,

kramp tarzında karın ağrısı olanlarda, ağrı şikayetleri gittikçe artanlarda, tampon kullananlarda endometriozis riskinin arttığı bildirilmiştir. Aynı zamanda erken adet görme, kısa siklus uzunluğu (en fazla 27 gün) gibi faktörler endometriozis ile pozitif korelasyon göstermektedir [20]

2.4.1.4. Aile Hikayesi

Endometriozisin aile öyküsü ile bağlantılı olduğu uzun süredir bilinmektedir [21][22]. 1980 yılında Simpson ve arkadaşları endometriozis ile ilk genetik çalışmayı yayınlamıştır. Çalışma 123 endometriozisli kadın hasta üzerinde yapılmıştır. Simpson ve arkadaşları çalışmada endometriozisli hastaların kız kardeşlerinin %5,8 oranında, annelerin %8,1 oranında ve 1. derece akrabalarının %6,9 oranında etkilenmiş olduğunu saptamıştır. Buna karşın sadece %1 oranında hastaların eşlerinin 1. derece akrabalarında (anne ve kız kardeşlerinde) endometriozis olduğu saptanmıştır. Çalışmada 1. derece yakın akrabalarında endometriozis gözlenmeyen hastaların oranı ise %25 bulunmuştur [23]. Malinak ve meslektaşları tarafından anneleri veya kız kardeşlerinde endometriozis hastalığı saptanan kadınların hastalığı daha şiddetli geçirdiği rapor edilmiştir. Yapılan birçok yeni araştırma bu bulguları desteklemiştir [24].

2.4.1.5. Sigara İçme, Yeme Alışkanlığı ve Hayat Tarzı

Bazı çalışmalar fazla sigara içmenin endometriozis riskini azalttığını öne sürmüştür. Crammer ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, özellikle 17 yaş öncesi sigaraya başlamış ve günde 1 veya daha fazla paket sigara içen kadınların endometriozise yakalanma risklerinin, sigara içmeyen kadınlara göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu çalışmaların verileri sigaranın östrojen hormonunu azaltması etkisi ile açıklanmaya çalışılsa da, endometriozis riski ile sigara içme arasındaki ilişkiye yönelik mevcut veriler kısıtlı ve tartışmalıdır [15].

Alkol, kafein veya doymuş yağlı yiyecekler tüketmenin endometriozis riskinin artmasına etkisinin olabileceğini öne süren araştırmalar mevcuttur. Alkol tüketimi ile endometriozis arasındaki bağlantının östrojen seviyesinin artışı ile ilişkili olduğu

vurgulanmıştır. Fakat başka bir çalışmada ise alkol tüketimi ile endometriozis arasında ilişki saptanmamıştır [16].

US National Health tarafından 1984-1992 yılları arasında yapılan bir çalışma, 2 yıldan fazla haftada en az 3 kez ve 30 dakika düzenli egzersiz yapmanın endometriozis riskini azalttığını göstermiştir. Düzenli vücut egzersizleri östrojen düzeyini indirdiği için endometriozis hastalığının riskini azalttığına dair birtakım bilgiler mevcut olsa da, bu konuyla ilgili veriler ve bilgiler tartışmalıdır. Çünkü bu bilgiler düzenli 4 saat ve üzeri fiziksel egzersiz yapanlar için geçerli olabilir. Ayrıca hergün düzenli egzersiz yapan birisi pelvik ağrılarının şiddetinden dolayı egzersizlere devam edemeyebilir. Dolayısıyla hastalık ortalığa çıktıktan sonra hastanın fiziksel egzersizlerini engelliyor ve bu nedenle gerçek etkiyi gölgeliyor olabilir [25].

2.4.1.6. Hamilelik Hikayesi

Çalışmalar gebelik ile endometriozis arasındaki ilişkinin ters korelasyon olduğunu öne sürmüştür. Birden fazla doğum yapmış birisinin hiç doğum yapmamış birisine göre endometriozis olma şansının az olduğu saptanmıştır. Genellikle endometriozis tanısı infertilite araştırması yapılırken konulur [26].

2.4.1.7. Vücut Kitle İndeksi

Yüksek vücut kitle indeksi ile endometriozis arasında zayıf bir ters orantı bulunmuştur. Yüksek vücut indeksine sahip olan kadınlarda endometriozis riskinin daha az olduğu saptanmıştır. Endometriozis ve boy arasında ise pozitif korelasyon olduğu öne sürülmüştür. Sebebi ise uzun boylu kadınların folliküler fazda estradiol hormonlarının daha yüksek olması ihtimalidir [27].

2.5. Endometriozis Teşhisi

Endometriozis vakalarının asemptomatik olmasına rağmen bilinen birçok tanı semptomları vardır. Endometriozisin ağrılı adet, ağrılı cinsel ilişki, infertilite gibi

bilinen şikayetleri mevcuttur. Endometriozisli kadınların %50 si ağrı semptomları ile ortaya çıkmaktadır. Bunun yanı sıra kısırlık ile başvuran kadınların %30'unda endometriozis teşhisi konulmaktadır. Endometriozisin incelenmesinde, oluştuğu tarih, fiziksel özellikleri, dokunun şeklinin belirlenmesi önemlidir.

2.5.1. Tanı Yöntemleri

2.5.1.1. Görüntüleme Yöntemleri;

- Ultrason Görüntüleme;

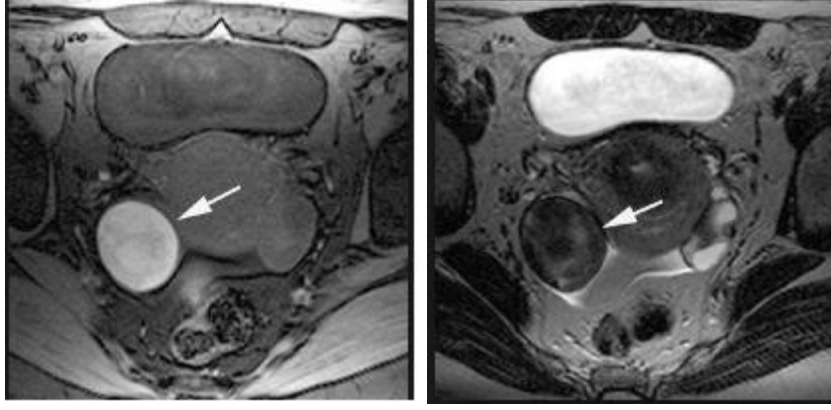
Ultrasonografi endometriozis şikayetlerinde uygulanan ilk tanı yöntemidir. Daha düşük maliyetli ve uygulaması kolay yöntem olmasına rağmen yapışıklıkları veya yüzeysel peritonel implantları belirlemek için yeterli çözünürlüğe sahip değildir. Transvajinal ultrason yumurtalık endometriozisinde çok yüksek spesifiteye ve sensiviteye sahiptir (şekil 2) [28].



Şekil- 2: Transvajinal ultrasonda endometrioma görüntüsü.

- Manyetik Rezonans görüntüleme (MRI)

Manyetik Rezonans görüntüleme (MRI) radyofrekans dalgalarıyla çalışan, genellikle ön hazırlık gerektirmeyen, endometriozis tanı sensivitesi %86, spesifitesi %85 olan, ağrısız bir tanı yöntemidir (Şekil 3). Maliyeti yüksek olması nedeniyle ve küçük periton lezyonların görüntülenmesi güvenilir olmadığı için genellikle bu yöntem önerilmemektedir [29].



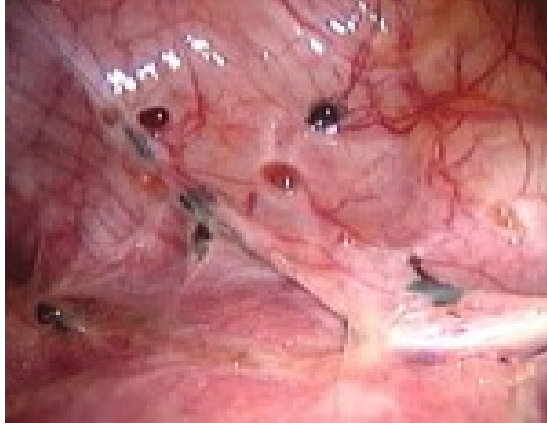
Şekil- 3: Manyetik rezonans görüntüleme endometrioma görüntüsü.

2.5.1.2. Laboratuvar Testi;

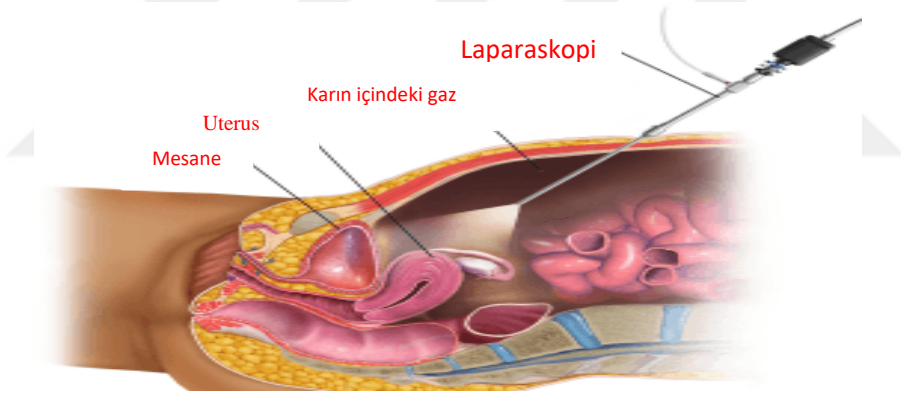
Endometriozis tanısının konulması için kanser antijen 125'in (CA-125) kanda seviyesine bakılmaktadır. CA 125 over yüzeyini örten epitel kaynaklı hücrelerde bulunan bir hücre yüzey antijenidir. Rutin CA125 test analizi endometriozisin teşhisinde önemli olsa da, tek başına tanı yöntemi olarak değerlendirilemez. Bunun yanı sıra IL-6, leptin, karbonik anhidraz antikoru, antiendometrial antikoru tanıda çalışılan diğer belirteçlerdir [30].

2.5.1.3. Laporoskopi ve Laparotomi

Endometriozisin tanısı için altın standart olarak bilinen laparoskopi yöntemidir. Bu yöntem ile endometrial lezyonlar gözle açıkça görülebilir (şekil 4). Eğer laparoskopi sırasında lezyon hakkında herhangi bir şüphe var ise, biyopsi alınır ve patolojik incelemesi yapılır (şekil 5). Diğer yöntem ise laparotomidir. Bu yöntem ile karın boşluğunu açarak lezyonların incelenmesi yapılır. Günümüzde laparoskopiye alternatif olarak bilinen bir tanı yöntemi mevcut değildir [14][31].



Şekil-4: Laparoskopisi yöntemi ile ektopik endometriyal dokuların görüntülenmesi.



Şekil-5: Laparoskopisi yöntemi ile teşhis.

2.6. Etiyolojisi

I. Bölüm

Endometriozis hastalığının etiyolojisi kesin olarak belirlenememiştir. Hastalığın oluşma sebepleri bir sıra teorilere dayanarak açıklanmaktadır.

2.6.1. Endometriozis Teorileri

2.6.1.1. Retrograd Mensturasyon Teorisi

Retrograd Mensturasyon, endometriozis etiolojisini açıklayan en eski teoridir. Teori Simpson tarafından ortaya çıkarıldığından, Simpson teorisi olarak da bilinmektedir. Teoriye göre mensturasyon döneminde endometrial hücrelerin tubalardan geri (ters) akım sonucu periton boşluğuna veya batin boşluğundaki organlar üzerine implantasyonu sonucunda endometriozis ortaya çıkmaktadır. Fakat bu teori sadece %70-90 endometriozisli kadınlarda desteklenmektedir [32].

2.6.1.2. Çölemik Metaplazi Teorisi

Çölemik metaplazi teorisi, endometriozisin uterus dışı hücrelerin endometrial hücrelere abnormal olarak değişerek veya dönüşerek ortaya çıktığını varsaymaktadır. Bu teori, endometriozisin, bazı hücrelerin visseral ve abdominal peritonun metaplazisinden ortaya çıktığını öne sürmektedir [32][33].

2.6.1.3. İndüksiyon Teorisi

İndüksiyon teorisi, Çölemik metaplazi teorisine benzer olarak tanımlanmaktadır. Bazı hormonal veya biyolojik faktörlerin etkisi ile uterus dışı hücrelerin endometriuma dönüşmesi sonucu endometriozisi ortaya çıkardığını göstermektedir. Bu maddelerin ekzojen ve endometriumdan salgılanan faktörler olduğu düşünülmektedir [34].

2.6.1.4. Vasküler ve Lenfatik Yayılım Teorisi

Endometrial hücreler genellikle fallop tüpleri aracılığıyla yayılmaktadır. Vasküler ve lenfatik yayılım teorisi, endometrial dokunun uterus dışındaki varlığının uzak bölgelerde var olmasının vaskülatör ve lenf düğümler aracılığıyla geçtiğini

açıklamaktadır. Bu teori endometrial dokuların neden plevra ve perikard gibi periton boşluğu dışında var oluşumunu açıklamaktadır.

Bu teorilerin hiçbiri tam olarak endometriozisin oluşma nedenini açıklamamaktadır [35].

II. Bölüm

2.6.2 Genetik Faktörler

Endometriozisin uzun süredir ailesel kalıtımla geçtiği öne sürülmektedir. İlk defa 1980 yılında Simpson ve meslektaşları endometriozis genetiği üzerinde çalışma yapmıştır. Yüz yirmi üç endometriozisli kadın üzerinde yapılan bu çalışma, 9 hastanın (5.6%) 18 yaş üstü kız kardeşlerinin ve 10 hastanın (8.1%) annelerinin endometriozisten etkilendiğini ve endometriozisli kadınların birinci dereceden akrabalarında riskin 6-7 kat olduğunu öne sürmüştür [36].

Yapılan bazı araştırmalar kromozom artışlarının, kromozom kayıplarının, gen mutasyonlarının endometriozisin oluşmasında ve gelişmesinde rol oynadığını öne sürmüşler. Endometrioziste sıklıkla çalışılan genler; WNT4, GREB1, ETAA1, FN1, ID4, NFE2L3, miRNA_148a, HOXA10, CDKN2B-AS1, VEZT genleridir [37].

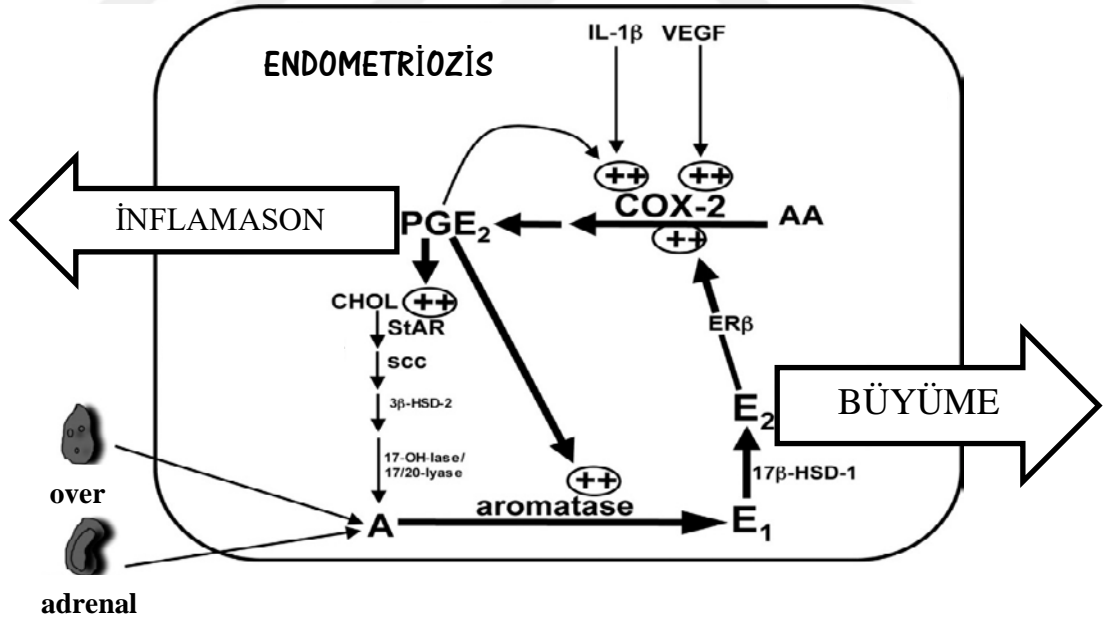
III. Bölüm

2.6.3. Hormonlar

Endometriozis üreme yaşındaki kadınlarda daha çok gözlenmektedir. Steroid hormonların endometriozisin etiolojisinde oldukça büyük rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca Endometriozis hormonal tedavi görmeyen kadınlarda menapoz sonrası gözlenmemektedir. Östrojen, endometrial proliferasyona etki etmektedir ve ektopik lezyonların östrojene cevap olarak arttığı varsayılmaktadır. Bu nedenle endometriozisin gelişimini arttırdığı düşünülmektedir [25]. Günümüzde östrojen hormonunun endometriozisin gelişmesine ve ilerlemesine etki ettiğine dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda endometriotik lezyonların gelişmesinde over veya adrenal kaynaklı östrojenin yanı sıra endometrial dokuların kendisinden yüksek miktarda salgılanan östrojenin rol oynadığı gösterilmiştir [39].

Östrojen üretiminde StAR ve aromataz basamakları önemlidir. StAR, kolesterolün sitozolden mitokondriye geçişini kolaylaştırır. Aromataz, steroid salgılanmasının son basamağını katalize eder. Normal endometrium dokularında aromataz bulunmaz. Fakat yapılan çalışmalarda endometriozisli kadınların hem ektopik hem de ötopik endometrium dokularında aromataz üretimi için gereken transkripsiyon faktörleri (örneğin steroidojenik faktör-1 (SF-1)) saptanmıştır. [40]

SF-1, steroidogenezden sorumlu genleri (özellikle aromataz ve stAR'ı) prostaglandin E2 (PGE2) ve siklik AMP (cAPM) bağımlı olarak harekete geçirir. Ayrıca östradiolün östrona dönüşmesinde rol alan 17-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz-2 (17-β-HSD-2) enzimi ektopik endometrial dokularda sentezlenmediği için östrojen inaktive olamamaktadır. COX-1 ve COX-2 araşidonik asitten prostoglandin sentezini başlatır. COX-1 tüm dokularda bulunmasına karşılık COX-2 bazı onkogenlerin aktivasyonuna yanıt olarak yapılır. COX-2, endometriozisli kadınların ektopik ve ötopik endometrial dokularında saptanmıştır. COX-2 inhibitörleri ile prostaglandinler ve dolaylı olarak aromataz inhibe olur. Hormonlar mekanizması şekil 6'da özetlenmiştir [41].



Şekil-6: Endometrioziste hormonal mekanizmalar.

2.7. Endometriozis Tedavisi

Endometriozis hastalığı hastalığın evresine göre ilaç ve cerrahi tedavi olmak üzere iki şekilde tedavi edilmektedir; İlaç tedavisi sadece ağrıların azaltılması için kullanılan bir nevi ağrı tedavisidir. Cerrahi tedavi ise ektopik endometrial dokuları cerrahi operasyon ile ortadan kaldırmaktadır. Bu nedenle ilaç tedavisi cerrahi operasyon öncesi veya sonrası da önerilebilmektedir [14].

2.7.1. İlaç Tedavisi

İlaç tedavisinde progestinler, danazol, oral kontraseptifler, GnRHa ve estrogen/progestin kombinasyonu, gestrinon, aromataz inhibitörleri ve GnRH antagonistleri kullanılmaktadır. Kullanılan ilaçlar hormonal içerikten oluştuğu için sadece adet siklusuna, ağrıların azalmasına etki etmektedir. İlaç tedavilerinde endometriozisin tamamen tedavi edilemediği kısa süre sonra tekrar ortaya çıktığı gözlemlenmektedir [42].

2.7.2. Konservatif Cerrahi Tedavi

Konservatif Cerrahi tedavi, laparotomi (açık ameliyat) veya laporoskopi ile yapılmaktadır. En çok kullanılan yöntem “altın yöntem” olarak adlandırılan laporoskopi operasyonudur. Cerrahi tedavinin esas önemi ağrı ve yapışkanlık yaratan ektopik endometrial dokuların alınması ile ağrının ortadan kaldırılması, hamilelik şansının artırılması, tekrar endometriozisin ortaya çıkmasını olabildiğince geciktirmektir. Cerrahi tedavi sonrası olguların %50’sinde tekrarlanan endometriozis ile karşılaşılmaktadır [43].

2.8. Endometriozis Genetiği

2.8.1. Endometriozis’te Gözlenen Kromozom Değişiklikleri

Endometriozis vakalarındaki sayısal ve yapısal kromozal değişiklikleri moleküler veya sitogenetik teknikler kullanılarak incelenmektedir. Telvi ve arkadaşları çalışmalarında tekrarlanan “Karşılaştırmalı Genomik Hibridizasyon (CGH)” yöntemini kullanarak kromozom artışlarının 1, 2, 3, 5, 6p, 7, 16, 17q, 20, 21q,

22 q numaralı kromozomlarda olduğunu ve kromozom kayıplarının ise 6q, 9, 11p, 12, 13q, 18 ve X cinsiyet kromozomunda gözleendiğini öne sürmüşler [44]. Shin ve arkadaşları tarafından ileri evre endometriozis vakalarında trizomi 11, monozomi 16, monozomi 17, trizomi 18 gibi anöploidiler saptanmıştır [45].

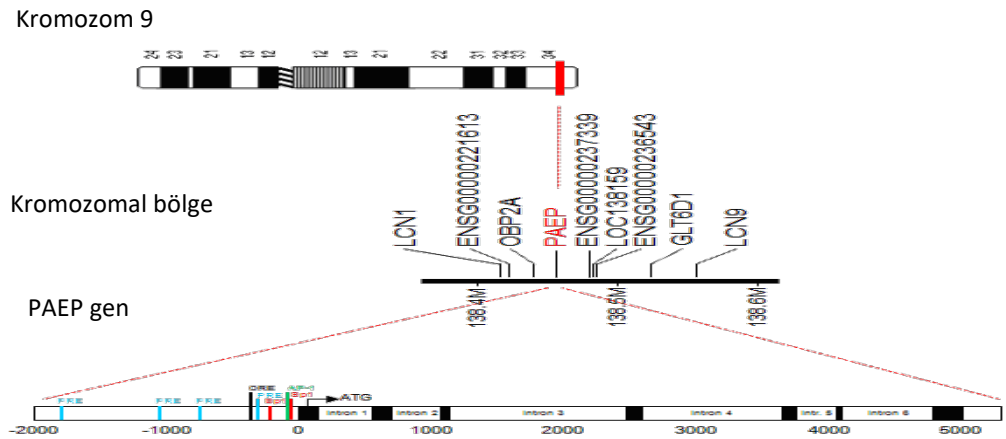
Bishoff ve Simpson tarafından yapılan çalışmalarda da endometriozis vakalarında kromozom kayıp ve artışlarının olduğunu ve özellikle 17 numaralı kromozomda gözleendiği belirtilmiştir [46].

2.9. PAEP (Progesterone Associated Endometrial Protein) - Glikodelin

PAEP geni, glikodelin genini sembole eder. Glikodelin 9q34 kromozom bölgesinde bulunan, 28kD ağırlığında, 180 aminoasit içeriyor. 7 ekson ve 6 introndan oluşan bir gendir (Şekil 7). Promotor bölgenin üst kısmında glikokortikoidler/progesteron için kabul görülen 4 yanıt elementi vardır. Bu yüzden glikodelin sentezi progesteron tarafından kontrol edilir [47] [48].

Glikodelin lipokalin super ailesinin bir glikoproteinidir. Glikodelin başlıca uterus boşluğunun endometrial dokusundan ve fallop tüpleri, yumurtalık, kemik iliği, meme, seminal vezikül, ekrin bezleri tarafından eksprese edilir [49]. Genel olarak glikodelin mRNA'sının tüm iyi veya kötü huylu tümörlerde aşırı eksprese olduğu gözlemlenmiştir [50] [51].

İn vivo çalışmalarda Glikodelin A'nın sarı cisim tarafından salgılanan progesteron ve relaxin hormonlarının ekspresyonunu indüklediğini göstermiştir [52].



Şekil-7: PAEP geninin kromozomal bölgesi ve gen yapısı.

2.9.1 Glikodelin'in Moleküler Fonksiyonu

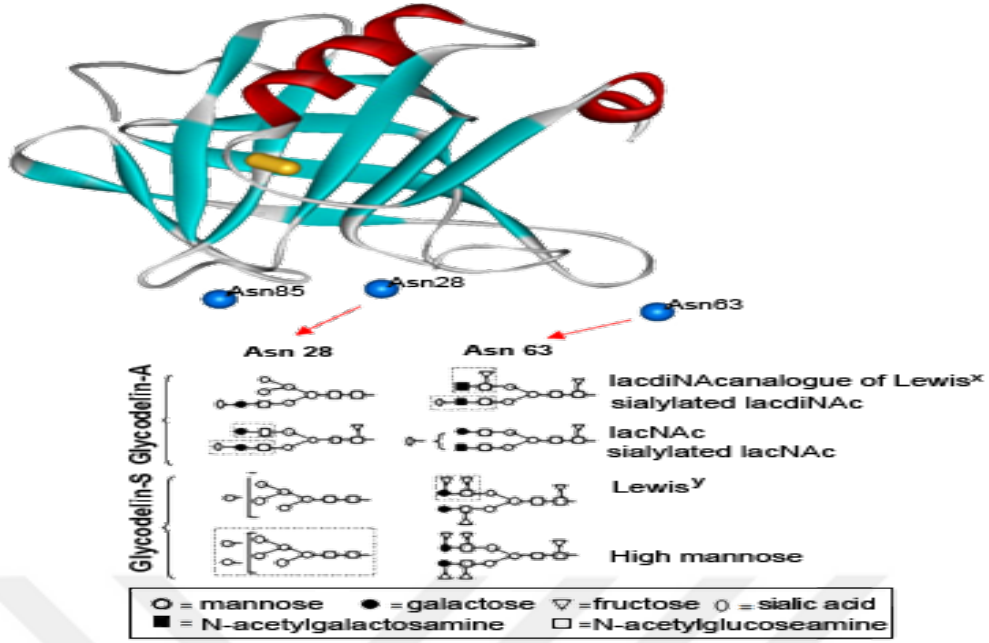
Glikodelinin işlevi kesin olarak henüz bilinmemektedir. İşlevinin glikozilasyon tipine bağlı olduğu düşünülmektedir. Öne sürülen bazı fonksiyonları kontrasepsiyon, immüno-supresyon, anjiogenezise katılma ve apoptoz'dur. Glandüler morfogenez induksiyonu, epitelyal farklılaşma, tümör supresyonu gibi glikozilasyondan bağımsız faaliyetleri de vardır. Glikodelinin sentezinin progesteron tarafından regüle olunduğu gözlemlenmiştir [53].

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda glikodelin proteininin hamile kadınların rahimlerinde T, B, NK (Natural Killer) hücrelerinin ve monositlerin aktivitesini inhibe ederek immunomodulator rol oynadığı gözlemlenmiştir [54].

2.9.2. Glikodelin İzofomları

Glikodelinin glikozilasyona bağlı olarak çeşitli izofomları mevcuttur. Literatürlerde glikodelinin 3 izofomu tanımlanmıştır; Glikodelin A, Glikodelin S (Şekil 8), Glikodelin F. Uterusta bulunan Glikodelin A sekresyonu, endometrial bezler tarafından uterin laminal boşluğa salgılanan başlıca progesteron düzenleyici bir glikoproteindir. Glikodelin F başlıca yumurtalıkta sentezlenir [55][56].

Glikodelin A başlıca üreme dokularında sentezlenmektedir. İlk olarak insan plasental protein fraksiyonunda bulunmasına rağmen, ana kaynağı menstruel siklusun sekresyon fazı süresince endometrial glandlardır. Ayrıca bağışıklık fonksiyonuna etki ettiği ve NK hücrelerin aktivitesini inhibe ettiği de bilinmektedir [57].



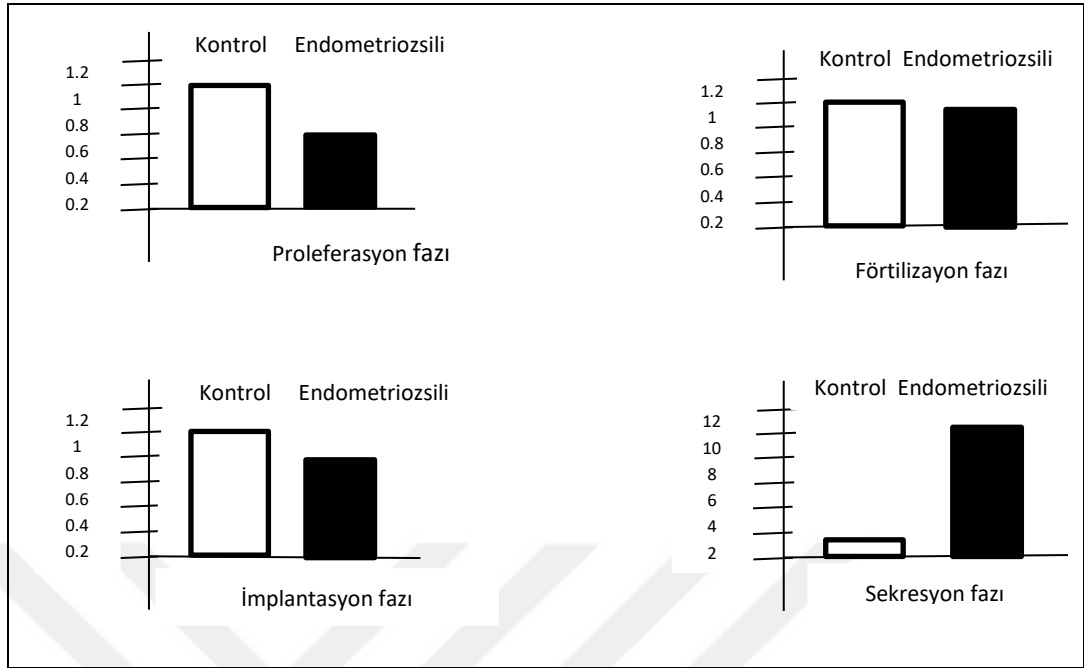
Şekil-8: PAEP proteinin 3 boyutlu protein yapısı, İsveç modeli.

S-S köprüsü silindir olarak tasvir edilmiş ve asparaginin yan zincir nitrojen atomları top şeklinde gösterilmiştir (asn85, asn28). Alt kısımda, glikodelin-A ve glikodelin-S'nin Asn 28 ve Asn 63'ünün N-glikosilasyon bölgelerinde mevcut olan esas kompleks tipi glikanların temsili örnekleri bulunmaktadır.

(<http://atlasgeneticsoncology.org/Genes/PAEPID46067ch9q34.html>)

2.9.3. Glikodelin ve Endometriozis

Glikodelin A ekspresyon seviyesi menstrasyon fazlarında değişiklikler göstermektedir. Mylones ve arkadaşları Glikodelin A ekspresyonunun menstruel fazın proliferasyon fazında (1-14. günlerde) en düşük , erken sekresyon fazında (15-22. günlerde) ise en yüksek olduğunu ve sekresyon fazının bitiminde (23-28. günlerde) giderek azaldığını öne sürmüşlerdir [58]. Riccardo Focarelli ve arkadaşlarının endometriozisli kadınlar ve kontrol grubu üzerinde yürüttüğü bir araştırmada endometriozisli kadınlar ile kontrol grubu arasında Glycodelin A ekspresyonu açısından menstruel fazlarda farklılıklar olduğu gözlemlenmiştir (Şekil 9) [59].



Şekil-9: Sağlıklı ve endometriozisli kadınlarda menstürel fazlarda Glikodelin A (GDA) ekspresyon farklılıkları [59].

2.10. Anjiyogenez

2.10.1. Anjiyogenez

Anjiyogenez önceden oluşmuş damarlardan aşamalı olarak yeni damarların oluşması sürecidir. Anjiyogenik faktörler içinde en önemlisi; Vasküler endometrial büyüme faktörü (VEGF) ailesi, anjiyopöietinler, Epidermal Büyüme Faktörü (EGF), Transforme edici büyüme faktörü alfa (TGF- α) ve Fibroblast Büyüme Faktörleri (FGF)'dir. En önemli anti anjiyogenik faktörler ise anjiostatin, endostatin, trombospondin'dir [60].

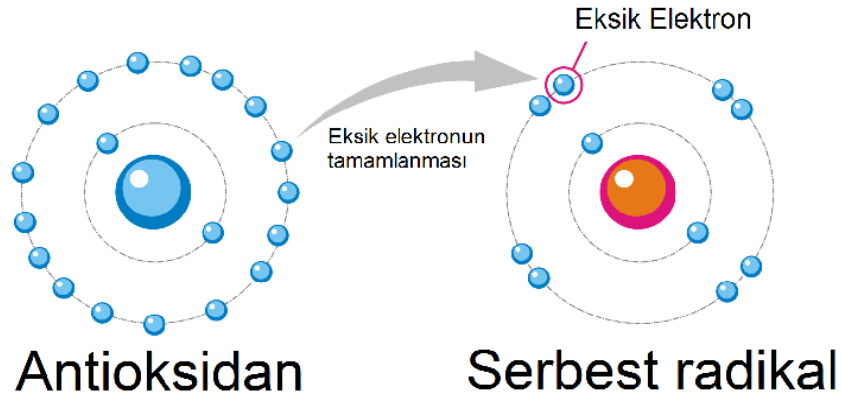
Anjiyogenez, embriyogenez, yara iyileşmesi ve gençlerde reproduktif fonksiyonların gelişmesinde temel öneme sahiptir. Ayrıca tümör gelişiminin patogeneğinde yer alır ve endometrial implante hücrelerin canlılığını sürdürebilmesi için damarlanması gerekmektedir [61]. Çalışmalar anjiyogenezis olmadan tümörlerin yavaş geliştiğini öne sürmektedir [3].

2.10.2. Oksidatif Stres

Serbest radikal oluşumu, çeşitli antioksidan moleküller (antioksidanlar-enzimler (SOD, Katalaz, GSH-Px) (şekil 10), proteinler (Albumin, serüloplazmin), selenyum, askorbik asit (C vitamini), tokoferoller (E vitamini), B karotenoid, flavonoidler, glutatyon ve tiyoller, koenzim Q, ubikinon ve türevler) savunma mekanizmaları ile kontrol altına alınarak, ortaya çıkacak etkileri engeller.

Bazı durumlarda antioksidanlar serbest radikallerin etkilerini tamamen önleyememektedir. Bu durumda oksidatif stress oluşmaktadır. Ortaya çıkan oksidatif stres DNA molekülüne zarar vererek birçok tümör baskılayıcı genin fonksiyon kaybına ve aynı zamanda kalp, akciğer, deri, böbrek, beyin, eklem, göz, bağışıklık sistemi yaşlanma, obezite gibi birçok rahatsızlıkların ortaya çıkmasına neden olmaktadır [40] [63].

Oksidatif stresin Glikodelin aracılığıyla anjiyogeneze katkı sağladığını öne süren mevcut çalışmalar vardır [64].



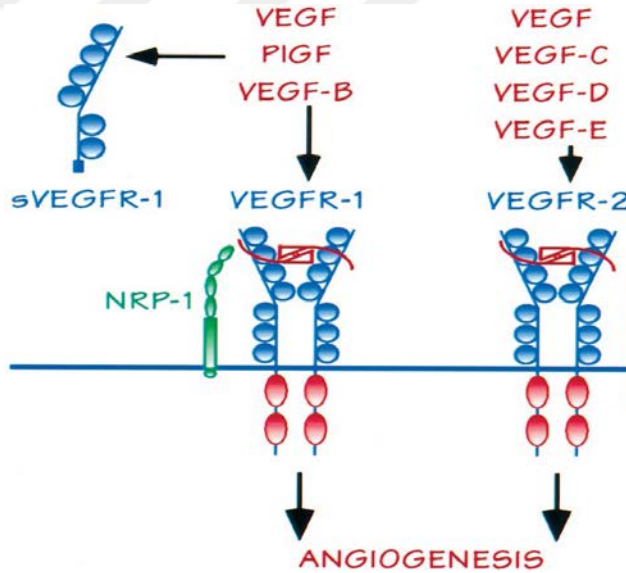
Şekil-10: Antioksidanın serbest radikal üzerindeki etkisi; eksik elektronları tamamlayarak serbest radikallerin onarılması.

2.10.3. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) ve Anjiogenez

Vasküler endotelyal büyüme faktörleri (VEGF) glikoprotein yapılı moleküllerdir. VEGF gen ailesi içinde 7 VEGF üyesi tanımlanmıştır. VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, Plasental büyüme faktörü, VEGF-E ve VEGF-F. VEGF-A hem vaskülojeniz hem de anjiyogenezde önemli rol oynar. VEGF 3 tirozin

kinaz ve 2 nörofilin reseptörüne (VEGFRT1/FLT-1, VEGFR2/FLK-1, VEGFR3 ve nörofilin-1, nörofilin-2 reseptörü) bağlanır (şekil 11) [65].

VEGF ekspresyonunun granülosit makrofaj, koloni uyarıcı faktör, interlökin-5 ve bir sıra sitokinler tarafından indüklendiği öne sürülmüştür. Post-natal damarlanma, yara iyileşmesi, kanser, romatoid artrit, retinada ve kalp-damar hastalıkları dahil olmak üzere birçok patofizyolojik durumda ve özellikle anjiogenezin gelişmesinde oldukça önemli rol oynamaktadır (şekil 12). VEGF, akciğer, meme, tiroid, yumurtalık gibi birçok tümör hücreleri tarafından salgılanır ve endothelyal hücrelerde en az 2 kinaz reseptörü (Flt-1 ve Flk-1) aracılığıyla yeni damar oluşumunu indükler [3]. VEGF, ilk olarak damar geçirgenliğini artıran bir faktör olarak belirlenmiştir. Dahası endotel hücrelerinin çok sayıdaki biyolojik fonksiyonunu, sitokin sentezi ve sitokin salınımı, trombolitik ve pıhtılaşma moleküllerin ekspresyonu ve düz kas hücre hiperplazisinin düzenlenmesine katılır [66]. Ayrıca VEGF, anjiogenezisi uyarıcı faktörler içinde hem anjiogenezik etki gösteren hem de damar geçirgenliğini arttıran tek faktördür [67].



Şekil-11: Vasküler endotelial büyüme faktörlerinin anjiyogenez ile ilişkisi [65].



Şekil-12: Anjiyogenez oluşumu.

(<https://www.lungevity.org/for-patients-caregivers/lung-cancer-101/treatment-options/angiogenesis-inhibitors>)

Oksidatif stres, Glikodelin ekspresyonu ve VEGF ekspresyonu birbirlerine sırasıyla etki ederek anjiyogenezin oluşmasını sağlamaktadır [64]. Oksidatif stres oluşması Glikodelin ekspresyonuna etki ederek Glikodelin ekspresyonunu artırır. Artan Glikodelin ektopik endometrial hücrelerde otokrin faktör rolünü oynayarak, VEGF ekspresyonunun artmasını sağlar [68][69].

2.10.5. Anjiyogenez ve Endometriozis

Anjiyogenez önceden oluşmuş damarlardan yeni damarların oluşması sürecidir. Endometrioziste anjiyogenez mekanizması normal endometriumda olduğu gibi cinsiyet steroidleriyle onların reseptörleri arasındaki iletişim aracılığıyla gerçekleşir [70].

Endometriozisli kadınların endometriumunda anjiyogenez esnasında endotelial hücreler proliferer olurlar, migrasyona uğrarlar ve Ekstra Sellüler Matrikse (ECM) yerleşerek matriksin tekrar şekillenmesini ve yeni lumen oluşumunu uyarırlar. Bunun yanında anjiyogenez endometriozisten kanser oluşmasına sebep olabilir [71].

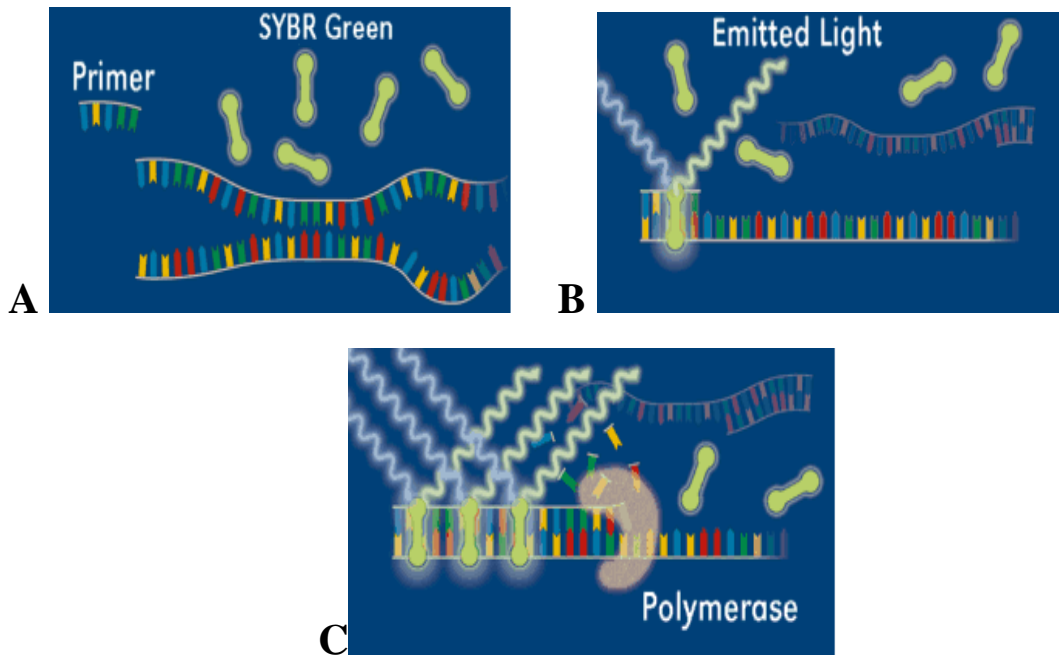
Anjiyogenez her menstrual siklusta bir temel faktördür. Yeni damarların oluşması veya yeni damarların şekillenmesi genellikle her menstrual siklus döneminde endometriumda ortaya çıkar. Çalışmalar tümör gelişiminde olduğu gibi

endometriozisin gelişiminde de anjiyogenezin temel faktör olduğunu ortaya çıkarmıştır [72]. Anjiyogenez endometrik lezyonların büyümesinde ve hayatta kalmasında rol oynamaktadır. Artan anjiyogenik aktivite endometriozisli kadınlardan alınan periton sıvısında görülmüş ve aktif olan lezyonlarda anjiyogenik faktörlerin artan ekspresyonu gösterilmiştir [60].

2.11. Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Real-Time PCR)

Gerçek zamanlı PCR (Real time-PCR) polimeraz zincir reaksiyonunun bir çeşididir. İlk kez 1992’de Higuchi ve arkadaşları tarafından tanıtılmasına rağmen halen en yeni yöntem olarak bilinmektedir. Gelişmekte olan teknoloji neredeyse %8 mRNA’nın belirlenmesi çalışmalarında kullanılmaktadır [73]. Diğer PCR yöntemlerine göre daha hassas olması, testin daha kısa süre içinde tamamlanması, kontaminasyon riskinin düşük olması gibi bir sıra avantajları bulunmaktadır. Gerçek zamanlı PCR’da en çok kullanılan SYBR Green, hidroliz probları (tagman probları), hibridizasyon yöntemleridir [74].

SYBR Green gibi özel boyaların çift zincirli DNA molekülüne bağlanarak ortaya çıkardığı floresan ışığa sayesinde DNA amplifikasyon miktarının saptanması gerçekleşir (şekil 13) [75].



Şekil-13: Gerçek zamanlı PCR’da SYBR Green tekniği,

A) Başlangıç aşaması; Ortamda SYBR Green, primerler, tek zincirli cDNA'lar bulunduğundan ışıma gözlemlenmiyor. B) Primerin tek zincirli hedef gene bağlanması; Primerin bağlanması ile SYBR Green oluşmuş çift zincirli cDNA molekülünde az miktarda floresan sinyali ortaya çıkar. C) Primerin uzaması; DNA amplifikasyonu miktarına bağlı olarak DNA molekülüne daha fazla SYBR Green bağlanarak floresan sinyali artar (<http://dyes.gene-quantification.info/>)

Housekeeping genlerin kullanımını gerçek zamanlı PCR'larda önemlidir. Gerçek zamanlı PCR yönteminde normalizasyon amacı ile bir referans gene ihtiyaç vardır. Hedef genin ekspresyon düzeyi, referans gen olarak kullanılan *housekeeping* genin ekspresyon düzeyine oranlanır [76].

Threshold cycle (Ct) gerçek zamanlı PCR yönteminde önemli değişkendir. Ct değeri örnekte ilk anlamlı artışın olduğu noktayı belirtir. Test'te mRNA ekspresyon düzeyinin saptanmasında kullanılan hedef mRNA geninin Ct değerleri ile referans (*housekeeping*) mRNA geninin Ct değerleri ile ΔCt formülü kullanılır. Elde edilen bu değerlerin standart eğrideki ΔCt değerine oranı ise $\Delta\Delta Ct$ formülü ile hesaplanır [77].

$$\Delta Ct = Ct (\text{hedef gen}) - Ct (\text{referans gen})$$

$$\Delta\Delta Ct = \Delta Ct (\text{örnek doku}) - \Delta Ct (\text{kontrol doku})$$

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Deneysel, kontrollü ve multidisipliner bir araştırma yapılmıştır.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik ABD' nda yapılmıştır. Dokuz Eylül Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı çalışmaya katılan disiplinlerdendir.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Çalışma bir hasta kontrol grubu çalışmasıdır. Çalışma grubu endometriozis tanısı konulan 26-45 yaş arası kadınlardan laparoskopisi veya laparotomi sırasında alınan ve histopatolojik olarak doğrulanan dokulardan oluşturulmuştur. Çalışmada 19 hasta ve 7 kontrol grubu kullanılmıştır. 19 hastanın hem ektopik hem de ötopik endometrium dokuları üzerinde çalışma yapılmıştır.

Çalışmaya dahil olma kriterleri şunlardır;

26-45 yaş arası yazılı onam alınmış hasta grubu olmalıdır ve postmenopoz döneminde olmamalıdır.

Çalışma dışı bırakılacak kriterler şunlardır;

Yazılı onam alınmamış vakalar, klinik ve laboratuvar bulgularıyla menapoz döneminde olmak, adet düzensizliği, son 3 ay içerisinde oral kontraseptif kullanımı, yardımcı üreme teknikleri uygulanımı, son 3 ay içerisinde rahimiçi araç kullanımı, son 6 ay içerisinde GnRH analog tedavisi veya hormonoterapi alımı, endometrit, endometrial hiperplazi, submüköz myom, endometrial polip saptanması gibi durumlar.

Çalışma grubuna dahil olan hastalar için ayrıntılı (yaş, gravida, parite, özgeçmiş, soygeçmiş, ilaç kullanımı, kontrasepsiyon yöntemi, menstruasyon düzeni, başvuru şikayeti, dismeroni, disparoni, kronik pelvik skorlaması, uygulanan yöntemler, operasyon bulguları, patoloji sonuçları) anamnezin alınacağı demografik veri formu oluşturuldu.

3.4. Çalışma Materyali

Çalışma materyali olarak endometrium dokusu kullanılmıştır. Hasta ve kontrol dokuları Dokuz Eylül Üniversitesi Kadın hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı'ndan alınmıştır. Dokular içerisinde RNA later (RNA stabilization reagent- alınan dokuların içerisinde bulunan RNA'ların yıkılmasını engeller) bulunan tüpler içine alınmıştır. Daha sonra dokular, canlılığının korunması için -80°C' de Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı Laboratuvarında saklanmıştır.

Çalışmada hasta gruplarının ve kontrol gruplarının disparoni, dismenore, kronik pelvik ağrıları gibi semptomları Vizuel Ağrı Skorlama (VAS) sistemine göre değerlendirildi. VAS sisteminde skor aralığı 1-10 arasında olup, hiç ağrı olmaması 0, şiddetli ağrı olması 10 seviyeleri arasında değerlendirildi.

3.5. Araştırmanın Değişkenleri

Araştırmamızda hastaların klinik ve laboratuvar sonuçları bağımsız değişken, hastalarda endometriom varlığı bağımlı değişkendir.

3.6. Veri Toplama Araçları

Hasta grubunu oluşturan kişiler bilgilendirilerek onayları alınmıştır (EK 1).

Kontrol grubunu oluşturan kişiler bilgilendirilerek onayları alınmıştır (EK 2).

3.6.1. Ekspresyonun Belirlenmesinde Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar;

Tablo 2: Araştırmada Kullanılan Cihazlar.

Kullanılan Cihazlar	Markası
Mikrosantrifüj	Eppendorf
Vorteks	Labnet
Otomatik Mikropipet Seti	Eppendorf
Hassas Terazi	Applichem, A2114
Real Time-PCR Cihazı	Lightcycler 2.0
Mikrodalga Fırın	Samsung
Elektroforez Sistemi	Thermo Scientific
Buzdolabı (+4 °C)	Beko
Buzdolabı (-80 °C)	Beko
Derin Dondurucu (-20 °C)	Beko
Jel Görüntüleme Sistemi	Vilber Lourm
NanoDrop	Thermo scientific

Tablo 3: Araştırmada Kullanılan Kimyasallar

Kullanılan Kimyasallar	Markası
RNA izolasyon kiti	Ambion
cDNA sentez kiti	Takara
Beta – Merkaptoetanol	Merck
LightCycler® FastStart DNA Master SYBR Green I	Roche
Primer Dizisi (PAEP)	Alpha DNA
RNA stabilizasyon solüsyonu(RNAlater)	Ambion
Agaroz	Prona
TBE 10X	Gibco
6X jel tamponu	Fermentas
Etidyum Bromür (EtBr)	Sigma
50 bp DNA Moleküler Ağırlık Belirteci	Fermentas

3.6.2. Dokudan RNA İzolasyonu

Dokudan RNA izolasyonunu gerçekleştirmek için sıvı nitrojen kullanılarak dokunun ilk önce homojenizasyonu sağlanmıştır. Homojenize olunmuş dokudan “PureLink RNA Mini Kit” (Ambion) kullanılarak, kitin protokolünde belirtildiği şekilde RNA izolasyonu gerçekleştirilmiştir.

Kit içindeki solüsyonlar:

- Lysis Buffer
- Wash buffer I ve Wash buffer II
- RNaz free – water

Temin edilmesi gereken ek ajanlar:

- Beta – merkaptolanol
- %70 etanol

3.6.2.3. Ambion-Purelink RNA Mini Kit İle RNA İzolasyon Protokolü

1. Homojenize edilmiş dokunun üzerine 700 µl lizis solüsyonu ekleyip vortekslendi.
2. Üzerine 3 µl beta – merkaptolanol eklendi ve vortekslendi.
3. Üzerine 700 µl %70’lik etanol eklendi.
4. Etanol eklendikten sonra 15sn vortekslendi.
5. Örneğin kendisinden (içerisinde her türlü çökelti bulunan) 700 µl Spin cartridge kolonuna (toplama tüplü) eklendi.
6. Oda sıcaklığında 15 sn 12.000 x g’de santrifüj edildi. Altta kalan sıvı toplama tüpü ile atıldı ve kolon yeni toplama tüpüne yerleştirildi.
7. Tüm örneği geçirene kadar 4. ve 5. aşama tekrar edildi.
8. Kolon üzerine 700 µl Yıkama solüsyonu I eklenip oda sıcaklığında 15 sn 12,000 x g’de santrifüj edildi. Altta kalan sıvı toplama tüpü ile atıldı ve kolon yeni toplama tüpüne yerleştirildi.
9. Kolon üzerine 500 µl yıkama solüsyonu II eklendi.
10. Oda sıcaklığında 15 sn 12,000 x g’de santrifüj edildi. Altta kalan sıvı toplama tüpü ile atıldı ve kolon yeni toplama tüpüne yerleştirildi.

11. Aşama 8 ve 9 tekrarlandı.
12. Tüp 12,000 x g'de 1-2 dk. santrij edildi. Kolonun alt toplama tüpü atılarak yeni ependorf tüp içine alındı.
13. Kolonun merkezine 30 µl veya 50 µl RNaz içermeyen su eklendi.
14. Oda sıcaklığında 1 dk. bekletildi.
15. 12.000 x g'de 2 dk. santrifüj edilerek, RNA kolondan ependorf tüp içerisine aktarılmış oldu.

3.6.2.4. Kalite Kontrol ve Miktar Ölçümleri:

1. Total RNA izolasyonlarının kalite kontrolleri ve miktar ölçümleri Nanodrop kullanılarak yapıldı.
2. RNA konsantrasyonu ölçüldükten sonra "PrimeScript 1st strand cDNA synthesis kit" i kullanılarak standart olarak 4ug/ul RNA cDNA 'ya çevrildi.

3.6.3. mRNA'dan Spesifik cDNA Sentezi

Alınan örneklerden elde edilen total RNA molekülleri Poli A kuyruğu ekleme reaksiyonu kullanılarak cDNA'ya çevrildi. cDNA sentezi, "PrimeScript 1st strand cDNA synthesis kiti"nin içinde bulunan solüsyonlara ve protokolüne göre hazırlandı.

1. PrimeScript RTase (200 U/µl) 50 µl
2. 5X PrimeScript Buffer 200 µl
3. RNase Inhibitor (40 U/µl) 25 µl
4. dNTP Mixture (10 mM each) 50 µl
5. Random 6 mers (50 µM) 100 µl
6. RNase free H2O

3.6.3.1. Primescript 1st Strand Cdna Synthesis Kit Protokolü

1. Mikrotüp içinde karıştırılacak olanlar;

Tampon	Miktar
Random 6 mers (50 µM)	1 µl
dNTP Karışımı (10 mM)	1 µl
Template RNA	8 µl
Toplam	10 µl

2. 65 °C' de 5 dk. inkübe edildikten sonra 2 dk buz üzerinde bekletilir
3. 20 µl'lik mikrotüp içerisinde karışım hazırlanır.

Tampon	Miktar
Hazırlanan Örnek RNA karışımı	10 µl
5X PrimeScript Solüsyonu	4 µl
RNase Inhibitor (40 U/µl)	0.5 µl (20 units)
PrimeScript RTase (200 U/µl)	1.0 µl (200 units)
RNase içermeyen dH2O	4.5 µl
Toplam	20 µl

4. Karışım vortekslenerek, kısa bir santrifüj yapılır.
5. Aşağıdaki koşulları kullanarak reaksiyon karışımı inkübe edilir.
 - a. 30 °C 10 dk
 - b. 42 °C 60 dk
6. Enzim inaktivasyonu 95 °C'de 5dk boyunca inkübe edilerek gerçekleştirilir, daha sonra buz üzerinde soğutulur.

3.6.4. Real-Time PCR

3.6.4.1. Real Time-PCR Reaksiyonunda Kullanılan Komponentler

3.6.4.1.1 Örnek Materyal

Örnek materyal olarak dokudan izolasyonu gerçekleştirilmiş RNA molekülünden elde edilmiş cDNA kullanılmıştır.

3.6.4.1.2. Primerler

Araştırmada hedef gen olarak Glikodelin A geni ve hedef geninin ifade profilinin normalizasyonunda farklı dokularda bile ifadesinin değişmediği bilinen Hipoksantin Guanin Fosforibozil Transferaz (HPRT) housekeeping gen olarak kullanıldı.

Sentezlenen oligonükleotidler (Forward 5' - CTGGTGGAGGACGATGAG - 3' , Reverse 5' - CTCTGGAGGTGTGGAAGG - 3'') [53] HPLC yöntemi ile saflaştırıldıktan sonra liyofilize bir şekilde gönderilmiştir. Liyofilize gelen primerler firmanın gönderdiği konsantrasyon bilgisi doğrultusunda son konsantrasyonu 100 pmol/µl olacak şekilde; DNase ve RNase içermeyen steril distile su eklenerek çözüldü. Sulandırılan primer stokları Real Time-PCR'da kullanılmak üzere distile su ile 10 pmol/µl olacak şekilde 1: 10 oranında dilüe edildi. Primerlerin son konsantrasyonu 0.2-1 µM arasındadır (tablo 4).

Tablo 4: Hedef gen Glikodelin ve referans gen HPRT primer dizileri;

Primer	Uzunluk	Forward ve Reverse primerler
Glikodelin	195 bp	Forward 5'-CTGGTGGAGGACGATGAG-3' Reverse 5'-CTCTGGAGGTGTGGAAGG-3'
HPRT	192 bp	Forward 5'-CCCATCTCCTTCATGACATCT-3' Reverse 5'-ATTATGCCGAGGATTTGGAA-3'

Gerçek zamanlı PCR çalışmalarında referans HPRT mRNA geni ile hedef GD mRNA aynı plaka üzerinde çalışıldı.

Gerçek-Zamanlı PCR’da Ct değerlerinin elde edilmesi için Sybrgreen deteksiyon metodu kullanıldı. Ct gerçek zamanlı PCR yönteminde önemli değişkendir. Ct değeri örnekte ilk anlamlı artışın olduğu noktayı belirtir. Test’te mRNA ekspresyon düzeyinin saptanmasında kullanılan hedef Glikodelin mRNA geninin Ct değerleri ile referans HPRT mRNA geninin Ct değerleri ile ΔCt formülü kullanıldı. Elde edilen bu değerlerin standart eğrideki ΔCt değerine oranı ise $\Delta\Delta Ct$ formülü ile hesaplandı.

3.6.4.2. RealTime-PCR Karışımı

Bütün işlemler soğutucu blok üzerinde yapıldı.

Kullanılan malzemelerin miktarları ve termal profilleri tablo 5 ve 6’da belirtildi.

Tablo 5: Real Time-PCR İşleminde Kullanılan Malzemeler ve Miktarları

Bileşen	Hacim	Konsantrasyon
H ₂ O	10 µl	
PCR Primer Karışımı	2 µl	Her birinden 0.2-1.0 µM
Kalıp cDNA	4 µl	20-100ng/ µl
LightCycler® FastStart DNA Master Sybr Green	4 µl	
Toplam Hacim	20 µl	

Tablo 6: Real Time-PCR Protokolünün Termal Profili

Basamaklar	Sıcaklık- Zaman
Başlangıç Denatürasyon	95 °C- 05:00
Amplifikasyon	95 °C- 00:13
Bağlanma	54 °C- 00:30
Erime eğrisi	40 °C- 00:03
Bekleme	40 °C

3.7. Araştırma Planı

Tablo 7: Araştırma Planı.

Yapılacak İşler	Tarih																									
	Ocak 2016	Şubat 2016	Mart 2016	Nisan 2016	Mayıs 2016	Haziran 2016	Temmuz 2016	Ağustos 2016	Eylül 2016	Ekim 2016	Kasım 2016	Aralık 2016	Ocak 2017	Şubat 2017	Mart 2017	Nisan 2017	Mayıs 2017	Haziran 2017	Temmuz 2017	Ağustos 2017	Eylül 2017	Ekim 2017	Kasım 2017	Aralık 2017		
Literatür taraması																										
Etik Kurul Onayı																										
Olgulardan dokularının alınması																										
Kontrol grubu dokularının alınması																										
Olgu ve kontrol grubu dokularının parçalanması																										
Parçalanmış dokulardan RNA izolasyonu																										
İzole edilmiş RNA'lardan cDNA sentezi																										
RealTime-PCR optimizasyonu																										
Sentez edilmiş cDNA'lar ile RealTime-PCR çalışmaları																										
Analiz																										
İstatistik																										
Tez yazım ve sunum																										

3.8. Verilerin Değerlendirilmesi

Veriler Gerçek Zamanlı PCR analizi sonunda Ct verilerine göre ΔCt ve $\Delta\Delta Ct$ formülü ile hesaplandı ve kat sayıları değerlendirildi.

3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları

Çalışmada sadece Glikodelin mRNA ekspresyonuna bakılmıştır. Elde oluşturulan onam formlara göre hastalar ile kontrol grupları arasında yaş, gravida, vücut kitle indeksi, disparoni, dismenore, KPA gibi demografik özellikler karşılaştırıldı.

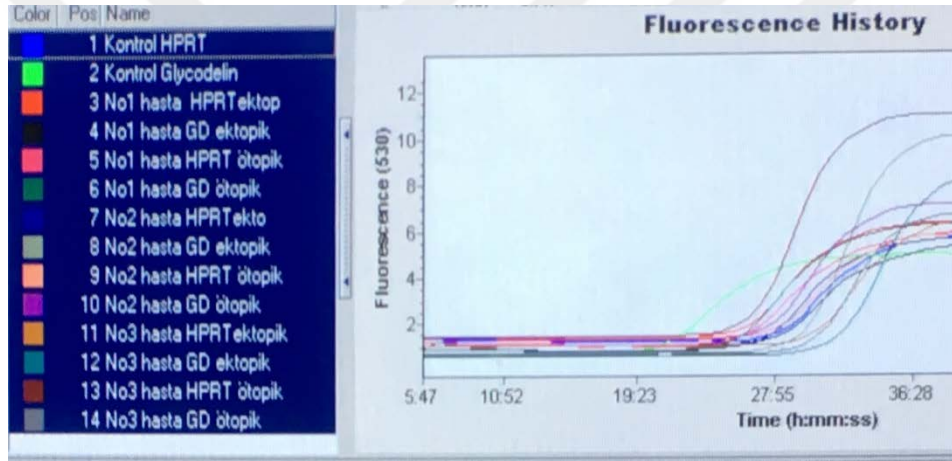
3.10. Etik Kurul Onayı

11.02.2016 tarih ve 2518-GOA protokol numaralı 2016/04-22 karar numarası ile Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik kurulu tarafından onay alınmıştır (EK 4).

4. BULGULAR

Bu çalışmaya 19 endometriozisli hasta ve 7 kontrol grubu olmak üzere toplam 26 hasta dahil olmuştur. Hasta grubunu 26-45 yaş arası üreme döneminde olan kadınlar, kontrol grubu yaş aralığı ise 24-50 yaş arası üreme döneminde olan kadınlar oluşmuştur.

Çalışmamızda endometriozisli kadınların hem ektopik hem de ötopik dokularında Real-Time PCR yöntemi kullanılarak Glikodelin mRNA ekspresyonu seviyelerine bakıldı (şekil 14).



Şekil-14: Real time PCR görüntüsü.

Ekspresyon seviyeleri Ct değeri formülü kullanılarak hesaplandı (Tablo 8, 9)

$$\Delta Ct = Ct (\text{hedef gen}) - Ct (\text{referans gen})$$

$$\Delta \Delta Ct = \Delta Ct (\text{örnek doku}) - \Delta Ct (\text{kontrol doku})$$

Tablo 8: Real Time PCR yöntemi sonucu elde edilen kontrol Ct değerleri.

Kontrol Ct değerleri		
	Hedef gen GD/Ct	Referans gen HPRT/Ct
Kontrol 1	17.68	25.99
Kontrol 2	22.74	21.71
Kontrol 3	23.17	22.37
Kontrol 4	25.86	28.70
Kontrol 5	32.60	21.36
Kontrol 6	30.01	24.18
Kontrol 7	24.63	27.99

Tablo 9 : Real time PCR yöntemi sonucu elde edilen hasta Ct değerleri.

Hasta Ct değerleri				
Hasta	Ektopik hedef gen GD / Ct	Ektopik referans gen HPRT / Ct	Ötopik hedef gen GD / Ct	Ötopik referans gen HPRT / Ct
Hasta1	25.95	23.60	23.01	23.54
Hasta 2	27.91	24.85	25.31	25.96
Hasta 3	30.34	28.50	28.50	24.18
Hasta 4	35.64	32.97	24.28	23.66
Hasta 5	35.87	28.94	24.74	25.82
Hasta 6	27.17	29.45	21.60	22.77
Hasta 7	29.58	26.95	26.14	24.53
Hasta 8	33.31	35.10	32.59	33.15
Hasta 9	32.84	32.84	33.99	30.54
Hasta 10	40.00	29.48	25.52	36.47
Hasta 11	33.76	31.18	29.33	28.33
Hasta 12	37.42	33.52	29.03.	32.51
Hasta 13	28.06.	23.92	20.73	22.19
Hasta 14	33.42	30.27	34.59	23.19
Hasta 15	32.76	29.15	24.50	22.71
Hasta 16	37.76	29.81	28.45	33.77
Hasta 17	32.91	28.06.	33.23	30.34
Hasta 18	29.59	27.84	26.52	24.86
Hasta 19	29.42	25.83	18.64	20.73

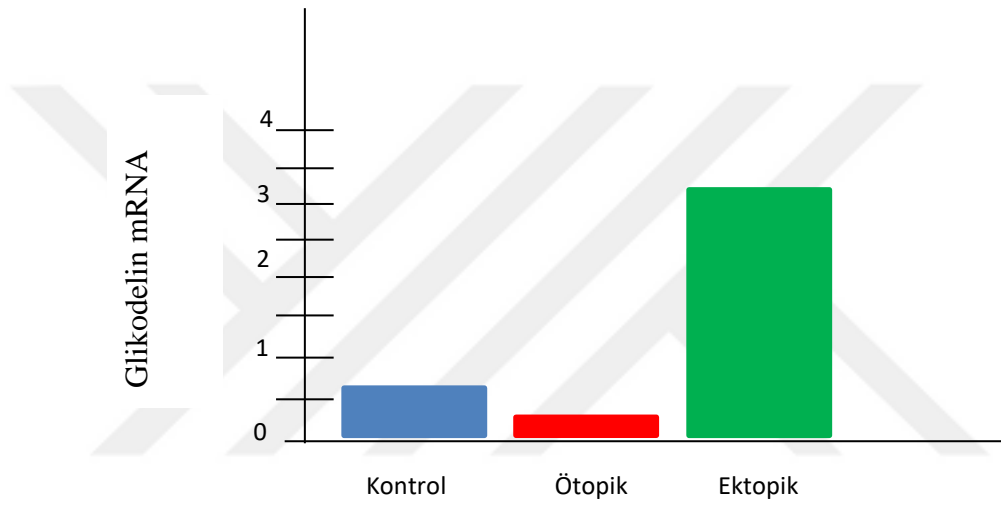
Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri karşılaştırılarak değerlendirildi (Tablo 10).

Tablo 10: Demografik veriler.

Hasta	Yaş	Boy / Kilo	Doğum sayısı	Dismenore	Disparoni	KPA	Ağrı skoru
Hasta 1	43	1.63 cm / 55 kg	G1-P1-C1	yok	var	var	7
Hasta 2	34	1.62 cm / 55 kg	G1-P1-C1	var	var	yok	0
Hasta 3	44	1.56 cm / 66 kg	G3-P3	yok	yok	var	5
Hasta 4	47	1.63 cm / 70 kg	G2-P0	var	yok	var	10
Hasta 5	40	1.61 cm / 57 kg	G1-P1-C1	var	var	var	8
Hasta 6	42	1.59 cm / 60 kg	G1-P1	var	yok	var	7
Hasta 7	36	1.61 cm / 55 kg	G2-P0	var	yok	var	9
Hasta 8	28	1.62 cm / 54 kg	G3-P1	var	yok	var	7
Hasta 9	41	1.70 cm / 67 kg	G3-P2-C1	yok	yok	yok	0
Hasta 10	31	1.55 cm / 50 kg	G0-P0	var	yok	var	8
Hasta 11	44	1.61 cm / 55 kg	G2-P1-C1	var	var	var	6
Hasta 12	39	1.57 cm / 54 kg	G1-P1	yok	var	var	9
Hasta 13	46	1.54 cm / 65 kg	G1-P1	var	yok	var	7
Hasta 14	44	1.63 cm / 72 kg	G2-P2	yok	var	var	6
Hasta 15	38	1.65 cm / 40 kg	G1-P1	var	var	var	4
Hasta 16	33	1.63 cm / 60 kg	G0-P0	var	var	var	6
Hasta 17	43	1.55 sm / 48 kg	G1-P1	yok	yok	yok	0
Hasta 18	42	1.57 cm / 77 kg	G0-P0	var	yok	yok	7
Hasta 19	27	1.58 cm / 61 kg	G0-P0	yok	var	yok	0
Kontrol							
Kontrol 1	45	1.61 cm / 66 kg	G2-P0	yok	yok	yok	0
Kontrol 2	50	1.57 cm / 70 kg	G3-P1	yok	var	yok	0
Kontrol 3	37	1.63 cm / 55 kg	G2-P0	var	var	yok	2
Kontrol 4	42	1.58 cm / 60 kg	G1-P1	yok	yok	yok	0
Kontrol 5	26	1.62 cm / 55 kg	G2-P0	yok	var	yok	0
Kontrol 6	33	1.55 cm / 65 kg	G1-P1	yok	yok	yok	0
Kontrol 7	36	1.59 cm / 62 kg	G2-P0	yok	yok	yok	2

Elde edilen ektopik ve ötopik endometrium dokularında Glikodelin mRNA $\Delta\Delta Ct$ değerleri kontrol endometrium dokularının Glikodelin mRNA ΔCt değerleri ile kıyaslandı.

Bu çalışmamızda glikodelin mRNA ekspresyon seviyeleri endometriozis olmayan kadınların normal endometrium dokularında 0.624 (n=7), endometriozli kadınlarının ötopik endometrium dokularında 0.344 (n=19), endometriozisli kadınların ektopik endometrium dokularında ise 3.096 (n=19) olarak saptandı (şekil 15).



Şekil- 15: Kontrol, ötopik ve ektopik dokularda glikodelin mRNA seviyeleri.

5. TARTISMA

Endometriozis, dünya genelinde 15 ila 49 yaş aralığındaki her 10 kadından birinde görülen yaygın bir hastalıktır. Dünya üzerinde yaklaşık 70 milyon [78], Türkiye’de ise 1 milyondan fazla kadın endometriozis hastalığından şikayetçidir [79]. Endometriozisin ilk tanımlanmasından uzun yıllar geçmesine rağmen etiyojisi ve fizyopatolojisi hakkında bilgiler oldukça kısıtlı ve tartışmalıdır [35]. Endometriozisin oluşma sebebi, retrograd menstural akım sonucu implantasyon, indüksiyon ve vasküler ve lenfatik yayılma teorisi dahil çok sayıda teori ile açıklanmaya çalışılmıştır [26]. Teoriler içinde en çok kabul edilen Sampsonun öne sürdüğü “Retrograd mensturasyon teorisi” olsa da, her bir teorinin patogeneizde rol oynadığı ve tek bir teori ile açıklanamayacağı kanıtlanmıştır [80].

Araştırmalara göre endometriozisli kadınların endometrium dokuları ile endometriozis olmayan kadınların endometrium dokuları karşılaştırıldığında yapısal, hücre çoğalması, apoptoz mekanizması, immün sistem elemanları, hücre adezyon molekülleri, proteazlar ve inhibitörleri, gen ekspresyonları, protein sentezi, anjiogenez, steroid ve sitokin sentezi gibi birçok farklılıklar saptanmıştır [81]. Ayrıca endometrial lezyonlardaki sinir liflerinin oluşması ve gelişimlerinin endometrium lezyonlarındaki biyolojik farklılıklardan kaynaklanabileceği öne sürülmüştür [82].

Endometriozis gelişiminde anjiyogenezin önemli role sahip olduğu kanıtlanmış ve son zamanlarda anjiyogenik hastalıklar arasında yer almaktadır [71]. Yapılan çalışmalar oksidatif stresin artması Glikodelin ekspresyonuna etki ederek Glikodelin ekspresyonunu arttırdığını, artan Glikodelin’in ektopik endometrial hücrelerde otokrin faktör rolü oynayarak, VEGF ekspresyonun artmasını sağladığını ve bu sürecin sonunda anjiyogenezin oluşmasını tetiklediği öne sürmüştür [64]. Anjiyogenik faktörler içinde en önemli faktörün VEGF ailesi olduğu düşünülmektedir [83] [84].

Glikodelin sekretuar endometriyumun glandüler epitel hücrelerinde [85], fallop tüplerinde [86], yumurtalık tümörlerinde ve sağlıklı yumurtalıkta [87], kemik

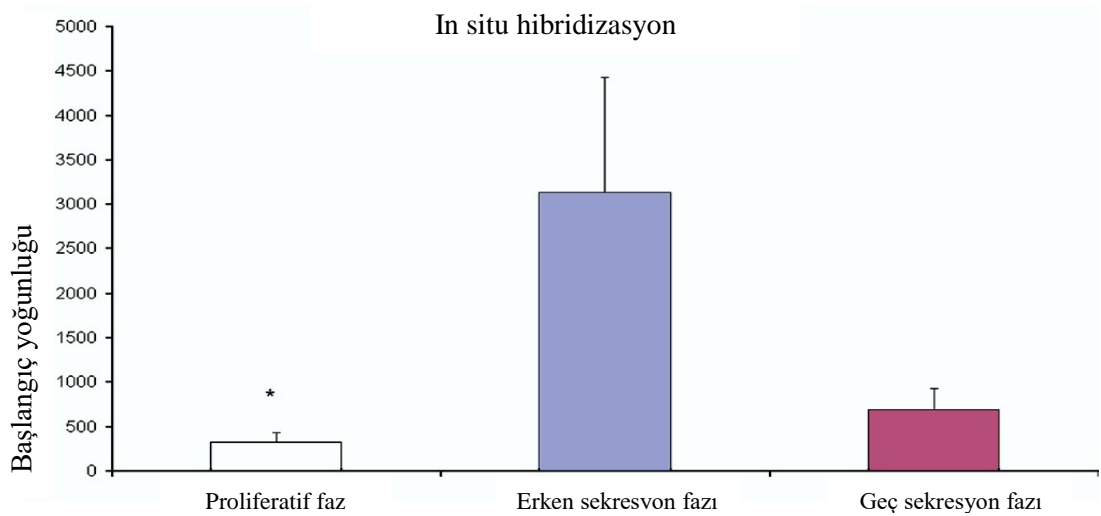
iliğinde, meme tümöründe, sağlıklı göğüs dokusunda [88], ve göbek kordonunun epitelial dokusunda [89] salgılandığı bilinse de, ana kaynağının menstrel siklusun sekresyon fazı süresince endometrial glandlar olduğu saptanmıştır [90]. Glikodelinin fonksiyonu henüz kesin olarak bilinmemekle beraber işlevinin glikozilasyona bağlı olduğu düşünülmektedir [91]. Fakat glandüler morfogenez indüksiyonu, epitelyal farklılaşma, tümör supresyonu gibi glikozilasyondan bağımsız faaliyetleri de saptanmıştır [53].

Yapılan araştırmalarda Glikodelin mRNA'nın kontrol grubu ile karşılaştırılan tüm iyi huylu ve kötü huylu tümörlerden daha fazla eksprese olduğu gözlemlenmiştir [56].

Yapılan çalışmalarda Glikodelin A'nın endometriozisin potansiyel biyomarker olması önerilmiştir. Ayrıca bazı çalışmalarda endometriozisli kadınların serum ve perinatal sıvısında GDA'nın yüksek olduğu rapor edilmiştir [57][92].

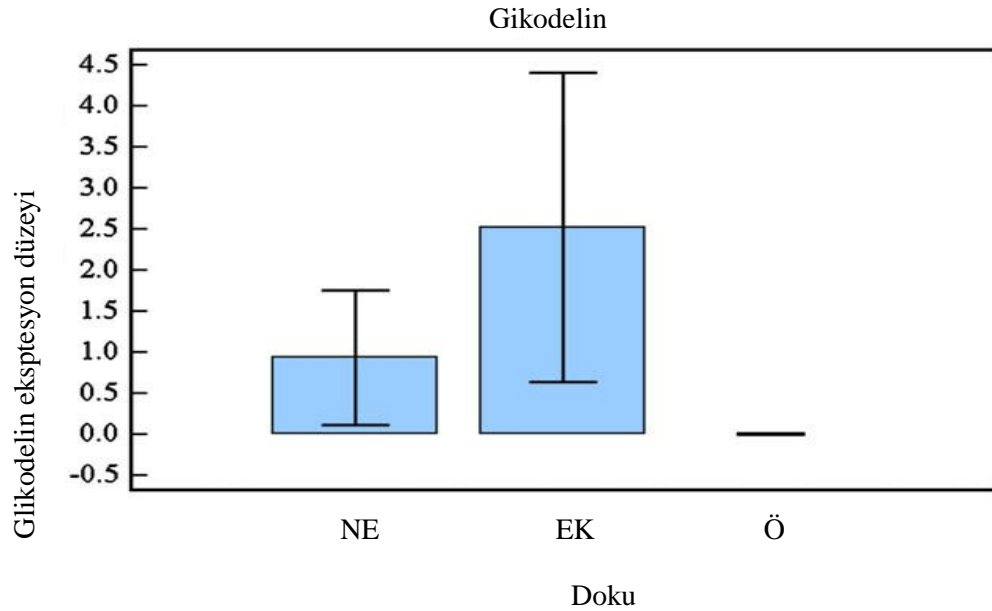
Vodolazkaia ve arkadaşlarının yaptığı geniş popülasyon çalışmalarında (n=353) 28 plazma biomarker içerisinde Glikodelin dahil 4 biomarkerin (anneksin V, VEGF, CA-125) yüksek sensitivite (%81-90) ve spesitivite (%63-81) ile endometriozisin belirlenmesinde rol oynadığını öne sürmüştür [93].

GDA ekspresyon seviyesinin menstruasyon fazlarda değişiklikler gösterdiği bilinmektedir. Mylones ve arkadaşları menstruasyonun erken sekresyon, proliferatif ve geç sekresyon fazlarındaki Glikodelin A mRNA ekspresyonunu karşılatırdıklarında, erken sekresyon fazında önemli derecede arttığı gözlemlenmiştir (Şekil 16) [58].



Şekil-16: İnsan endometriumunda Glikodelin ekspresyonu.

Juliana Meola ve arkadaşlarının çalışmalarında endometriozisli kadınların ektopik ve ötopik endometrium dokularında yaptıkları çalışmaya göre, Glikodelin mRNA ekspresyon seviyeleri endometriozisli kadınların ektopik endometrium dokularında 2.525 (n=17), ötopik endometrium dokularında 0.007 (n=17), kontrol gruplarının endometrium dokularında ise 0.936 (n=10) olarak saptanmıştır (Şekil 17). Çalışmada ektopik ve ötopik endometrial dokular karşılaştırılmış ve ektopik endometrial dokuda Glikodelin mRNA ekspresyonunun daha fazla olduğu bulunmuştur. Kontrol grupları ile karşılaştırıldığında ötopik Glikodelin mRNA'nın daha düşük seviyede olduğu, ektopik Glikodelin mRNA'nın daha yüksek olduğu belirtilmiştir [48].



NE: normal endometrium dokusu

EK: ektopik endometrium dokusu

Ö: ötopik endometrium dokusu

Şekil-17: Glikodelin ve endometrizis.

Bizim çalışma sonucumuz Meola ve arkadaşlarının çalışma sonuçları ile hemen hemen örtüşmektedir. Çalışmamızda Glikodelin mRNA ekspresyon seviyeleri endometriozis olmayan kadınların normal endometrium dokularında 0.624 (n=7),

endometriozli kadınlarının ötopik endometrium dokularında 0.344 (n=19), endometriozisli kadınların ektopik endometrium dokularında ise 3.096 (n=19) olarak saptandı.

Değerlere göre endometriozisli kadınların ektopik endometrial dokularının Glikodelin mRNA ekspresyonunu, endometriozisli kadınların endometrial ötopik endometrium dokuları ve kontrol grubu kadınların endometrial dokularının Glikodelin mRNA ekspresyonu ile karşılaştırdığımızda, ektopik Glikodelin mRNA ekspresyon seviyesinin arttığı saptandı.

Bunu endometriozisin gelişmesinde önemli role sahip anjiyogeneze, Glikodelinin otokrin faktöre sahip olması ile açıklayabiliriz.

Yapılan çalışmalar oksidatif stresin glikodelin aracılığıyla endometrial epitel hücrelerinde VEGF'i arttırdığını öne sürmüştür. VEGF endometriozisin gelişmesinde önemli role sahip anjiyogenik faktör olduğu bilinmektedir [68]. Kanıtlanmış bu bilgilere dayanarak, çalışmamızdaki endometrial ektopik dokularda glikodelinin anjiyogeneze katkıda bulunarak endometriozisin gelişmesini tetiklediğini söyleyebiliriz.

Yapılan araştırmalara göre endometriozisli kadınlar ve endometriozis olmayan kadınlar da kronik pevik ağrısından şikayet etseler de, endometriozisli kadınlarda KPA skoru daha yüksek gözlemlenmiştir [31]. Rebecca ve arkadaşlarının 2009'ta yaptıkları araştırmaya göre 4000 üzeri endometriozisli kadınların %98.4'ün de pelvik ağrılarından şikayet ettiği rapor edilmiştir [94].

Çalışmamıza katılan endometriozisli kadınlar ile kontrol grubu kadınların pelvik ağrı skorlarını karşılaştırdık ve sonuç olarak, endometriozisli kadınların KPA şikayetlerinin daha fazla olduğu saptandı.

Yapılan çalışmalara göre endometriozisli kadınlar arasında dismenore semptomunun yaygın olmasına karşın disparoni semptomu ile çok az karşılaşmaktadır [95]. Marlon de Freitas Fonseca ve arkadaşlarının yaptıkları derin inferilitasyon endometrioziste dismenore ve disparoni arasında bir ilişki olmadığını öne sürmüşler [96].

Çalışmamıza katılan endometriozisli kadınlar ile endometriozis olmayan kadınların dismenore ve disparoni özelliklerini karşılaştırdığımız da, disparoni şikayetinde bulunan hasta ve kontrol grubu arasında herhangi fark saptanmadığı halde, dismenore şikayetinde bulunan hasta grubunun şikayetinin daha fazla olduğu saptandı.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, ektopik endometrium dokularında Glikodelin mRNA değerinin 4.9 kat daha fazla olduğu, ötopik dokularında ise 1.8 kat daha az olduğu saptandı. Ektopik ve ötopik dokuları birbirileriyle karşılaştırdığımızda ise, ektopik dokularda glikodelin ekspresyon seviyesinin ötopik dokulardaki glikodelin ekspresyon seviyesine göre 9 kat daha fazla olduğu gözlemlendi

Endometriozisli hastaların demografik özelliklerinde yaş, gravida, vücut kitle indeksi açısından fark saptanmadı.

Dismenore, disparoni ve KPA skorlarına bakıldığında, dismenore ve KPA şikayeti endometriozisli kadınlarda endometriozis olmayan kadınlara kıyasla daha fazla olduğu gözlemlendi. Disparoni şikayetinde ise herhangi fark saptanmadı.

Glikodelin ekspresyonunun artmasına oksidatif stresin neden olduğu bilinmektedir [68]. Bu bilgilere dayanarak oksidatif stresin önlenmesinde antioksidanlar kullanılarak, Glikodelinin artışı ve dolayısıyla endometriozisin gelişmesi engellenebilir. Glikodelin geninin işlevinin daha kapsamlı araştırılması ilerde endometriozis tedavisine katkı sağlayabilir. Ayrıca ektopik ve ötopik endometrium hücreleri arasındaki gen ifadesinin karşılaştırmalı çalışmaları, endometriozisin kompleks ve multifaktöryel gelişiminde rol oynayan mekanizmalarını aydınlatılabilir.

KAYNAKLAR

- [1] K. Arumugam, J. M. H. Lim, “Menstrual characteristics associated with endometriosis,” pp. 948–950, 1997.
- [2] H. Emeritus, N. Wadia, M. Hospital, H. C. Associate , “John A Sampson and the origins of Endometriosis,” vol. 60, no. 4, pp. 299–300, 2010.
- [3] M. Song, S. Ramaswamy, S. Ramachandran, L. C. Flowers *et al*, “Angiogenic role for glycodelin in tumorigenesis,” vol. 2001, no. 23, 2001.
- [4] M. Kamarainen, L. Riittinen, M. Seppala, A. Palotie, “Progesterone-Associated Endometrial Protein-A Constitutive Marker,” vol. 84, no. 2, pp. 467–473, 2017.
- [5] M. Seppala, H. Koistinen¹, R. Koistinen¹, E. Mandelinl *et al.*, “Glycodelins : role in regulation of reproduction , potential for contraceptive development and diagnosis of male infertility,” vol. 13, no. December, pp. 262–269, 2017.
- [6] S. Ramachandran, “Increased glycodelin levels in gynecological malignancies,” no. 9, pp. 173–179, 2001.
- [7] P. G. Signorile, A. Baldi, “Endometriosis: new concepts in the pathogenesis.,” *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, vol. 42, no. 6, pp. 778–80, 2010.
- [8] M. Hickey, K. Ballard, C. Farquhar, “Clinical review,” vol. 1752, no. March, pp. 1–9, 2014.
- [9] C. M. King, C. Barbara, A. Prentice, J. D. Brenton *et al*, “Models of endometriosis and their utility in studying progression to ovarian clear cell carcinoma,” *J. Pathol.*, vol. 238, no. 2, pp. 185–196, 2016.
- [10] W. Nothnick, Z. Alali, “Recent advances in the understanding of endometriosis: the role of inflammatory mediators in disease pathogenesis and treatment.,” *F1000Research*, vol. 5, no. 0, pp. 1–9, 2016.
- [11] F. Medicine, “Management of the Pain Associated with Endometriosis : An Update of the Painful Problems,” pp. 175–188, 2006.
- [12] C. Becker, “Diagnosis and management of endometriosis,” no. pp. 17–21, 2015.
- [13] N. P. Johnson, L. Hummelshoj¹, G. D. Adamson, J. Keckstein *et al.*, “World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis,” vol.

- 32, no. 2, pp. 315–324, 2017.
- [14] J. Fairbanks, D. Sams, “Endometriosis : Diagnosis and Management,” 2010.
- [15] S. A. Missmer, D. W. Cramer, “The epidemiology of endometriosis,” *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.*, vol. 30, no. 1, pp. 1–19, 2003.
- [16] P. Vigano, F. Parazzini, E. Somigliana, P. Vercellini, “Endometriosis : epidemiology and aetiological factors,” vol. 18, no. 2, pp. 177–200, 2004.
- [17] Y. Sapkota, V. Steinhorsdottir, A. P. Morris, A. Fassbender *et al.*, “Meta-analysis identifies five novel loci associated with endometriosis highlighting key genes involved in hormone metabolism,” *Nat. Commun.*, vol. 8, no. May, p. 15539, 2017.
- [18] N. Agarwal, A. Subramanian, “Endometriosis – Morphology, Clinical Presentations and Molecular Pathology,” no. 1, 2010.
- [19] L. B. Signorello, D. Spiegelman, B. L. Harlow, J. A. Hill, “Epidemiologic Determinants CaseControl Study of Endometriosis : A Hospital-Based,” no. i, 1997.
- [20] M. A. Parker, “The MDOT Study : Prevalence of Menstrual Disorder of Teenagers ; exploring typical menstruation , menstrual pain,” 2006.
- [21] K. Kashima, T. Ishimaru, H. Okamura, H. Suginami, K. Ikumae *et al.*, “Familial risk among Japanese patients with endometriosis,” *Int. J. Gynecol. Obstet.*, vol. 84, no. 1, pp. 61–64, 2004.
- [22] K. Nouri, J. Ott, B. Krupitz, J. C. Huber, R. Wenzl, “Family incidence of endometriosis in first- , second- , and third-degree relatives : case-control study,” pp. 1–7, 2010.
- [23] F. Bischoff, J. L. Simpson, “Genetics of endometriosis : heritability and candidate genes,” vol. 18, no. 2, pp. 219–232, 2004.
- [24] E. C. Dun, R. N. Taylor, F. Wieser, “Advances in the genetics of endometriosis,” 2010.
- [25] P. K. Dhillon, V. L. Holt, “Recreational Physical Activity and Endometrioma Risk,” vol. 158, no. 2, pp. 156–164, 2017.
- [26] C. Bulletti, M. E. Coccia, S. Battistoni, A. Borini, “Endometriosis and infertility,” pp. 441–447, 2010.
- [27] D. K. Shah, K. F. Correia, A. F. Vitonis, S. A. Missmer, “Body size and

- endometriosis : results from 20 years of follow-up within the Nurses ' Health Study II prospective cohort,” vol. 28, no. 7, pp. 1783–1792, 2013.
- [28] A. J. Hankins Jr., W. P. Goodwin, C. W. Ervin, D. P. Mitchell, “Pelvic endometriosis as demonstrated by gray scale ultrasound,” *J Natl Med Assoc*, vol. 71, no. 3, pp. 289–290, 1979.
- [29] C. Chow, J. Wilson, R. Hearnstokes, “Diagnostic accuracy of laparoscopy , magnetic resonance imaging , and histopathologic examination for the detection of endometriosis,” vol. 79, no. 5, 2003.
- [30] R. L. Barbieri, R. W. Kistner, “Elevated serum concentrations of CA-125 in patients with advanced endometriosis,” vol. 45, no. 5, 1986.
- [31] R. K. Ailawadi, S. Jobanputra, M. Kataria, “Treatment of endometriosis and chronic pelvic pain with letrozole and norethindrone acetate : a pilot study,” vol. 81, no. 2, 2004.
- [32] S. Sourial, N. Tempest, D. K. Hapangama, “Theories on the Pathogenesis of Endometriosis,” vol. 2014, 2014.
- [33] P. Bellelis, J. A. Dias, S. Podgaec, M. Gonzalesa et al, “epidemiological and clinical aspects of pelvic endometriosis – a case series,” vol. 56, no. 4, pp. 467–471, 2010.
- [34] “Vinatier D, Orazi G, Cosson M, Dufour P, Theories of endometriosis.” .
- [35] S. Gupta, A. Harlev, A. Agarwal, E. Pandithurai, “Theories on Endometriosis Sampson ' s Theory,” pp. 17–21, 2015.
- [36] F. Bischoff, J. O. E. Leigh, “Genetic Basis of Endometriosis,” vol. 299, pp. 284–299, 2004.
- [37] N. Rahmioglu, K. T. Zondervan, “Genetics of endometriosis,” vol. 11, pp. 577–586, 2015.
- [38] F. Plaza-parrochia, C. Romero, L. Valladares, M. Vega, “Endometrium and steroids , a pathologic overview,” *Steroids*, vol. 126, no. May, pp. 85–91, 2017.
- [39] E. Attar, S. E. Bulun, “Aromatase and other steroidogenic genes in endometriosis : translational aspects,” vol. 12, no. 1, pp. 49–56, 2006.
- [40] J. Xu, C. Zeng, Y. Zhou, C. Peng, *et al*, “Metformin Inhibits StAR Expression in Human,” vol. 99, no. 2014, pp. 2795–2803, 2017.

- [41] L. S. Noble, K. Takayama, Kh. M. Zeitoun J. Putman *et al.*, “Prostaglandin E 2 Stimulates Aromatase Expression in,” vol. 82, no. 2, pp. 600–606, 2017.
- [42] L. V Maul, M. D. J. E. Morrision, T. Schollmeyer, I. Alkatout, “Surgical Therapy of Ovarian Endometrioma : Recurrence and Pregnancy Rates,” vol. 18, no. 3, 2014.
- [43] A. M. Quaas, D. Ph, E. A. Weedon, K. R. Hansen, D. Ph, “On-label and off-label drug use in the treatment of endometriosis,” *Fertil. Steril.*, vol. 103, no. 3, pp. 612–625, 2015.
- [44] L. Telvi, M. Doussau, S. Manoir, A. Stojkoski, J. Gogusev, J. B. De Jolinie, “Genetic abnormalities detected by comparative genomic hybridization in a human endometriosis-derived cell line,” vol. 6, no. 9, pp. 821–827, 2000.
- [45] J. S. Helen, L. R. Sherman, D. D. N. D. Mitchell-leef, J. Leigh, S. Farideh, “Detection of chromosomal aneuploidy in endometriosis by multi-color fluorescence in situ hybridization (FISH),” pp. 401–406, 1997.
- [46] Simpson, “Heritability and Molecular Genetic Studies of Endometriosis” *Annals of the New York Academy of Sciences - Wiley Online Library.*” 2006.
- [47] A. Bischof, V. Briese, D. Richter, C. Bergemann *et al.*, “Measurement of Glycodelin A in Fluids of Benign Ovarian Cysts , Borderline Tumours and Malignant Ovarian Cancer,” vol. 1644, pp. 1639–1644, 2005.
- [48] J. Meola, D. B. Dentillo, J. C. Rosa , R A. Ferriani *et al.*, “Glycodelin expression in the endometrium of healthy women and in the eutopic and ectopic endometrium of women with endometriosis,” *Fertil. Steril.*, vol. 91, no. 5, pp. 1676–1680, 2009.
- [49] M. Seppa, RN. Taylor, H. Koistinen, R Koistinen, E. Milgrom, “Glycodelin : A Major Lipocalin Protein of the Reproductive Axis with Diverse Actions in Cell,” vol. 23, no. May, pp. 401–430, 2016.
- [50] M. A. Schneider, M. Granzow, A. Warth, P. A. Schnabel *et al.*, “Glycodelin : A New Biomarker with Immunomodulatory Functions in Non – Small Cell Lung Cancer,” no. 12, pp. 3529–3541, 2015.
- [51] L. K. Nieman, Q. Wei, J. Benjamin, S. Clair *et al.*, “Reduced expression of biomarkers associated with the implantation window in women with endometriosis,” vol. 91, no. 5, pp. 1686–1691, 2010.

- [52] C. Vaisse, M. Atger, “Human Placental Protein 14 Gene : Sequence and Characterization of a Short Duplication,” vol. 9, no. 6, pp. 401–413, 1990.
- [53] R. Yadegarazari, N. Shabab, A. R. Haghi, Z. Alizadeh, “Effect of Myomectomy on Endometrial Glutathione Peroxidase 3 (GPx3) and Glycodelin mRNA Expression at the Time of the Implantation Window,” vol. 18, no. April, pp. 60–66, 2014.
- [54] A. Alok, A. A. Karande, “The role of glycodelin as an immune-modulating agent at the fetoplacental interface,” vol. 83, pp. 124–127, 2009.
- [55] M. Seppa, “Glycodelin : A Major Lipocalin Protein of the Reproductive Axis with Diverse Actions in Cell,” vol. 23, no. December, pp. 401–430, 2015.
- [56] A. C. Kölbl, U. D. O. Jeschke, D. Dian, K. Friese, U. Andergassen, “Glycodelin A – A Famous Lipocalin and its Role in Breast Cancer,” vol. 1086, pp. 1079–1085, 2014.
- [57] V. Kocbek, K. Vouk, M. D. Mueller, T. L. Rižner, A. Nick, “Elevated glycodelin-A concentrations in serum and peritoneal fluid of women with ovarian endometriosis,” vol. 3590, no. March 2016, 2013.
- [58] Mylonas, “Glycodelin A is expressed differentially in normal human endometrial tissue throughout the menstrual cycle as assessed by immunohistochemistry and in situ hybridization,” vol. 86, no. 5, 2006.
- [59] R. Focarelli, A. Luddi, V. V. Leo, A. Capaldo *et al.*, “Dysregulation of GdA Expression in Endometrium of Women With Endometriosis : Implication for Endometrial Receptivity,” 2017.
- [60] M. Kralickova, V. Vetvicka, “Role of angiogenesis in endometriosis,” vol. 4, pp. 1–5, 2016.
- [61] T. Davis-smyth, “The Biology of Vascular Endothelial Growth Factor,” vol. 18, no. 1, pp. 4–25, 2017.
- [62] E. Birben, U. M. Sahiner, C. Sackesen, S. Erzurum, O. Kalayci, “Oxidative Stress and Antioxidant Defense,” no. January, pp. 9–19, 2012.
- [63] F. Ito, Y. Yamada, A. Shigemitsu, M. Akinishi *et al.*, “Role of Oxidative Stress in Epigenetic Modification in Endometriosis,” vol. 24, no. 11, pp. 1493–1502, 2017.
- [64] M. Irasonia, S. I. Wanandi, “ARID1A Expression is Down-Regulated by

Oxidative Stress in Endometriosis and Endometriosis-Associated Ovarian Cancer,” pp. 1–7, 2017.

- [65] T. Veikkola, M. Karkkainen, L. Claesson-welsh, K. Alitalo, “Regulation of Angiogenesis via Vascular Endothelial Growth Factor Receptors 1,” pp. 203–212, 2000.
- [66] M. Biology, “Development of Retinal Vasculature Is Mediated by Hypoxia-Induced Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Expression Neuroglia,” no. 1995.
- [67] P. K. Kaiser, “Antivascular Endothelial Growth Factor Agents and Their Development: Therapeutic Implications in Ocular Diseases,” 2006.
- [68] J. K. Park, M. Song, C. E. Dominguez, M. F. Walter *et al.*, “Glycodelin mediates the increase in vascular endothelial growth factor in response to oxidative stress in the endometrium,” pp. 1772–1777, 2006.
- [69] J. Donnez, P. Smoes, “Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis,” vol. 13, no. 6, pp. 1686–1690, 1998.
- [70] Q. Jiang, R. Wu, Q. Jiang, R. Wu, “Growth mechanisms of endometriotic cells in implanted places : a review Growth mechanisms of endometriotic cells in implanted places : a review,” vol. 3590, no. October, 2017.
- [71] Y. R. Chianeh, P. Rao, “Molecular and hormonal regulation of angiogenesis in proliferative endometrium,” vol. 2, no. 1, pp. 1–9, 2014.
- [72] G. Krikun, “Endometriosis , Angiogenesis and Tissue Factor,” vol. 2012, 2012.
- [73] M. Rapacz, “Reference genes in real-time PCR,” pp. 391–406, 2013.
- [74] C. A. Heid, J. Stevens, K. J. Livak, M. P. Williams, “Real time quantitative PCR.,” *Genome Res.*, vol. 6, no. 10, pp. 986–994, 1996.
- [75] F. Ponchel, C. Toomes¹, K. Bransfield¹, F.T Leong¹ *et al.*, “Real-time PCR based on SYBR-Green I fluorescence : An alternative to the TaqMan assay for a relative quantification of gene rearrangements , gene amplifications and micro gene deletions TCR-alpha,” vol. 13, pp. 1–13, 2003.
- [76] S. A. Bustin, “Quantification of mRNA using real-time reverse transcription PCR (RT-PCR): trends and problems,” pp. 23–39, 2001.
- [77] M. L. Wong, J. F. Medrano, “Real-time PCR for mRNA quantitation,” vol. 39,

- no. 1, pp. 1–11, 2005.
- [78] D. H. Barlow, “Endometriosis in monozygotic twins,” pp. 941–942, 1997.
- [79] B. M. Analiz, E. Obstetrik, and K. Riskini, “Endometrioizis Bülten,” 2017.
- [80] A. E. Dastur, P. D. Tank, “John A Sampson and the origins of Endometriosis,” vol. 60, no. 4, pp. 299–300, 2010.
- [81] D. L. Healy, P. A. W. Rogers, L. Hii, M. Wingfield, “Angiogenesis : a new theory for endometriosis,” vol. 4, no. 5, pp. 736–740, 1998.
- [82] V. Anaf, Ph. Simon, I. El. Nakadi, I. Fayt *et al.*, “Relationship between endometriotic foci and nerves in rectovaginal endometriotic nodules,” vol. 15, no. 8, pp. 1744–1750, 2000.
- [83] N. Van Cong, C. Vaisse, M. Gross, R. Slim, E. Milgrom, A. Bernheim, “The human placental protein 14 (PP14) gene is localized on chromosome 9q34,” vol. 14, pp. 515–518, 1991.
- [84] J. McLaren, A. Prentice, S. A. Millican, K. H. Müller *et al.*, “Vascular Endothelial Growth Factor Is Produced by Peritoneal Fluid Macrophages in Endometriosis and Is Regulated by Ovarian Steroids,” no. 34.
- [85] G. T. Waites, S. C. Bell, “glycosylated \ g = b \ -lactoglobulinhomologue , in the decidua and placenta during pregnancy,” 1988.
- [86] E. Saridogan, O. Djahanbakhch, “Placental protein 14 production by human Fallopian tube epithelial cells in vitro,” vol. 12, no. 7, pp. 1500–1507, 1997.
- [87] M. Kamarainen, M. Seppaia, “Normal Human Ovary and Ovarian Tumors Express Glycodelin , a Glycoprotein with Immunosuppressive and Contraceptive Properties,” vol. 148, no. 5, 1996.
- [88] N. Shabani, I. Mylonas, C. Kunert-keil, V. Briese, “Expression of Glycodelin in Human Breast Cancer : Immunohistochemical Analysis in Mammary Carcinoma In Situ ,” vol. 1764, pp. 1761–1764, 2005.
- [89] D. B. Raynor, J. A. Rock, S. Parthasarathy, D. Ph, “Implications in the management of pregnancy : II . Low levels of gene expression but enhanced uptake and accumulation of umbilical cord glycodelin,” vol. 73, no. 4, pp. 843–847, 2000.
- [90] I. Mylonas, R. Speer, J. Makovitzky, D. U. Richter, V. Briese, U. Jeschke, “Immunohistochemical analysis of steroid receptors and glycodelin A (PP14)

in isolated glandular epithelial cells of normal human endometrium,” pp. 405–411, 2000.

- [91] A. Dell , H. Morris, R. Easton, M. Panico *et al.*, “Structural Analysis of the Oligosaccharides Derived from Glycodelin , a Human Glycoprotein with Potent Immunosuppressive and Contraceptive Activities ,” vol. 270, no. 41, pp. 24116–24126, 1995.
- [92] P. Wang, L. Zhu, X. Zhang, “The Role of Placental Protein 14 in the Pathogenesis of Endometriosis,” vol. 20, no. 12, pp. 1465–1470, 2013.
- [93] A. Vodolazkaia Y. El-Aalamat, D. Popovic, A. Mihalyi1 *et al.*, “Evaluation of a panel of 28 biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis,” vol. 27, no. 9, pp. 2698–2711, 2017.
- [94] R. Greene, P. Stratton, S. D. Cleary, D. Ph, L. Ballweg, “Diagnostic experience among 4 , 334 women reporting surgically diagnosed endometriosis,” *Fertil. Steril.*, vol. 91, no. 1, pp. 32–39, 2009.
- [95] T. Harada, “Dysmenorrhea and Endometriosis in Young Women,” pp. 81–84, 2013.
- [96] M. D. F. Fonseca, F. V. Sessa, L. De, “The Association between Dyspareunia and Dysmenorrhea in Women with Deep Endometriosis : A Pre- Planned Observational Study,” vol. 2, pp. 2–5, 2015.

EKLER

Ek 1. Olgu Rapor Formu

ADI-SOYADI:

HASTA NO:

Protokol no:

Tarih:

Telefon:

Yaş:

Medeni durum:

Evlilik süresi:

BMI(beden kitle indeksi):

ÖZGEÇMİŞ:

Alerji öyküsü:

Astım öyküsü:

İmmünolojik hastalık öyküsü:

İlaç kullanımı öyküsü :

SOYGEÇMİŞ:

Ailede endometriozis öyküsü:

G:

P:

A:

C:

E:

Y:

İlk adet yaşı: Adet düzeni: / / Son adet tarihi:

Hipermenore:

Menoraji:

İntermenstruel kanama:

Dismenore

İnfertilite:

Disparoni:

Korunma yöntemi :

Başvuru şikayeti:

KPA(kronik pelvik ağrı): VAR YOK

KPA skoru (varsa)

Vizüel analog skalası(modifiye) (VAS)

Ağrınızı en iyi tarif eden sayıyı yuvarlak içine alınız

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Ağrı yok ----- → En kötü
olası ağrı

VAS:0-3 mild dismenore

VAS:4-5 moderate dismenore

VAS \geq 6 severe dismenore

	Ötopik endometrium	Ektopik endometrium	Periton sıvısı	Serum
VEGF-A				
VEGFR-2			—	—
FGF-2			—	—
Endoglin			—	—

(CD 105)				
Demir	-	-		-
Ferritin	-	-		-
Ca 125	-	-	-	
Ca 19-9	-	-	-	
Ca 15-3	-	-	-	
Prolaktin	-	-	-	
Estradiol	-	-	-	
Progesteron	-	-	-	

USG:

Diğer görüntüleme:

Endometrial örneklemenin siklusun kaçınıcı gününde yapıldığı:

Endometrial örneklemenin patoloji raporu:

OPERASYON BULGULARI:

ADEZYON:

Yok:

Hafif:

Orta:

Dens:

Operasyon patoloji sonucu:

Ek 2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Endometriozis sık karşılaşılan ve üreme çağındaki kadınları etkileyen bir hastalıktır. Normalde rahim içini örten zar tabakasının olması gereken yer dışında herhangi bir yerde bulunmasıdır. En sık yumurtalıklarda görülür. Olguların %75inde hastalık yumurtalıklardadır , daha sonra sırası ile karın zarının rahmin arkasında kalan boşluğunda (douglas poşu), rahmi yerinde tutan bağlarda, tüplerde, bağırsak ve idrar torbası yüzeyinde , rahim ağzı, vajina, dış cinsel organlarda, cerrahi yaralarda, dikişli doğum esnasında açılan kesilerde görülürler. Nadiren göbük deliği, burun zarı gibi uzak organlarda da görülebilir. Ortaya çıkan lezyonlar mikroskopik boyutta ve gözle görülemeyecek şekilde olabileceği gibi 10-15 santimetre gibi çok büyük çaplara da ulaşabilir. Genel olarak üreme çağındaki kadınlarda görülmekle birlikte her yaş grubunda saptanabilir.

Endometriozis kendisi kötü huylu bir hastalık değildir. Ancak yapılan çalışmalarda endometriozis hastalarında meme, yumurtalık ve bazı dolaşım sistemi kanserlerinin görülme oranlarında artış saptanmıştır fakat bu kanserler ile endometriozis arasındaki ilişki açık değildir. Oluşum nedeni kesin olarak bilinmemekle birlikte pek çok kuram ileri sürülmektedir. Yumurtalıklarda yerleşen endometriozis her adet döneminde kanayarak kist oluşturur ve bu kist içinde biriken kan zamanla kahverengi, koyu kıvamlı ve yapışkan bir hal alır. Yumurtalıklarda yerleşen endometriozise endometrioma ya da çikolata kisti denir.

Endometriozis hastalarında en sık karşılaşılan şikayet adetlerin aşırı derecede ağrılı olmasıdır, bu bulgunun adı dismenoreidir. Endometriozis, cinsel ilişki sırasında ağrıya neden olabilir. Bu duruma disparoni adı verilir. Endometriozis hastalarının büyük bir kısmı çocuk sahibi olamama nedeni ile doktora müracaat ederler. Genel olarak kısırlık şikayeti bulunan kadınların yaklaşık % 10-20 sinde değişik düzeylerde endometriozis bulunmaktadır. Endometriozis ve kısırlık arasındaki ilişki tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Endometriozisin tanısı direk olarak hastalıklı dokunun görülmesi ve patolojik olarak incelenmesi ile konur. Yani kesin tanı için cerrahi şarttır. Öyküde endometriozisten kuşku duyulan hastalarda kısırlık problemi de varsa tanı koymak için mutlaka cerrahi işlem uygulanmalıdır. Ameliyat sırasında karın zarı, rahim, douglas boşluğu, tüpler gibi tüm karın içi oluşumlar gözlenerek küçük endometriozis odaklarının varlığı araştırılırken şiddetli olgularda yapışıklıklar izlenir. Endometriozis tanısında en önemli tanısal testlerin başında ultrasonografi gelir.

Ancak ultrasonografi yumurtalıklarda yerleşmiş çikolata kistlerinin tanınmasında yararlıyken karın boşluğunun iç zarında yerleşmiş olan endometriozis hakkında bilgi vermede yetersizdir.

Endometriozisin kesin ve kalıcı tedavisi yoktur. Uygulanan tedavilerin amacı ağrıyı gidermek ve kısırlığı ortadan kaldırmaktır. Bu amaçla tıbbi ve cerrahi tedaviler uygulanabilir.

Bu çalışma endometriozis oluşum nedeni , hastalığın esası ve gelişiminin araştırılması ve böylece tanı-tedavi basamaklarının ortaya koyulması amacıyla planlanmıştır.

Çalışmaya katılacak olan tüm hastalardan ameliyat öncesi rutin kan testleri esnasında fazladan 10cc kan alınacaktır. Ameliyat esnasında karın içerisinden periton sıvısı denilen karın zarından salgılanmış olan sıvıdan enjektör yardımıyla yaklaşık 10-20 cc sıvı alınacaktır. Bu işlem esnasında karın içerisindeki organlar veya karın zarı zarar görmeyecektir. Sonrasında da ağrı veya benzeri herhangi bir sağlık problemine neden olacak bir işlem değildir. Ameliyat öncesi endometrial biopsi denilen rahim iç tabakasından rutin olarak alınan örnek materyale zarar vermeden incelenecektir. Araştırma esnasında toplanacak olan tüm örnekler çikolata kisti nedeni ile ameliyat planlanmış olan hastalarda rutin işlemler sırasında elde edileceği için hastaya zarar verme , fayda sağlama yada yan etki oluşturma gibi durumlar söz konusu değildir. Toplanan tüm örnekler araştırma laboratuvarında incelenecek ve endometriozis oluşum nedeninin yani hastalığın esası ve gelişiminin araştırılmasında ve böylece tanı-tedavi basamaklarının ortaya koyulmasında kullanılacaktır.

Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Eğer çalışmaya katılmaya karar verirsiniz imzalanmanız için size bu Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu verilecektir. Katılmaya karar verirsiniz, çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Bu durum sizin aldığınız tedavinin standardını etkilemeyecektir. Çalışmayı yürüten Doktor (“DEÜTF Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında görev yapan Dr. Dilay GÖKDENİZ”) çalışmaya katılımınızın devam etmesinin sizin yararınıza olmadığına karar verebilir ve çalışmadan çıkartılabilirsiniz. Araştırma giderleri, hastanın kendisine veya sosyal güvenlik kurumlarına hiçbir şekilde yüklenmeyecektir. Çalışmada elde edilen sonuçlar, hasta ismi belirtilmeden bilimsel bir dergide yayınlanabilir.

Yukarıda yazılı olan, gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Bu araştırma hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarda söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün;

Adı Soyadı:

Adresi:

Telefonu:

İmzası:

Tarih :

Açıklamayı yapan araştırmacının;

Adı Soyadı:

İmzası:

Tel: 0 505 758 96 23

Adres : Dokuz Eylül Üniversitesi Kadın Hastalıklar ve Doğum A.B.D.

İnciraltı /İZMİR

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin;

Adı Soyadı:

Görevi:

İmzası:



Ek 3. Arbis Özgeçmiş

ADI SOYADI Khayala RASULOVA

TC Kimlik No / Pasaport No:	99859498844
Doğum Yılı:	17.01.1992
Yazışma Adresi :	İzmir Türkiye
Telefon :	5365764941
Faks :	
e-posta :	r.xeyale@mail.ru

EĞİTİM BİLGİLERİ

Ülke	Üniversite	Fakülte/Enstitü	Öğrenim Alanı	Derece	Mezuniyet Yılı
Azerbaycan	Bakü Devlet Üniversitesi	Biyoloji	Biyoloji	Lisans	2013

AKADEMİK/MESLEKTE DENEYİM

Kurum/Kuruluş	Ülke	Şehir	Bölüm/Birim	Görev Türü	Görev Dönemi

UZMANLIK ALANLARI

Uzmanlık Alanları

DİĞER AKADEMİK FAALİYETLER

Son Bir Yılda Uluslararası İndekslere Kayıtlı Makale/Derleme İçin Yapılan Danışmanlık Sayısı	
Son Bir Yılda Projeler İçin Yapılan Danışmanlık Sayısı	
Yayınlara Alınan Toplam Atıf Sayısı	

Danışmanlık Yapılan Öğrenci Sayısı		Tamamlanan	Devam Eden
	Yüksek Lisans		
	Doktora		
	Uzmanlık		
Diğer Faaliyetler (Eser/görev/faaliyet/sorumluluk/olay/üyelik vb.)			

ÖDÜLLER

	Ödülün Adı	Alındığı Kuruluş	Yılı
<input type="checkbox"/>			

YAYINLARI

SCI, SSCI, AHCI indekslerine giren dergilerde yayınlanan makaleler

Diğer dergilerde yayınlanan makaleler

Hakemli konferans/sempozyumların bildiri kitaplarında yer alan yayınlar



Ek 4. Etik Kurul Onayı

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Konu: Karar hk.- 120

12.02.2016

Sayın Doç.Dr.Sefa KIZILDAĞ,

Kurulumuz tarafından 11.02.2016 tarih ve 2518-GOA protokol numaralı 2016/04-22 karar numarası ile görüşülen "Endometriomal Hastalarda Ektopik ve Ötopik Dokuda Glycodelin mRNA Ekspresyonlarının Belirlenmesi" konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.


Prof.Dr.Banu ÖNVURAL
Başkan

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yerleşkesi Inciraltı 35340 İZMİR-TÜRKİYE
Tel:0 232 4122254 - 0 232 4122258 Faks: 0232 4122243 Elektronik posta:etikkurul@deu.edu.tr

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	2518-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ <input type="checkbox"/> AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Endometriomalı Hastalarda Ektopik ve Ötopik Dokuda Glycodelin mRNA Ekspresyonlarının Belirlenmesi
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Doç.Dr.Sefa KIZILDAĞ Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.D
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/> ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input checked="" type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

	Karar No:2016/04-22	Tarih:11.02.2016
KARAR BİLGİLERİ	Doç.Dr.Sefa KIZILDAĞ'ın sorumlusu olduğu "Endometriomal Hastalarda Ektopik ve Ötopik Dokuda Glycodelin mRNA Ekspresyonlarının Belirlenmesi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ		
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
ETİK KURUL ÜYELERİ		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Vesile ÖZTÜRK	Nöroloji	DEU Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Sevinç ERASLAN	Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Mukaddes GÜMÜŞTEKİN	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Nihal GELECEK	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Şeyda SEREN İNTEPELER	Hemşirelik Yönetimi	DEU Hemşirelik Fakültesi Hemşirelik Yönetimi A.D	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Sefa KIZILDAĞ	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.D	Erkek	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Katılmadı
Prof.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLER	Anesteziyoloji	DEU Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	

Doç.Dr.Sefa KIZILDAĞ çalışma görüşülürken toplantıda bulunmamıştır.