



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

FERTİL VE İNFERTİL ENDOMETRİYOZİS HASTALARININ ÖTOPIK ENDOMETRİYUM
DOKULARINDA HOXA-10 GEN EKSPRESYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. CANAN ÖZCAN

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: YRD. DOÇ. DR. EMEK DOĞER

2015



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

FERTİL VE İNFERTİL ENDOMETRİYOZİS HASTALARININ ÖTOPIK ENDOMETRİYUM
DOKULARINDA HOXA-10 GEN EKSPRESYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. CANAN ÖZCAN

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: YRD. DOÇ. DR. EMEK DOĞER

Etik Komite No. ve Tarih:19/6-2014/256, 30.09.2014

2015

TEŞEKKÜR

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bana yakın ilgi ve desteklerini esirgemeyen, bana yol gösteren başta anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. İzzet YÜCESOY olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Aydın ÇORAKÇI'ya, Prof. Dr. Birol VURAL'a, Prof. Dr. Gülseren YÜCESOY'a, Prof. Dr. Sebiha ÖZDEMİR ÖZKAN'a, Yrd. Doç. Dr. A. Yiğit ÇAKIROĞLU'na destek ve yardımlarından dolayı en içten saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez danışmanım olarak bana çalışmalarımnda yol gösteren, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ve araştırmanın her safhasında karşılıksız yardımlarını esirgemeyen değerli hocam, ağabeyim Sayın Yrd. Doç. Dr. Emek DOĞER'e teşekkürü borç bilirim.

Laboratuvar safhasında yardımlarını esirgemeyen Tıbbi Genetik ve Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı'ndan Uzm. Biyolog Merve Ertan'a, dostluklarını hep yanında hissettiğim araştırma görevlisi asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin hemşire ve personellerine, ayrıca proje oluşum, gelişim ve tamamlanma sürecini paylaştığım sevgili aileme teşekkür ederim.

Dr. Canan ÖZCAN

11.2.2015

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ.....	iii
TABLolar DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. EPİDEMİYOLOJİ.....	4
2.1.1. Sosyodemografik Faktörler.....	4
2.1.2. Sağlık Alışkanlıkları.....	5
2.1.3. Menstruasyon ve Üreme Faktörleri.....	6
2.1.4. Çevresel Faktörler.....	6
2.2. PATOGENEZ.....	6
2.2.1. Ovaryan Endometriyomalar.....	6
2.2.2. Derin İnvaziv Endometriyozis (Rekto- Vajinal Adenomyotik Nodül).....	7
2.2.3. Peritoneal Endometriyozis.....	9
2.2.3.1. Retrograd Menstrüasyon (İmplantasyon) Teorisi:.....	9
2.2.3.2. Çöломik Metaplazi Teorisi.....	11
2.2.3.3. İndüksiyon Teorisi.....	12
2.2.3.4. Doğrudan İmplantasyon Teorisi.....	13
2.2.3.5. Lenfatik ve Vasküler Metastaz Teorileri.....	13
2.2.3.6. Embriyonik Kalıntı Teorisi.....	13
2.2.4. Genetik Faktörler.....	13
2.2.5. İmmunite.....	15
2.2.6. Hormonal Faktörler.....	19

2.3.	TANI	19
2.3.1.	Semptom ve Bulgular.....	19
2.3.2.	Tanı Yöntemleri	21
2.3.2.1.	Görüntüleme Yöntemleri	22
2.3.2.2.	Ca 125.....	25
2.3.2.3.	Diğer Serum Belirteçleri.....	26
2.3.3.	Sınıflandırma.....	27
2.4.	TEDAVİ.....	30
2.4.1.	Bekleme Tedavisi.....	31
2.4.2.	Medikal Tedavi	31
2.4.2.1.	NSAİİ.....	32
2.4.2.2.	Oral Kontraseptifler	33
2.4.2.3.	Androjenik İlaçlar	33
2.4.2.3.1.	Danazol	33
2.4.2.3.2.	Gestrinone	34
2.4.2.4.	Progestinler	34
2.4.2.5.	Gonadotropin Serbestleştirici Hormon Analogları (GnRH a).....	35
2.4.2.6.	DeneySEL Tedaviler	37
2.4.2.6.1.	Aromataz İnhibitörleri	37
2.4.2.6.2.	Selektif Progesteron Reseptör Modulatorleri (SPRM)	38
2.4.2.6.3.	İmmünomodulator Ajanlar	38
2.4.2.6.4.	Anjiyogenez İnhibitörleri.....	39
2.4.3.	Cerrahi Tedavi.....	39
2.4.3.1.	Laparotomi.....	40
2.4.3.2.	Laparoskopi	40
2.5.	KANSER ile İLİŞKİSİ.....	44

2.6.	ENDOMETRİYOZİS ve İNFERTİLİTE.....	44
2.6.1.	Mekanik Faktörler.....	46
2.6.2.	Ovulatuvar Bozukluklar.....	46
2.6.3.	İmmünolojik Bozukluklar ve Peritoneal Sıvı Değişiklikleri.....	46
2.6.4.	Embriyonel İmplantasyon ve Abortus	46
2.7.	HOXA-10.....	47
3.	YÖNTEM ve GEREÇLER.....	54
4.	BULGULAR.....	58
5.	TARTIŞMA.....	60
6.	SONUÇ.....	67
	Özet.....	68
	Abstract.....	69
7.	EKLER.....	70
	KAYNAKLAR.....	73

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

- AFS: Amerikan Fertilite Cemiyeti
rAFS: Revize Amerikan Fertilite Cemiyeti
ASRM: Amerikan Üreme Tıbbı Cemiyeti
Bcl-2: Anti-Apoptotik Protein
BT: Bilgisayarlı Tomografi
Ca 125: Kanser Antijeni 125
Ca 19-9: Kanser Antijeni 19-9
COX-2: Siklooksijenaz Tip 2
CpG: Sitozin-Fosfat-Guanin
DA: Dalton
DES: Dietilstilbestrol
DMPA: Depo Medroksiprogesteron Asetat
DNA: Deoksiribonükleik Asit
ESHRE: Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Cemiyeti
EMX: Empty Spiracles
Fas L: Fas Ligand
FGF: Fibroblast Büyüme Faktörü
FK 506-Bağlayıcı Protein 4: Takrolimus-Bağlayıcı Protein 4
FSH: Folikül Stimulan Hormon
GnRH: Gonadotropin Serbestleştirici Hormon
HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HLA-B7: İnsan Lökosit Antijeni B7
HOXA: Homeobox-A
ICAM-1: Hücreler Arası Adhesion Molekülü-1
Ig G/Ig A: İmmunglobulin G ve A
IL: İnterlökin
ILGF: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IVF: In Vitro Fertilizasyon
IVP: İntravenöz Piyelografi
KOK: Kombine Oral Kontraseptif
LH: Luteinizan Hormon

LNG: Levonorgestrel
LUNA: Laparoskopik Uterin Sinir Ablasyonu
MMP: Matriks Metalloproteinazları
MPA: Medroksiprogesteron Asetat
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
mRNA: Mesajcı Ribonükleik Asit
NETA: Noretindron Asetat
NK: Natural Killer
NSAİ: Nonsteroid Anti-İnflamatuar
OKS: Oral Kontraseptif
PCOS: Polikistik Over Sendromu
PDGF: Platelet Derive Büyüme Faktörü
PG E2: Prostaglandin E2
RİA: Rahim İçi Araç
SERM: Selektif Östrojen Reseptör Modülatörü
SOD: Süperoksit Dismutaz
SPRM: Selektif Progesteron Reseptör Modülatörü
T hücre: Timus Kaynaklı Hücre
TNF- α : Tümör Nekroz Faktör-Alfa
TGF- β : Transforming Büyüme Faktörü-Beta
TVS: Transvajinal Ultrasonografi
USG: Ultrasonografi
VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

TABLÖLAR DİZİNİ

1. Endometriyoziste klinik bulgular 21
2. Endometriyoziste suçlanan mediatörler ve infertilitenin oluşum mekanizmaları 46
3. Çalışmayı oluşturan üç grubun demografik ve önemli klinik verileri..... 59
4. Çalışmanın subgrup analizini oluşturan iki grubun demografik ve önemli klinik verileri..... 60



ŞEKİLLER DİZİNİ

1. Sıklıkla gözlenen endometriyozis alanları.....	3
2. Ovaryan endometriyoma	7
3. Rektovajinal adenomyotik nodül.....	8
4. Endometriyozisin peritoneal lezyonları.....	9
5. Retrograd menstruasyon teorisi	10
6. Endometriyozis gelişiminde immün sistemin rolü	18
7. Endometriyomanın ultrasonografik görüntüsü.....	23
8. Endometriyomanın MRG görüntüsü	23
9. Endometriyozisin laparoskopik görüntüleri, pelvik periton ve kul de sac' ın tutulum alanları	25
10. Çikolata kisti.....	25
11. Revize edilmiş AFS Skorlaması ve bu skorlamaya göre endometriyozis evrelemesi (1996)..	29
12. Endometriyozisin farklı evrelerde tutulum şekilleri ve skorlama	30
13. ENZIAN Sınıflaması	31
14. Endometriyoziste Medikal Tedavi Modaliteleri ve Etki Mekanizmaları	33
15. Aromataz P450 ve endometriyozis patofizyolojisi.....	38
16. Mülleriyan sistem gelişiminde HOX gen kodları.....	49
17. İnsan endometriyumunda menstrual siklus boyunca HOXA-10 ekspresyonu.....	50
18. Primer endometriyal stromal hücrelerde Northern Blot analiz ile HOXA-10 gen ekspresyonunun seks steroidlerince düzenlenmesi.....	51
19. Northern blot analiz ile primer endometriyal stroma hücrelerinde progesteron uygulamasının ardından HOXA-10 doz cevabı	51

1. GİRİŞ

Endometriyozis, endometriyal dokunun uterus dışında yerleşmesi ve büyümesiyle karakterize, sık görülen, kronik jinekolojik bir hastalıktır. Reprodüktif çağıdaki kadınların % 6-10'unu, kronik pelvik ağrı ve açıklanamayan infertilite olgularının % 35-50'sini etkiler.¹ Kronik dismenore, adetler arası abdominal ve pelvik ağrı, disparoni gibi kronik pelvik ağrı sendromlarının etyolojisinde rol oynayan endometriyozis, uzun dönemde infertilitenin önemli bir nedenidir.^{2,3} Bu hastalığa sahip kadınların yaklaşık yarısı doğal yollarla gebe kalamazken yardımcı üreme tekniklerine başvuran kadınların üçte birinden fazlası endometriyozis hastasıdır.^{4,5}

Endometriyozis'in hangi yolla infertiliteye neden olduğu halen tümüyle açıklığa kavuşmamıştır.^{6,7} Ovaryan hormon salınımı ve oosit kalitesindeki bozulma, tubal anormallik, bozulmuş peritoneal çevre, immün disfonksiyon ve reseptif endometriyumu sağlayan moleküler defektler fertilitenin ve in-vitro fertilizasyon (IVF) uygulamalarında görülen düşük başarının nedenleri olabilir.⁸⁻¹⁰ Son yıllarda endometriyozisli hastaların özellikle implantasyon penceresi dönemindeki endometriyumlarının gen ekspresyonunda tespit edilen bozuklukların endometriyumu blastokist implantasyonu için suboptimal hale getirdiği gösterilmiştir.¹¹ Bu olgularda çok sayıda gen ve gen ürününün salınımının bozulduğu bildirilmiş olmak ile beraber, homeobox (HOX) gen ekspresyonunda değişiklikler ilgi çekmeye devam etmektedir.

İnsanda blastokist implantasyonunda iyi tanımlanmış gen ekspresyonlarından biri HOX genlerinden HOXA-10 ekspresyonudur.⁶ Embriyonel dönemde uterusun organogenezinde rol alan HOXA-10, menstrüel siklusta östrojen ve progesterona cevaben endometriyal glandlar ve stromadan eksprese edilir. HOXA-10 gen ekspresyonu ve bunun protein ürünü seviyesi implantasyon penceresine denk gelen mid-sekretuar dönemde dramatik şekilde artar.^{8,12} Araştırmalar HOXA genlerinin embriyo implantasyonu için endometriyum reseptivitesini sağlayan gelişim sürecinde, endometriyum farklılaşması için gerekli transkripsiyon faktörleri olduğunu ortaya koymuştur.^{13,14} Siklin bağımlı kinaz inhibitörü-1A, Wnt yolağı bileşenleri, integrin-β3, FK506-bağlayıcı protein-4, insülin-benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 ve EMX2 gibi genlerin ekspresyonunu düzenleyen bir transkripsiyon faktörü olarak HOXA-10 geni; endometriyal desidualizasyon, reseptivitenin

düzenlenmesi, embriyo lokalizasyonu ve vazopermeabilite gibi implantasyon sürecindeki basamakları düzenleyici olarak görev alır.¹⁵

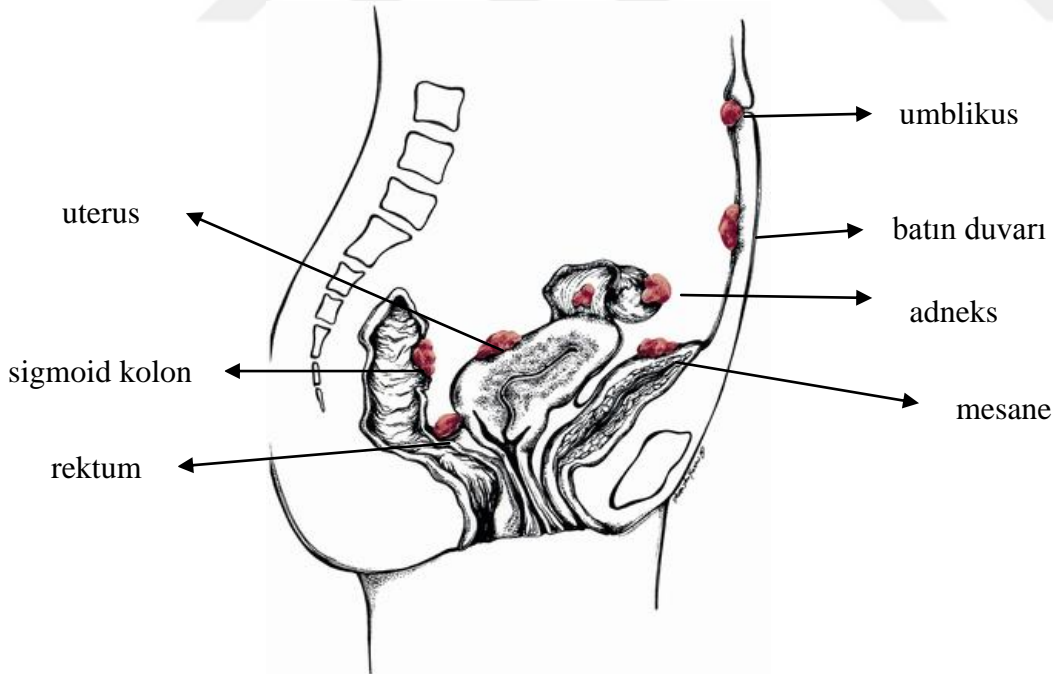
HOX genlerindeki bozukluklar, implantasyon ile ilgili hedef genlerinin ekspresyonunun ardı sıra bozulmasına neden olur.^{10,13} HOXA-10 (-/-) farelerin, implantasyon sahasında stromal hücre desidualizasyonunda bozukluk olması nedeniyle infertil oldukları gösterilmiştir.^{8,16} İnsanda ise kontrol endometriyum örnekleri ile karşılaştırıldığında endometriyozis olgularında HOXA-10 geninin mid-sekretuar fazda azaldığını gösteren çalışmaların yanı sıra,^{6,17,10,18} HOXA-10 mRNA düzeylerinin değişmediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur.^{6,19-21} Çalışmalardan elde edilen tartışmalı sonuçlar nedeniyle endometriyozis olgularında HOXA-10 gen ekspresyon anormalliklerinin olup olmadığı ve olan olgularda implantasyon başarısızlığına neden olup olmadığı halen belirsizdir.^{6,7,22,23} Ayrıca HOXA gen ekspresyonundaki değişimler ile endometriyozisin yaygınlığı, evresi, yerleşim yerleri ve adhezyon oluşturma kapasitesi arasında ilişki olup olmadığı da bilinmemektedir.

Bu çalışmanın amacı fertil ve infertil endometriyozis olgularında, sekresyon döneminde alınan endometriyum örneklerinde HOXA-10 gen ekspresyonunda ortaya çıkan değişimleri sağlıklı fertil kontrol olguları ile karşılaştırarak incelemek, ayrıca cerrahi sırasında endometriyomadan alınan örneklerde HOXA-10 ekspresyonu inceleyerek yüksek Amerikan Fertilité Cemiyeti Sınıflaması (AFS) skoruna sahip şiddetli endometriyozis olguları ile daha hafif endometriyozis olguları arasında fark olup olmadığını ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Endometriyozis, ilk olarak 1860 yılında Von Rokitansky tarafından tanımlanmıştır. Endometriyozis terimi ise, John Sampson tarafından 1921’de “çikolata kisti” olarak belirtilen perfore hemorajik ovaryan kistler ve over dokusu üstündeki lezyonların isimlendirilmesiyle ortaya çıkmıştır ve endometriyozisin, ‘endometriyal dokunun peritoneal kaviteye menstrüel yayılımı sonucu oluştuğu’nu ifade eden klasik makalesi 1927 yılında yayınlanmıştır.²⁴⁻²⁶

Endometriyozis sık görülen, kronik, benign, östrojen bağımlı, sıklıkla pelvik ağrı ve infertilite ile birliktelik gösteren jinekolojik bir hastalıktır.²⁷ Endometriyozis sıklıkla sırasıyla overlerde (%54,9), ön kul-de-sak’ta (%34,6), arka kul-de-sak’ta (%34), uterosakral ligamanlarda (%28) görülmektedir.²⁸ Endometriyozis, genital organlar dışında; appendiks çevresi, ince barsaklar, mesane, omentum, umbilikus, inguinal kanal, akciğerler, lenf bezleri, üst solunum yolları (özellikle burun), böbrek, beyin ve kulakta görülebilir.²⁹



Sekil.1 Sıklıkla gözlenen endometriyozis alanları

Bulunduğu alanlara göre endometriyotik lezyonlar üç grupta değerlendirilirler. Bunlar, peritoneal implantlar, overdeki endometriyotik kistler ve rektovajinal fibrotik nodüllerdir.³⁰ Bu lezyonların aynı hastalığın çeşitleri ya da farklı antiteler olup olmadıkları tartışmalıdır.³¹ Endometriyozis, hastalığın şiddetine dayalı Amerikan Fertilité Cemiyeti (AFS) tarafından tanımlanmış dört evrede değerlendirilebilir. Bu evreler; Evre I: minimal hastalık, Evre II: hafif hastalık, Evre III: orta şiddetli hastalık, Evre IV: şiddetli hastalıktır.³² Hastalığın klinik prezentasyonu ve cerrahi sırasındaki görünümü çoğunlukla uyum göstermez. Evreleme semptomların şiddeti ve derecesiyle değil, laparoskopide görülen hastalık yaygınlığı ile ilişkilidir.

2.1.EPIDEMİYOLOJİ

Yüksek morbiditesine rağmen endometriyozisin insidans, prevalans ve risk faktörleri halen netlik kazanmamıştır.³³ Endometriyozis, jinekolojik sebeple opere edilen hastaların %1'inde, sterilizasyon uygulanan hastaların %1-7'sinde, pelvik ağrı nedeni ile laparoskopi yapılan hastaların %12-32'sinde, infertilite nedeni ile laparoskopi yapılan hastaların %9-50'sinde görülür. Endometriyozis, kronik pelvik ağrı ve dismenore nedeni ile laparoskopi olan genç kızların %50'sinde tespit edilmektedir.^{34,35}

2.1.1. Sosyodemografik Faktörler

İrk: Endometriyozisin beyaz ırkta siyahlara göre daha sık izlendiği, en sık olarak da Asyalılarda izlendiği tespit edilmiştir.³⁶

Yaş: Menarş öncesi ve menopoz döneminde görülme sıklığı azalırken, hastalık üreme çağında pik yapmaktadır. Tanısı genellikle 25 ile 30 yaş arasında konulmaktadır. Ancak tanı konma yaşı ile hastalığın şiddeti arasında bir ilişki saptanamamıştır.³⁷ Endometriyozis nedeni ile cerrahiye ihtiyaç gösteren kadınların %5' inden azı postmenapozaldir ve çoğu östrojen tedavisi almıştır.³⁸ Endometriyozis premenarşial kızlarda nadirdir. Ancak kronik pelvik ağrı ve dispareni yakınmaları olan adolesanların ve 20 yaşından küçük genç kadınların %50'sinden fazlasında tespit edilebilir.^{34,39} 17 yaşından küçük genç kadın olguların birçoğu, müller kanalı anomalisi ve servikal veya vajinal tıkanıklıkla ilişkilidir.⁴⁰ Kronik pelvik ağrı sikayetiyle laparoskopi yapılan 20 yaş altı gruptaki kadınların oranının % 38'den % 65'e yükseldiği belirtilmektedir.^{34,41}

Medeni Durum: Endometriyozis ve medeni durum öyküsü (medeni durum, evlilik yaşı) arasında bir ilişkiye rastlanmamıştır.⁴²

Sosyo-ekonomik faktörler: Ekonomik durumu düşük kadınlarda endometriyozis olgusunda bir artışın varlığı gösterilmektedir. Kuzey İtalya’da olgu-kontrol çalışmalarından elde edilen bilgilere göre 241 endometriyozisli olgunun eğitim düzeyinin, 437 bireyden oluşan kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Çalışmadan elde edilen verilerden 7 yıldan az eğitilmiş olanlar ile 12 yıl ve daha fazla eğitim alanlar kıyaslandığında, eğitim düzeyi arttıkça hastalığa yakalanma oranında da bir artışın olduğu vurgulanmaktadır.⁴³

Kilo ve Boy: Cramer ve ark.⁴⁴ tarafından yapılan çalışmada, yüksek kilolu ve düşük kilolu olan kadınlar arasında endometriyozis riski açısından bir farklılığın olmadığı bildirilmektedir. Yapılan çalışmada olguların çoğunun >1,66 cm’den uzun olduğuna işaret edilmektedir.

Hediger ve ark. ise endometriyozisin uzun-ince vücut tipi ve düşük vücut kitle indeksine sahip kadınlarda daha sık görüldüğünü bildirmiştir.⁴⁵ İnfertil kadınlarda, endometriyozis prevalansı vücut kitle indeksi ile korelasyon gösterir.⁴⁶

2.1.2. Sağlık Alışkanlıkları

17 yaş öncesi sigaraya başlamış ve günde 1 veya daha fazla paket sigara içen kadınların endometriyozise yakalanma risklerinin, sigara içmeyen kadınlara göre daha düşük olduğu saptanmıştır.⁴⁴ Bir başka çalışmada bu bulguya karşıt olarak Parazzani ve ark.⁴² ise sigara içme alışkanlığının ovaryan endometriyozisi olanlarda ve kontrol gruplarında herhangi bir fark yaratmadığını göstermişlerdir. Alkol ve kafein kullanımının endometriyozis oluşumu riskini arttırdığı tespit edilmiştir.³⁷

Egzersiz: Küçük yaşta egzersize başlayan ve haftada 2 saat düzenli egzersiz yapan kadınlarda, egzersizin endometriyozise yakalanma açısından koruyucu bir etkiye sahip olduğu saptanmıştır.⁴⁴

2.1.3. Menstruasyon ve Üreme Faktörleri

Menstrüel siklus özellikleri ve reproduktif öykü endometriyozis için risk faktörlerini belirlemektedir. Erken menarş ve kısa menstrüel sikluslar endometriyozis için artmış riskle ilişkilidir.³³ Çok doğum, uzamış laktasyon süresi ve geç menarş (14 yaş sonrası) endometriyozis riskini azaltırken,⁴⁷ doğum yapmamış olmak, erken menarş/geç menopoz, uzamış menstruasyon ve mülleryan anomaliler endometriyozis riskini artırır.⁴⁸ Gebeliğin, hem belli bir süre menstruasyon olmaması, hem de serviks dilatasyonuna bağlı menstrüel akışı kolaylaştırması nedeni ile riski azalttığı öne sürülmektedir. Ancak gebeliğin koruyucu etkisi zamanla azalır ve son doğum üzerinden geçen süre ile birlikte endometriyozis riski de artar.⁴⁹ Endometriyozis postmenopozal hastalarda nadiren tespit edilir. Sosyoekonomik seviyesi yüksek olan kadınlarda endometriyozisin daha sık görülmesinin, gebeliği ertelemelerinden dolayı olduğu düşünülmektedir.⁵⁰

2.1.4. Çevresel Faktörler

Araştırmalar arasında çelişkili sonuçlar bulunsa da, endometriyozis gelişiminin bazı dioksin benzeri çevresel etkenlere maruziyetle ilişkili olduğu tespit edilmiştir.⁵¹

2.2.PATOGENEZ

Günümüzde farklı patogenetik mekanizmalarla 3 tip endometriyozis tanımlanmaktadır,³¹

-Ovaryan endometriyomalar

-Derin invaziv endometriyozis (Rekto-vajinal adenomyotik nodül)

-Peritoneal endometriyozis

Peritoneal endometriyozis retrograd implantasyondan, over endometriyozisi çöломik metaplaziden ve rektovajinal endometriyozis Müller kanalı kalıntılarında gelişmektedir.

2.2.1. Ovaryan Endometriyomalar

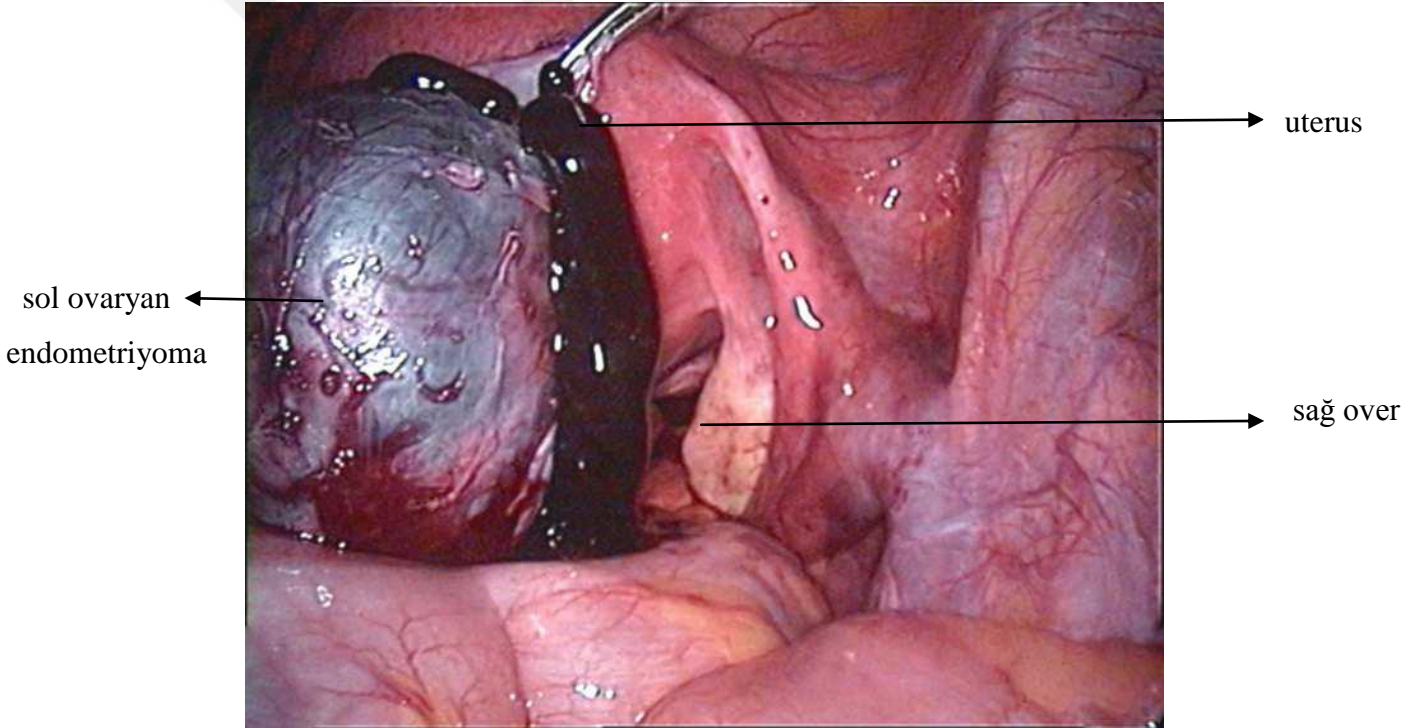
Endometriyotik odakların overde yerleşerek kistik yapıya ulaşmış, kitle etkisi yapmış haline 'Endometriyoma' denir. Ovaryan endometriyoma patogenezinde üç model ortaya atılmıştır:

- Over yüzeyine yapışmış endometriyal implantların kanaması ve over korteksinin inversiyonu ile birlikte bu implantların invajinasyonu

- Fonksiyonel over kistlerinin, over yüzeyindeki endometriyotik implantlarla sekonder tutulumu

- Overi örten çöломik epitelin metaplazisi

Endometriyotik kistlerin iç yüzeylerinin laparoskopi ile inspeksiyonu ve in situ alınan biyopsi ile aktif endometriyotik implantların kist inversiyonu olan bölgelerde lokalize olduğu doğrulanmıştır.⁵² Bu bulgular, çoğu endometriyotik kistin, over yüzey epiteline implante olan endometriyal hücrelerin invajinasyonu sonucu oluştuğunu desteklemektedir. Bazı büyük endometriyomaların luteal veya foliküler over kistlerinin histolojik karakteristiklerini gösterdiğinin gözlenmesi ve over foliküllerinin transvajinal takibi ile endometriyoma kisti gelişebildiğinin gösterilmesi, fonksiyonel over kistlerinin de endometriyoma patogenezinde rol oynuyor olabileceğini düşündürmüştür.⁵³

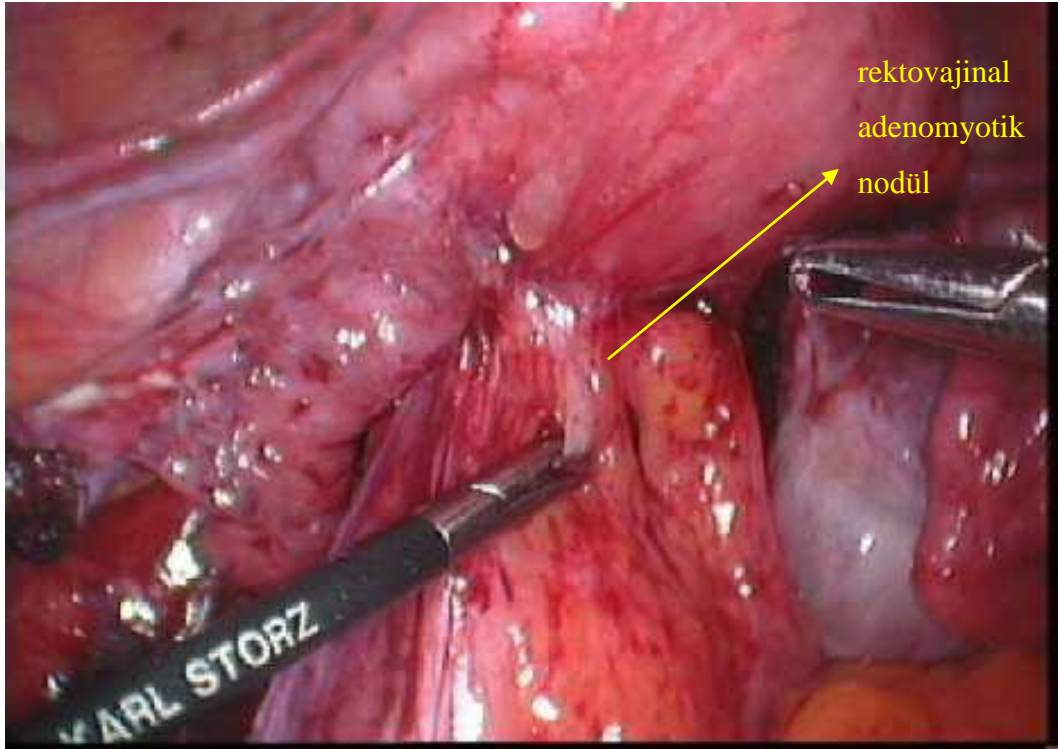


Şekil.2 Ovaryan endometriyoma

2.2.2. Derin İnvaziv Endometriyozis (Rekto- Vajinal Adenomyotik Nodül)

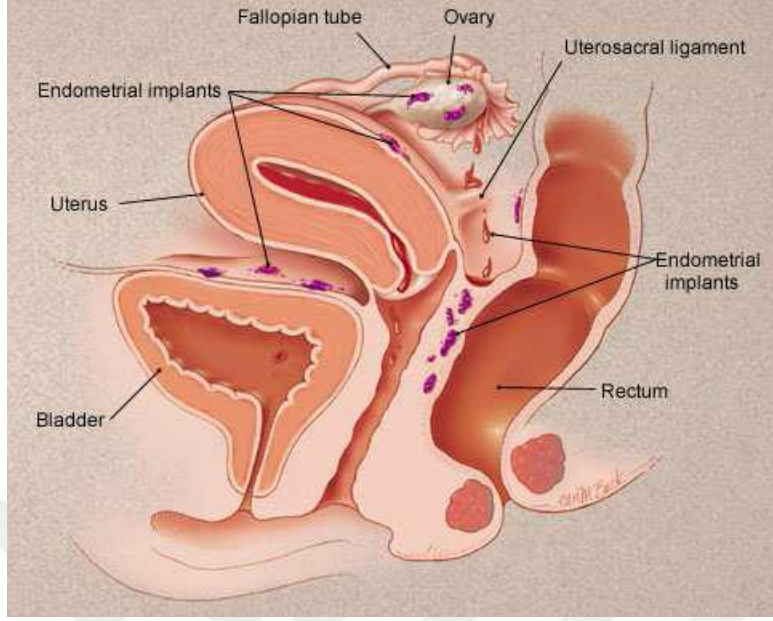
Rektovajinal adenomyotik nodülün patogenezinin ise rektovajinal septumda lokalize olan mülleryan kalıntıların metaplazisi ile ilişkili bir antite olduğuna inanılmaktadır ve mülleryan kalıntıların metaplastik değişikliklerinin, düz kas proliferasyonundan sorumlu

oldukları, uterus içindeki adenomyozise benzer bir görünüm meydana getirdikleri belirtilmektedir.⁵⁴ Rektovajinal adenomyotik nodülün ve adenomyozisin her ikisinde de zayıf farklılaşmayı gösteren benzer immün-histokimyasal sonuçların bulunması, her iki dokunun steroidlere zayıf yanıt vermesi ve lezyonun cerrahi olarak çıkarılmasını takiben nüksün izlenmemesi bu hipotezi destekleyen bulgulardır.



Şekil.3 Rektovajinal adenomyotik nodül

2.2.3. Peritoneal Endometriyozis



Şekil.4 Endometriyozisin peritoneal lezyonları

2.2.3.1. Retrograd Menstrüasyon (İmplantasyon) Teorisi:

Tüm endometriyozis olgularını açıklayabilecek tek bir mekanizma olmamasına rağmen, birçok kanıt Sampson'un canlı endometriyal dokunun retrograd menstruasyon ve implantasyonu teorisinin endometriyozis patogenezinde primer mekanizma olabileceğini desteklemektedir.²⁶ Bu teoriye göre endometriyotik lezyonlar, canlı endometriyal dokuların reflü yoluyla pelvik organlara ya da peritoneal yüzeye yapışmalarıyla oluşmaktadır.⁵⁵ Bu kanıtlar;

· Menses sürecinde L/S yapıldığında, patent fallop tüpleri olan kadınların %75-90'ında peritoneal sıvıda kan saptanmıştır.⁵⁶

· Menses sürecinde peritoneal sıvıdan elde edilen viable endometriyal hücreler hücre kültüründe yaşayabilmektedir. Aynı zamanda peritonun mezotelyal yüzeyine yapışmakta ve penetre olabilmektedir.⁵⁷

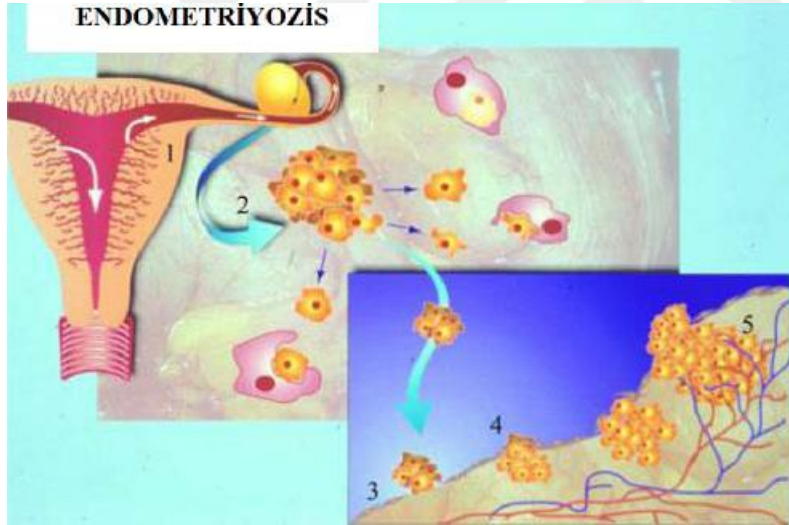
· Endometriyozis prevalansı, obstrüktif mülleryan anomalisi olan kadınlarda menstrüel akımı engellemeyen malformasyonu olan kadınlardan daha fazladır.⁵⁸

· Erken menarş, kısa menstrüel siklus ve menorajisi olan kadınlarda endometriyozis insidansı artmıştır.³³

· Endometriyozis en sık overlerde, takiben ön ve arka kul-de-sak, uterosakral ligamanlar, uterus arkası ve arka round ligamentte olmak üzere sıklıkla pelvisin askı kısımlarında gözlenmektedir.²⁸

· İnsan dışı primatlarda cerrahi olarak indüklenmiş peritoneal menstruasyon ya da menstrüel endometriyumun retroperitoneal ekimi sonrası ve kendi menstrüel dokuları peritona ekilen kadınlarda deneysel endometriyozis oluşturulabilir.⁵⁹

Scott ve Te Linde,⁶⁰ 1950 de dökülmüş endometriyal hücrelerin implantasyon kapasitelerinin olduğunu göstermişlerdir. Bu bulgular canlı endometriyal hücrelerin adhezyon ve implantasyon yeteneklerini ispatlamış ve endometriyotik lezyon oluşturma potansiyellerini göstermiştir.



Şekil.5 Retrograd Menstrüasyon Teorisi

1: Fallop tüplerinden retrograd menstrüasyon

2: Abdomene ulaşma

3: Peritoneal yüzeye yapışma

4: İnvazyon

5: Yeni damar oluşumu

Endometriyozis gelişen kadınlarda, endometriyal hücreler/parçalar immün sistem/inflamatuvar cevaptan kaçır, peritoneal mezotelyal hücrelere eklenir, submezotelyal ekstrasellüler matriksi istila eder ve burada makroskopik hastalığı oluştururlar. Ancak bu yolla endometriyozis gelişiminde, periton sıvısı ve içeriğinin immün, hormonal, genetik, çevresel faktörleri ve endometriyotik hücrelerin invazif potansiyelleri gibi etkenler belirleyici olmaktadır.⁶¹

2.2.3.2. Çöломik Metaplazi Teorisi

Çöломik metaplazi teorisi 1919’ da Meyer tarafından tanımlanmıştır. Çöломik kavite farklılaşmamış hücreler içermektedir. Bu teori; embriyonik çalışmaların sonucuna dayanarak, endometriyumu da içeren tüm pelvik organların, çöломik kaviteyi döşeyen hücrelerden türemiş olduğunu savunmaktadır.⁶²

Çöломik metaplazi teorisi, endometriyozisin çöломik epitelden kaynaklanan (periton ve plevrada lokalize) mezotelyal hücrelerde gerçekleşen spontan metaplazi sonucunda oluştuğunu savunmaktadır.

Bu teoriye göre endometriyozis pelvik peritonu döşeyen hücrelerin infeksiyöz, hormonal veya diğır uyarımlarla metaplazisi ile oluşmaktadır. Çöломik kavite (periton) farklılaşmamış hücreler ve endometriyal dokuya dönüşme potansiyeli olan hücreler içermektedir. Bu teörinin destekçisi olarak endometriyozisin plevral kavite gibi atipik yerlerde görülmesi,⁶³ hiç menstrüasyon kanaması olmamış kadınlarda gösterilmesi⁶⁴, prepubertal olgu sunumlarının olması⁶⁵ ve bazı erkeklerde de endometriyozisin tespit edilmesi⁶⁶ gösterilmektedir.

Sampson,⁶⁷ kendi orijinal yazısında, peritoneal endometriyozis odağının aynı zamanda ‘kist içerisinde mevcut bazı özgün irriteranlar tarafından peritoneal endotelin hem yapısal hem de fonksiyonel özelliklerini içeren tipik endometriyal dokuya metaplazisinin uyarılması sonucunda’ gelişebileceğini belirtmiştir. Bazı gözlemler, en azından bazı olgularda, endometriyozisin spontan ya da indüklenmiş çöломik metaplazi sonucunda oluştuğunu savunmaktadır:

- Endometriyozis, menarş öncesi kız çocuklarında, hiç menstrüasyon olmamış kadınlarda ve rölatif olarak az menstrüel siklusları olan adölesan kızlarda gözlenmiştir.^{64,65,68}

- Anatomik bir defekt olmadığı sürece sağlam endometriyal hücreler toraksa giremeyecekleri için implantasyon teorisi, plevral ve pulmoner endometriyozis olgularını (hemen hemen hepsi sağ tarafta gözlenir) açıklayamaz.⁶⁹ Steroid hormonlar ya da dejenere olmuş endometriyal hücrelerden peritoneal sıvıya salınan kimyasal uyarılar (torasik kavite ile sağ hemidiafragma aracılığıyla iletişim sağlar) tarafından indüklenmiş plevral (periton ve mülleryan kanal gibi çöломik epitelden kaynaklanan) metaplazi bu durumu açıklayabilecek makul bir mekanizmadır.

- Ekstremiteler (baş parmak, kalça, diz) gibi endometriyozisin nadir bulunduğu lokalizasyonları açıklayabilecek tek mekanizma, yanlış entegre olmuş çöломik epitelde (erken embriyogenez süresince mezenkimal ekstremiteler tomurcuklarına yakın) metaplazidir.⁷⁰

- Yüksek doz östrojenle tedavi edilen erkeklerde, nadir de olsa endometriyozis (mesane, abdominal duvar) gözlenmiştir.⁶⁶

- Over yüzey epiteli ve stromal hücrelerinin üç boyutlu kollajen jel ortamda östradiolle kültüre edilmesi sonucunda endometriyal bez ve stroma oluşumu gerçekleşir.⁷¹

- Ötopik (uterus içinde) ve ektopik (uterus dışında) endometriyum, endometriyotik implantların normal endometriyal dokunun ototransplantasyonu olduğu şeklindeki görüşle uyuşmayacak şekilde, hem morfolojik hem de fonksiyonel açıdan farklıdır.

2.2.3.3. İndüksiyon Teorisi

Çöломik metaplazi teorisinin daha genişletilmiş formudur. İndüksiyon teorisine göre, endojen biyokimyasal ve immünolojik faktörlerin primitif peritoneal hücrelerin endometriyal dokuya dönüşümünü tetiklediği savunulmaktadır. Bu teori Levander ve Normann'ın dişi tavşanlar üzerinde yaptıkları deney ile desteklenmiş, ancak kadınlarda ve primatlarda gösterilememiştir.⁷² Deneysel bir çalışmada Matsuura ve ark., in vitro over yüzey epitelinde endometriyal stromal hücrelerin 17 beta östradiole maruz bırakıldığında çöломik metaplazi olduğunu göstermişlerdir.⁷¹ Bu çalışmada periton sıvısındaki 10 katı östrojen konsantrasyonu kullanılmıştır. Bu da overde endometriyozisin daha sık görülmesini açıklamaktadır.

2.2.3.4. Doğrudan İmplantasyon Teorisi

Epizyotomi yerinde, sezaryen ve diğer cerrahi skaralarda endometriyozis oluşumunu izah etmektedir.⁷³

2.2.3.5. Lenfatik ve Vasküler Metastaz Teorileri

1925 yılında Halban tarafından endometriyal hücrelerin uterin damar ve lenf sistemine girerek uzak organlara taşındığı tariflenmiştir. Ekstrapelvik endometriyozis nadirdir (% 1-2). Ekstrapelvik endometriyozis, hemen hemen vücudun tüm organlarında oluşabilir.⁷⁴ Örneğin pulmoner endometriyozis, menstruasyon sırasında asemptomatik nodül, pnömotoraks, hemotoraks veya hemoptizi bulguları ile karşımıza çıkar.⁶⁹ Endometriyal hücrelerin lenfatik sistem aracılığı ile uzak bölgelere metastaz yapması, örneğin plevra, umblikus, retroperitoneal bölge, alt ekstremiteler, vajen ve servikse ulaşması anatomik olarak lenfatik sistem aracılığı ile mümkündür. Otopsi çalışmalarına göre, pelvik endometriyozis olgularının % 29'unda pelvik lenf nodlarının endometriyozis içerdiği görülmüştür.⁶² Ayrıca endometriyal adenokarsinomun lenfatik yolla yayılma eğilimi, endometriyumun bu yolla kolaylıkla taşınabildiğini göstermektedir.⁷⁵ Sampson, adenomyozisi olan kadınların uterin venlerinde endometriyal doku göstermiştir.⁷⁶ Lenfatik ve vasküler metastaz teorisi, üretra (obstrüksiyon yapması nedeni ile önemlidir), kemik, kas, beyin, sinir, akciğer parankimi, barsak, deri lenf bezleri, vertebra ve ekstremiteler gibi nadir yerlerde görülen endometriyozis olgularının patogenezini açıklama noktasında yardımcıdır.

2.2.3.6. Embriyonik Kalıntı Teorisi

Embriyonik kalıntı teorisi Von Recklinghausen tarafından 1890'larda ortaya atılan bir teoridir.⁷⁷ Bu teori mülleryan sistemin kalıntısı olan hücrelerin spesifik uyarılarla aktive olduğunu ve endometriyal hücrelere farklılaştığını savunmaktadır. Erkeklerde rapor edilen nadir endometriyozis olguları da bu teori ile açıklanmıştır.

2.2.4. Genetik Faktörler

Endometriyozisin ailevi kalıtımının olduğu uzun süredir bilinmektedir.⁷⁸ Hastalığın insanlarda ve insan dışı primatlarda bazı ailelerde görülme sıklığı artmıştır.⁷⁹ Monozigotik ve dizigotik ikizlerde sıklıkla saptanır ve ikiz olmayan kız kardeşlerde hastalığın başlangıç yaşının benzer olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle hastalığın gelişiminde belirgin bir Mendelyen kalıtım paterni belirlenememiş, multifaktöryel kalıtım kabul edilmiştir.⁸⁰

Simpson ve ark.⁷⁸ birinci derece akrabalarında endometriyozis olan kadınlarda % 6.9 oranında hastalığın geliştiğini saptamışlar ve kontrol gruplarında hastalığın görülme oranını % 0.9 olarak bildirmişlerdir. Birinci derece akrabalarında endometriyozis olan hastalarda % 61 oranında hastalığın ağır seyrettiği, buna karşın aile öyküsü olmayanlarda hastalığın % 24 oranında ağır seyrettiği gösterilmiştir.⁸¹ Birinci derece akrabalarda endometriyozisin mevcut olduğu ailelerde altı kuşak boyunca riskin arttığı gözlenmiştir.⁸²

Simpson, endometriyozis gelişimine yol açabilecek genlerin dökülen endometriyal hücrelerin büyümesini, peritoneal yüzeylere yapışıp invaze olmasını, proliferasyonunu, neovaskülarizasyonu veya inflamatuvar yanıtı kontrol eden moleküler süreçleri yönettiğini ileri sürülmüştür.⁷⁸ Gerçekten de endometriyozisli kadınların ötopik endometriyumunda hastalığın patogeneziyle bağlantılı bazı gen ürünlerinin anormal ekspresyonu buna kanıttır. Somatik kromozomlardaki genetik alterasyonlar ve tümör supressör genlerini inaktive eden DNA delesyonlarının, endometriyozisin başlangıcı, devamı veya ilerlemesinde katkıda bulunan olaylar olduğu öne sürülmektedir.⁸³ Çok sayıda genetik polimorfizimin endometriyozis ile ilişkisi tanımlanmaktadır.⁸⁴

Neredeyse tüm kadınlarda peritoneal kaviteye menstrüel debrisler taşınır ve birçok çalışmada peritoneal kavitede canlı endometriyal hücreler görülmüştür.⁵⁷ Ancak her kadında endometriyozisin gelişmemesini Vinatier ve ark.⁸⁵ iki teori ile açıklamıştır. Birinci teoriye göre problem endometriyal dokudadır ve normal peritoneal temizlenmeye direnç gösterir. İkinci teoriye göre ise problem hücrel ve hümorale immünitededir. Genetik olarak endometriyozise predispoze endometriyal dokunun reflüsünün peritoneal kavitede proinflamatuvar yanıtları bozarak hastalığı oluşturuyor olması da mümkündür. Endometriyozisli hastaların birinci derece akrabalarında, hastalık riskinin yedi kat fazla olduğu gösterilmiştir.^{78,80}

Epidemiyolojik araştırmalar endometriyozis patogenezinde HLA-B7 alleli ile ilişki olabileceğini düşündürmektedir. HLA-B7 ekspresyonu, natural killer (NK) hücre ve T lenfosit aracılıklı sitotoksik aktivitenin inhibisyonu ile ilgili bulunmuş ve bu da ektopik endometriyal hücrelerin büyümelerinin bir genetik kontrol altında olabileceğine işaret etmektedir.⁸⁶

2.2.5. İmmunite

Vinatier ve ark.'nın⁸⁵ ikinci teorisine göre problem hücrel ve hümoral immünededir. Bu hipotez endometriyal implant ve inflamatuvar hücrelerin peritoneal kaviteye ulaşış, implantların proliferasyonunu başlatan, kapillerlerin desteğine (vasküler endotelial büyüme faktörü aracılığıyla) ve peritoneal inflamasyonun bu alandaki lökosit kemotaksisine yol açan değişik sitokinlerin sekresyonunu açıklar. Endometriyozisli kadınlarda immun sistemde değişiklikler olabilir ve hastalık, pelvik kaviteden kaynaklanan canlı endometriyal hücrelerin azalmış immünolojik klirensi sonucu gelişebilir.^{87,88}

Kadınlarda peritoneal kaviteden endometriyal hücrelerin temizlenmesinin mekanizması tam olarak anlaşılammıştır, ancak bu mekanizmada NK hücrelerin rol aldığı düşünülmektedir.⁸⁷ Endometriyozisli kadınlarda otolog ve heterolog endometriyal hücrelere karşı azalmış peritoneal ve periferel NK hücre aktivitesi ve sitotoksite gözlenmiştir. Endometriyozisli olguların ötopik endometriyumunda kontrol grubu olgulara göre NK hücreleri inhibe edecek daha fazla madde salgılanmakta ve peritoneal ortam NK hücreleri için uygunsuz hale gelmektedir.⁸⁹ Anormal NK aktivitesi ektopik endometriyum gibi kronik antijenik uyarıya yanıt olarak veya endometriyozisle ilişkisiz otoimmun bir olayın sonucu olabilir.

Endometriyozisli kadınlarda peritoneal sıvı; artmış miktarı, artmış inflamasyon, artmış beyaz küre ve makrofaj konsantrasyonu ve bu makrofajların artmış aktivasyonu ile belirgin olarak farklıdır. Bazı bulgular peritoneal sıvıdaki makrofaj ürünlerinin endometriyozis başlangıcı, beslenmesi ve ilerlemesi üzerinde aktif rolü olduğunu söylemektedir.⁸⁷ Aktive peritoneal makrofajlar ve dolaşımdaki monositler endometriyozis hastalarında ektopik endometriyal hücreleri ortadan kaldırmak yerine ektopik endometriyal hücrelerin proliferasyonunu arttıran interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), interlökin-10 (IL-10), protein 40 (p40), tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) ve transforming büyüme faktörü-beta (TGF- β) gibi bazı sitokin ve büyüme faktörleri salgılamaktadır.⁹⁰ IL-8 ve TNF- α gibi sitokinlerin endometriyal hücre proliferasyonu, endometriyal adhezyon ve anjiogeneze öncülük ettiği bilinmektedir. Endometriyozisi olan kadınlarda sadece peritoneal makrofaj değil, aynı zamanda periton kaynaklı mezotelial hücreler ve endometriyotik lezyonlar da IL-1 ve TNF- α gibi sitokinler salgılamaktadır. Bu sitokinler, IL-8 gibi diğer sitokinleri ve normal T hücre ekspresyonu ve sekresyonlarını da stimüle etmektedir. T hücre

ekspresyonu ve sekresyonu, makrofajlar, T lenfositler ve eosinofiller için kuvvetli bir uyarıcı ve aktivatörken, IL-8 ise anjiogenez için kuvvetli bir uyarıcı ve aktivatördür.⁹¹

Pertitoneal sıvıdaki hücrelerin yaklaşık %30-50'si lenfositlerdir ve total sayıları endometriyozisli olgularda daha yüksektir.⁹² Endometriyozisli olgularda hücre aracılı immünitede değişiklikler kanıtlanmıştır. Endometriyozisli olgularda peritoneal sıvı örneklerinde T supresörlere oranla artmış T helper toplulukları, artmış CD4: CD8 oranı bildirilmiş, bu kadınlarda artmış bir hücrel immün aktivite gösterilmiştir.

Endometriyoziste otolog endometriyal dokuya karşı azalmış T hücre aracılı sitotoksinite, azalmış B hücre proliferasyonu ve azalmış lenfositik infiltrasyon gözlemlenmiştir.⁹³

Endometriyozisli hastalarda periferik kan lenfositlerinin endometriyal antijen ve hücrelerle karşılaştığında düşük proliferasyon gösterdiği ve daha az yıkım yaptığı gösterilmiştir.^{88,93}

VEGF hem fizyolojik hem patolojik anjiogenezde rol oynayan kuvvetli bir anjiogenik faktördür. VEGF kaynakları ötopik endometriyum, ektopik endometriyal doku ve peritoneal sıvı makrofajlarıdır. VEGF'nin peritoneal endometriyozisin etyolojisi ve devamında rolüne dair giderek artan kanıtlar sunulmaktadır.⁹⁴ Endometriyozisli olguların GnRH agonisti ile tedavisinin peritoneal sıvıda VEGF'yi azaltması, endometriyozis oluşumu ve devamında VEGF'nin rolü olduğunu göstermektedir.

Sağlıklı kadınlarda, menstrasyon hücrelerinin çoğu programlı hücre ölümüne (apoptozis) uğramakta ve yaşamlarını sürdürememektedir. Endometriyozisli olan kadınlarda ise, apoptozis mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte menstrasyon hücrelerinin büyük bir çoğunluğu apoptozise uğramamakta, böylelikle canlı hücrelerin sayısı artmakta ve fizyolojik aktivitenin devam ettiği bildirilmektedir. Endometriyozisli hastaların ötopik endometriyal hücrelerinin geç sekretuar faz ve menstrasyon fazında hücre yıkımı ve hücre siklusunu kontrol eden apoptozise dirençli olduğu saptanmıştır. Ektopik endometriyum apoptozise daha dirençli gibi görünmektedir.⁹⁵ Endometriyozisli hastalarda, Bcl-2 anti-apoptotik genin endometriyal dokulardaki ekspresyonunun arttığı ifade edilmektedir. Jones ve ark., ektopik endometriyum hücrelerinde Bcl-2 sayısında ötopik dokularla kıyasladığında anlamlı bir biçimde yüksek olduğunu gözlemlemiştir. Apoptozise direnç peritoneal kaviteye ulaşan endometriyal hücrelerin yaşamasını uygun hale getirebilir ve aynı zamanda makrofaj aracılı immün yanıtta ektopik endometriyumun direncini açıklamaya yardımcı olabilir.⁹⁶

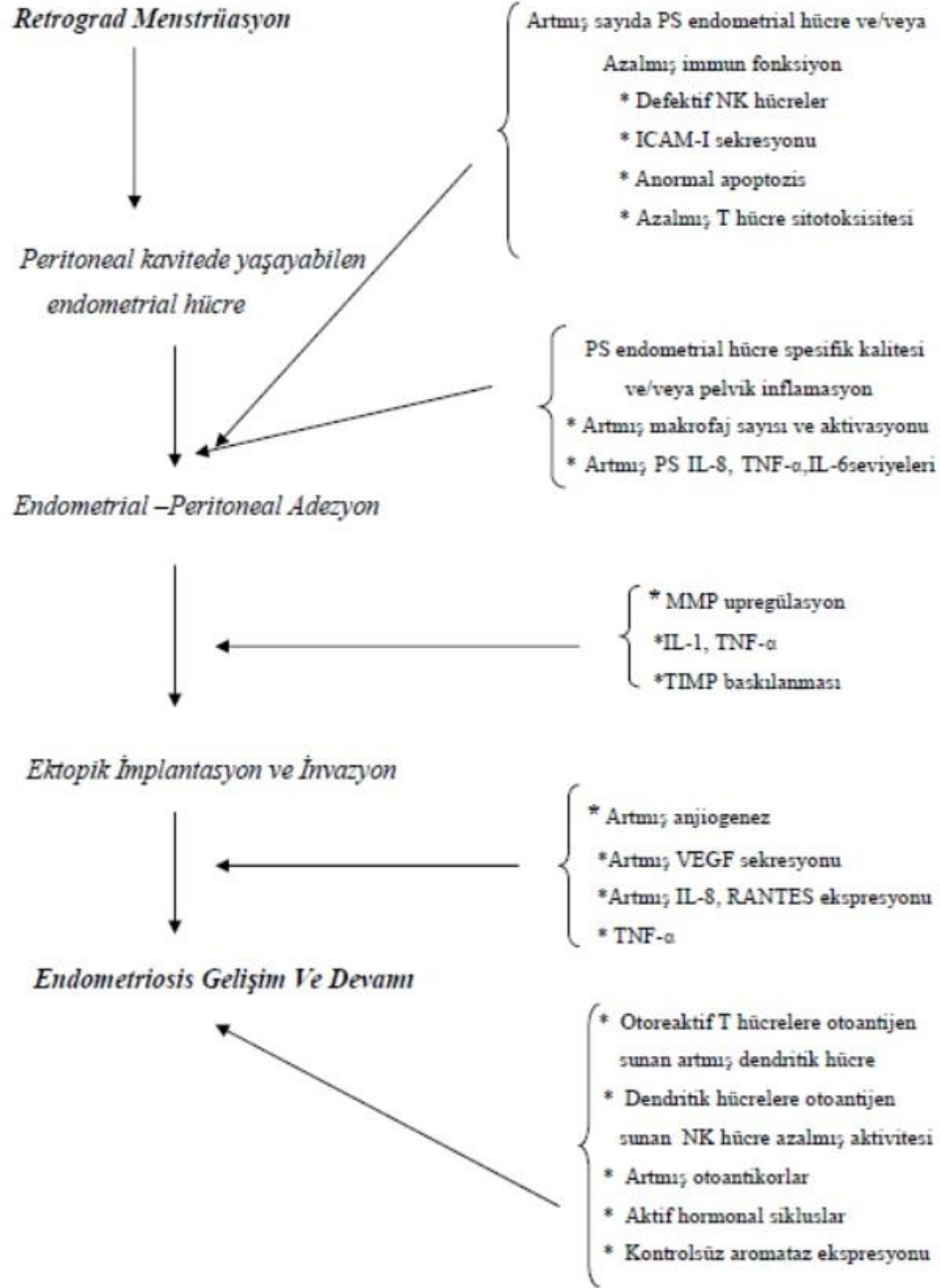
Normal durumlarda reflü olan endometriyal hücreler ekstraselüler matrikse yapışmaz ve bu hücreler kendi adhezyon reseptörlerinden farklı uyarıları alarak apoptozise uğrarlar. İmmün tanımadan kaçma mekanizması, immünoisit-endometriyal implant etkileşmesini engelleyen protein sekresyonu ile gerçekleşir. Bu faktörlerden birisi çözünebilir adhezyon molekülü olan interselüler adhezyon molekülü-1 (ICAM-1)'dir. ICAM-1 bir grup immün hücrede sentezlenen hücre yüzey integrin ligandı olan bir koreseptördür.⁸⁷ Endometriyotik stromal hücrelerin ötopik endometriyal hücrelerle karşılaştırıldığında daha fazla çözünebilir ICAM-1 salgıladığı gösterilmiştir. Ayrıca endometriyotik doku kültürleri endometriyal stromal hücre kültürleri ile karşılaştırıldığında ICAM-1 mRNA ve protein sentezinin fazla olduğu gösterilmiştir.⁹⁷

Diğer bir hipotez ise Fas antijeni (Fas) -Fas ligand (Fas L) ekspresyon sistemidir. Fas L eksprese eden hücreler Fas bulunduran immün hücreler ile bağlandıktan sonra Fas reseptörü olan immün hücrelerin apoptozise uğramasına neden olur. Makrofajlardan salınan büyüme faktörlerine yönelik yapılan bir çalışmada platelet derive büyüme faktör (PDGF) ve transforming büyüme faktör- $\beta 1$ 'in (TGF- $\beta 1$) Fas L ekspresyonunu arttırdığı ancak bazik fibroblast büyüme faktörünün (FGF) ekspresyonu etkilemediği saptanmıştır. Bu şekilde immün hücreler Fas L taşıyan endometriyal epitel hücreleri ile bağlandıktan sonra apoptozise uğrar ve endometriyal epitelyal hücreler immün yanıtta korunur.⁹⁸

Endometriyozisli hastaların periton sıvılarında TNF – α konsantrasyonu artmıştır ve bazı çalışmalarda artmış konsantrasyon hastalığın evresi ile paralellik göstermiştir. Ayrıca bu sitokinin peritoneal sıvıdaki konsantrasyonunun ölçümü bize cerrahi dışında endometriyozis tanısı koyulmasında yardım edebilir. Bu nedenledir ki endometriyozisin tedavisinde TNF- α blokerleri faydalı olabilir.⁹⁹

Matriks metalloproteinazları (MMP) ekstraselüler matriksi yıkan enzimlerdir.¹⁰⁰ Normal endometriyumda ekspresyonları ovaryan hormonlara bağlıdır. MMP-1, MMP-3 ve MMP-7 seviyelerinin proliferatif fazda arttığı, sekretuar fazda ise azaldığı saptanmıştır. Aynı zamanda bu enzimler tümöral hastalıklarla ve endometriyozisle ilişkilendirilmiştir.^{100,101} MMP aktivitesi progesteronun kontrolü altındadır. Ancak endometriyozisli hastalarda ekspresyonları progesteron supresyonuna dirençlidir.¹⁰⁰ Endometriyozisli hastaların ötopik endometriyumunda artmış MMP-2 ve azalmış doku MMP inhibitörü seviyeleri saptanmıştır. Başka bir çalışmada ise ötopik endometriyal

dokuda kontrol grubuna göre artmış VEGF, MMP-1, MMP-9, Angiopoietin 1-2 seviyeleri saptanmıştır.¹⁰² Bu bulgular sorunun kaynağında menstrüel reflünün de öncesinde implantasyon yeteneği olan anjiyogeneze yatkın endometriyal hücrelerin olduğunu düşündürebilir.



Şekil.6 Endometriyozis gelişiminde immün sistemin rolü

Sağlıklı kadınlarla karşılaştırıldığında endometriyozisli kadınlarda astım, alerji, fibromiyalji, hipotiroidizm, kronik yorgunluk sendromu gibi otoimmün hastalıklar daha fazla saptanmıştır.¹⁰³

2.2.6. Hormonal Faktörler

Endometriyozisin daha sık olarak üreme yaşlarındaki kadınlarda görülmesi, hastalığın bulgularının menopozla birlikte gerilemesi, östrojen replasman tedavisi alan bazı postmenopozal kadınlarda semptomların yeniden ortaya çıkışı, endometriyozisin östrojen bağımlı bir hastalık olduğunu göstermektedir.

Östrojen üretimi ve metabolizmasındaki moleküler değişimler endometriyozisin gelişimi için gerekli östrojenden zengin ortamı oluşturmaktadır. Östrojen lokal siklooksijenaz tip 2 (COX-2) enzimini aktive ederek prostaglandin E2 (PGE2)'nin artmasına yol açar. Prostaglandin E2 ise androjenlerin östrojene dönüşümünü gerçekleştiren aromataz enzimi için önemli bir uyarıcıdır.¹⁰⁴ Periferik dokularda ve ektopik endometriyal dokularda aromataz enzimi ile androstenediondan üretilen östronun yine bu dokularda eksprese edilen 17-β-hidroksisteroid dehidrogenaz tip-1 enzimi ile daha potent bir östrojen olan östradiole dönüştürüldüğü görülmüştür. Ama östradiolü östrona dönüştüren 17-β-hidroksisteroid dehidrogenaz tip-2 enzimi ise ektopik endometriyal dokularda eksprese edilmediğinden östrojenin inaktivasyonu da gerçekleştirilememektedir. Bu durumun da tip 2 17-beta hidroksisteroid dehidrogenaz enzim aktivitesini arttıran progesteron B tipi reseptörlerinin endometriyotik dokularda bulunmamasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹⁰⁵

2.3.TANI

2.3.1. Semptom ve Bulgular

Ağrı endometriyozis ile ilgili en sık semptomdur. Semptomatik hastaların yaklaşık olarak % 75'i pelvik ağrı ve/veya dismenoreden yakınmaktadır.¹⁰⁶ Diğer semptomlar; disparoni, idrar semptomları, subfertilite, anormal menstrual kanama, kronik yorgunluk, bel ağrısıdır. Bu semptomlar diğer jinekolojik hastalıklar (pelvik inflamatuvar hastalık, ovaryan kistler, fibroid tümörler), irritabl barsak sendromu gibi hastalıklarda da mevcut olabilir.¹⁰⁷ Semptomlardaki örtüşme sıklıkla tanının birkaç yıl gecikmesi ile sonuçlanır. Endometriyozisli çoğu kadın tamamen asemptomatiktir. Endometriyozise bağlı pelvik ağrı; aktif kanama, inflamasyon artışı, ağrı mediatörleri ve implantlarla ilişkili nörolojik

disfonksiyona bağlı olabilir. Endometriyozisin evresi semptomların mevcudiyeti ve Şiddeti ile korele değildir. Bu zıt ilişki; semptomların implantların miktarından çok lokal peritoneal inflamatuvar reaksiyonla ilişkili olması ile açıklanabilir.¹⁰⁸

Endometriyozise eŐlik eden dismenore sıklıkla, menstrüel kanamanın baŐlamasından önce gerçekleşir ve genellikle menstruasyon boyunca ve bazen sonrasında da devam eder. Ağrı sıklıkla diffüz, pelviste derin yerleşimli, sert ve uyluğa yayılabilir tarzda ya da rektal basınç hissi, bulantı ve epizodik diare ile birliktelik gösterir tarzdadır. Endometriyozisli ve ağrı tarifleyen hastaların yarısıyla, üçte ikisinde intermenstrüel ağrı mevcuttur.¹⁰⁹ Endometriyomanın rüptürü sonucu oluşan kanamadan dolayı akut karın ağrısı oluşabilir.

Hastalığın yayılımı ve ağrının ciddiyeti ile evre ve endometriyozis lokalizasyonu arasındaki paradoksal ilişki iyi bir Şekilde tanımlanmıştır. Ağır hastalıklı kadınlarda hafif rahatsızlık hissi olabilir ya da hiç rahatsızlık hissi olmayabilir. Minimal veya hafif hastalığı olanlarda dayanılmaz ağrı olabilir.¹¹⁰ Ağrı özellikle alt abdomen ve pelviste lokalizedir. Dismenore disparoniye oranla daha sıktır ve hastalığın yaygınlığı ile değil derinliği ile ağrı arasında doğru orantı vardır.¹¹¹

Anormal uterin kanama; oligo-anovulasyon, luteinize rüptüre olmamış folikül, luteal faz defekti ve fibroid gibi patolojilerden kaynaklanabilir. Pelvik ağrı derin infiltratif endometriyozis implantları olan kadınlarda daha sık ve ciddi olabilir.¹¹² İnfiltrasyonun yerleşim yeri ve derinliği; dismenore, kronik pelvik ağrı, disparoni, diare, kabızlık, ağrılı defekasyon ve barsak krambı gibi semptomların ciddiyeti ve tipi ile koreledir. Özellikle, menstruasyon sürecinde olan ağrılı defekasyon ve derin ciddi disparoni, endometriyozisin posterior derin infiltrasyonlarına bağlı olabilir. Kul-de-sak, uterosakral ligament, rektovajinal septum ve vajende invaziv endometriyotik nodülleri olan hastalarda disparoni sıktır.¹¹³

Mesanedeki endometriyozis asemptomatik olabilir ya da mens süresi boyunca idrara çıkma sıklığında artma, ağrılı iŐeme, vesikal tenesmus gibi semptomlarla birlikte olabilir. Üretral endometriyozis de asemptomatik olabilir ya da gros hematüri ve kolik yan ağrısı gibi semptomlarla birlikte olabilir. Endometriyozis hidroüreteronefroza bağlı renal fonksiyon kaybına yol açabilir.¹¹⁴ Gastrointestinal sistem ile ilgili semptomlar ise; ishal, rektal kanama, konstipasyon ve diskeزيدir.

Ekstrapelvik endometriyozis olgu raporları çok sayıda mevcuttur. Pulmoner endometriyozis adet döneminde oluşan hemoptizi ve dispne ile seyreder.⁶³ Kutanöz endometroziste ise adet döneminde oluşan ciltte hassasiyet, şişlik ve kanama vardır.⁷³

Ayrıca endometriyozis tubo-peritoneal faktörlerle fertilizasyon ve implantasyonu etkilediği için infertiliteyle yakından ilişkilidir. Ancak infertilitenin tek nedeni tubal distorsiyon olmamakta, düşük oosit ve embriyo kalitesiyle zayıf over rezervi de buna katkıda bulunmaktadır.¹¹⁵

Tablo.1 Endometriyoziste klinik bulgular

Tablo 1- Endometrioziste Klinik Bulgular
Kul- de- sak veya uterosakral ligamanda lokalize hassasiyet
Kul- de- sak veya uterosakral ligamanda veya rektovajinal septumda palpe edilen hassas nodüller
Uterusun hareketi ile ağrı oluşması
Hassas, büyümüş adneksiyel kitle
Uterus ve / veya adnekslerin fiksasyonu

2.3.2. Tanı Yöntemleri

Endometriyozis östrojen bağımlı bir hastalık olması nedeni ile hemen her zaman üreme çağıdaki kadınlarda görülmektedir. Tanı genellikle 3 veya 4. dekatta konur. Tanıda yüksek duyarlılık ve özgüllük değeri olan bulgu ve belirtiler veya tanısal testler bulunmamaktadır. Subfertilitesi, dismenore ve disparoni veya kronik ağrısı olan kadınlarda endometriyozisten şüphelenilmelidir.

Endometriyozisin tanısında altın standart laparoskopi ile lezyonun gözle görülmesi ve endometriyotik odaklardan alınan biyopsi örneklerinde histolojik olarak endometriyal bezlerin ve stromanın varlığının gösterilmesidir.¹¹⁶ Ancak yapılan tüm çalışmalara rağmen yüksek sensitivite ve spesifisiteye sahip bir alternatif noninvazif test bulunamamıştır. Öykü ve fizik muayene diğer kronik pelvik ağrı nedenlerinin ayırıcı tanısını yapmada faydalı olmaktadır. Hastaların fizik muayene bulguları hastalığın lokalizasyon ve evresine bağlı

olarak değişebilir. Endometriyozisli birçok kadında muayene esnasında herhangi bir bulguya rastlanmaz. Fizik muayene, menstruasyon suresince yapıldığı zaman en yüksek tanısal sensitiviteye sahiptir. Fakat, bu dönemde dahi normal fizik muayene, tanıyı ekarte ettirmez. Tanı koymada sensitivite, spesifite ve öngörme değeri düşük olsa da, posterior vajinal fornikte sert nodüllerin palpe edilmesi, uterosakral ligamanlarda veya kul-de-sak'ta lokal hassasiyet, uterin hareketlerde hassasiyet olması, endometriyomalardan kaynaklanan adneksiyal kitlelerin bulunması endometriyozisi düşündürmektedir.¹¹⁷ Daha ileri endometriyoziste pelvik organların mobilitesinin iyice azaldığı ve fikse olduğu tespit edilebilir, retrovert uterus palpe edilebilir.

2.3.2.1. Görüntüleme Yöntemleri

Transvajinal USG (TVS) tipik endometriyoma olgularını saptamada çoğu zaman yeterlidir. CA-125 ölçümü ve abdominopelvik MRG endometriyomaların tanısında sıklıkla kullanılmaktadır.

TVS, ovaryan endometriyoma tanısını koymada ya da bu tanıyı dışlamada yararlıdır. Periton yüzeyindeki implantları saptamada ve endometriyotik adhezyonların tanısında ultrason yeterli olmamaktadır. Ultrasonografik incelemede endometriyomalar 20 mm çapa ulaştıklarında TVS'nin tanısal yeterliliği artmaktadır. Endometriyoma tanısında TVS duyarlılığı %92, özgülüğü ise %99'dur. TVS'de endometriyomalar küçük ve diffüz düzeyde internal ekojeniteye sahip hiperekojen cidarlı kistik yapılar şeklinde gözlemlenirler. Bazen kalınlaşmış septasyonlar ve duvar cidarında hiperekojen nodüler odaklar saptanabilir. Renkli Doppler akım çalışmalarında perikistik, intrakistik olmayan, hilar bölgede belirgin akım saptanabilir.¹¹⁸



Şekil.7 Endometriyomannın ultrasonografik görünümü

Manyetik rezonans görüntülemenin (MRG), endometriyozis tanısında noninvaziv bir yöntem olarak kullanımı yaygınlık kazanmaktadır. Endometriyotik lezyonlar T1 ağırlıklı serilerde hiperintens, T2 ağırlıklı serilerde hipointens olarak izlenir. Yağ bazlı MRG tekniği ile 4 mm den büyük endometriyomaların tanısı konulabilmektedir. Histopatolojik olarak gösterilmiş endometriyotik lezyonların tanısında MRG 'nin duyarlılığı %61-71 iken, özgüllüğü %60-98 olarak rapor edilmiştir.¹¹⁹



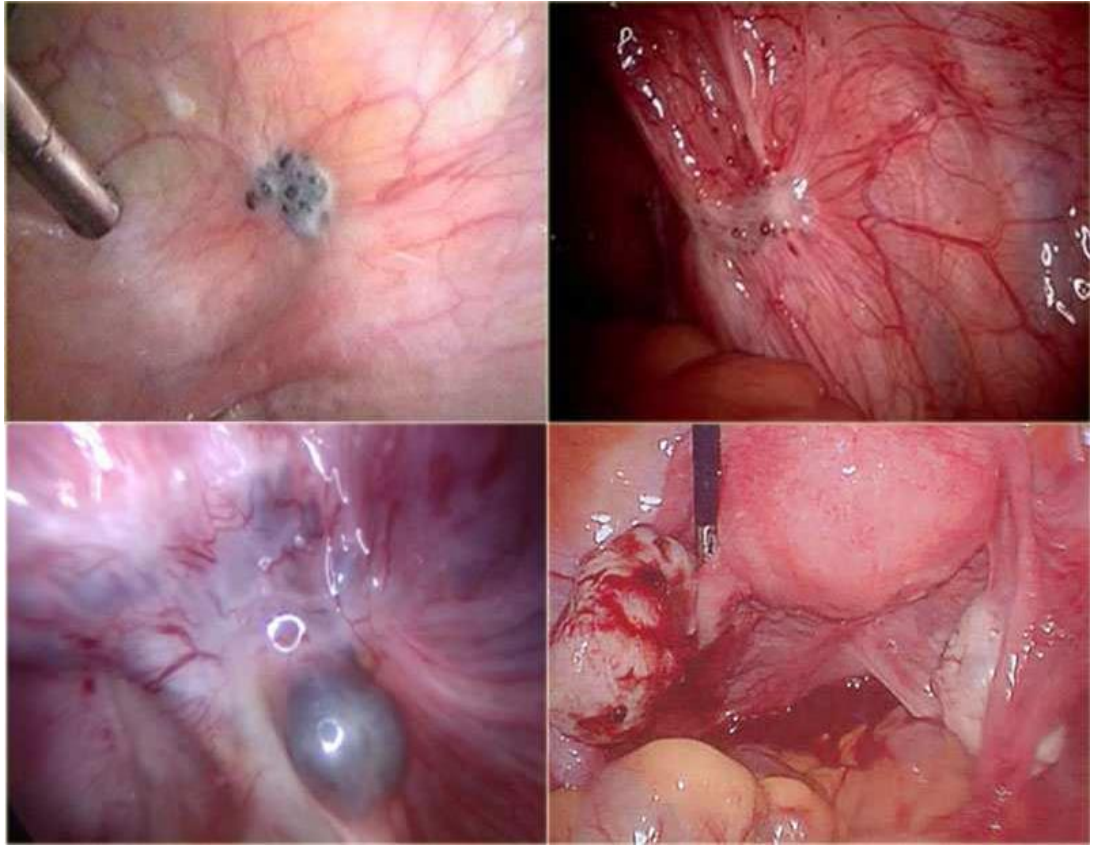
Şekil.8 Endometriyomanın MRG görüntüsü

Endometriyozis, morfolojik olarak genellikle iki boyutlu olduğu için MRG, bilgisayarlı tomografi (BT) veya ultrasonografi genellikle negatif sonuç verir. Rektum ön duvarının kul-de-sak'ı kapattığı ileri evre hastalarda MRG veya rektal ultrasonografi istenebilir.

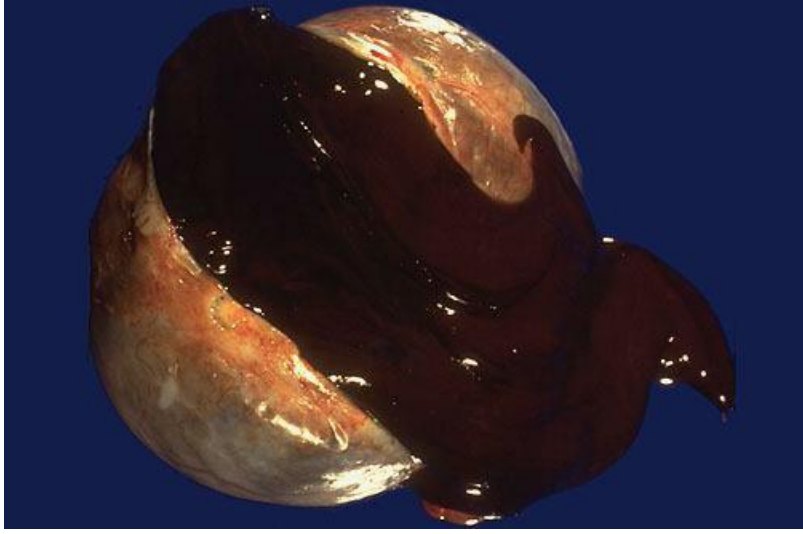
Barsaktakine benzer olarak mesane serozasından başlayan lezyon nadiren mukozaya ilerler, bu nedenle sistoskopi yeterince yardımcı olamayabilir. Bir veya iki üreterin tutulumundan, daralmasından şüphelenilen olgularda kontrastlı görüntüleme yöntemi intravenöz piyelografi (IVP) faydalı olabilir.

Opere edilen bir hastada, endometriyozisin tüm morfolojik şekilleri gözlenebilir. Klasik peritoneal implant lezyonu, değişen miktarda fibrozisle çevrili mavi-siyah 'barut yanığı'dır (sızan kandan kaynaklanan hemosiderin depozitleri), ancak implantların büyük çoğunluğu beyaz ve opak, kırmızı ve alev şeklinde veya veziküler şekilde atipik tarzdadır. Daha az sıklıkla, hastalık ovaryan adhezyonlarda sarı-kahverengi yamalar şeklinde veya peritoneal defektler şeklinde bulunabilir.¹²⁰ Kırmızı lezyonlar, ileri derecede vasküler, proliferatif ve

erken dönem hastalığı gösterirler. Pigmente lezyonlar daha yerleşik ya da ileri hastalığı temsil eder. Her ikisi de metabolik olarak aktiftir ve semptomlarla daha sık ilişkilidir. Beyaz lezyonlar daha az vasküler, daha az aktif ve nadiren semptomatiktirler.¹²¹ Seri laparoskopik çalışmalar zamanla endometriyotik lezyonların görünümünde doğal değişim olduğunu ve herhangi bir kişide herhangi bir zamanda birçok lezyonun gözlenebildiğini göstermiştir. Kesin histolojik kriterler endometriyozisin cerrahi olarak konulan tanısını hastaların sadece yarısında teyit ederler.¹²²



Şekil.9 Endometriyozisin laparoskopik görüntüleri, pelvik periton ve kul de sac' ın tutulum alanları



Şekil.10 Çikolata kisti (endometriyoma)

Endometriyomalar genellikle tipik olarak adhezyonlarla ilişkilidir ve yoğun kahverengi çikolata benzeri sıvı içeren düzgün koyu kistler şeklinde görülürler. Daha büyük endometriyomalar, sıklıkla multilokülerdir. Endometriyomaların belirlenmesinde, overlerin dikkatli inspeksiyonu oldukça güvenilirdir. Endometriyomalar, sıklıkla yüzeysel peritoneal lezyonlarla birliktelik gösterir.¹²³ Derin infiltrate endometriyozis sıklıkla retroperitonealdir ve izoledir.³¹

2.3.2.2. Ca 125

Endometriyozis tanısında en yaygın kullanılan serum belirteci yüksek molekül ağırlıklı (200.000 DA) karbonhidrat yapılı bir glikoprotein olan Ca 125 (Cancer antigen 125 / Carbohydrate antigen 125)'tir. Karbonhidrat içeriği %24'tür. Endometriyum, endoserviks, fallop tüpleri, periton, plevra ve perikard gibi embriyonik çöломik epitelden köken alan tüm dokularda eksprese edilmektedir. Endometriyozisi olan kadınların serum, menstrüel kan ve periton sıvılarında Ca 125 seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir. Ancak tanı koymada duyarlılığı düşüktür. Ca 125 seviyesi endometriyozis için özgül değildir. Erken gebelik haftalarında, normal menstrüasyon döneminde, leiomyomu veya pelvik inflamatuvar hastalığı olan kadınlarda, pankreatit, peritonit, ovaryan hiperstimülasyon sendromu gibi

durumlarda seviyeleri yükselebilmektedir ve özellikle epitelyal kanserlerde artmaktadır. Ca 125 düzeyleri, orta ve ciddi endometriyozisi olan kadınlarda belirgin olarak yüksek; minimal ve hafif endometriyozisi olanlarda ise normal bulunmuştur.¹²⁴ Ca 125 düzeylerinin orta ve şiddetli endometriyoziste artış sebebi açık değildir. Endometriyozis lezyonlarının, normal endometriyuma göre daha fazla miktarda Ca 125 kapsadığı ve beraberindeki inflamasyonun Ca 125'in düzeyinde artmaya yol açtığı hipotezi ortaya konmuştur. Ayrıca, normalde periton boşluğundan dolaşıma sınırlı miktarda antijen diffüzyonuna bariyer olan peritonun, endometriyotik implant bölgelerinde hasarlanmış olması, dolaşıma daha fazla Ca 125 salınmasına neden olmaktadır. Ca 125'in özgüllüğünün %80'in üzerinde olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir. Bu yüksek özgüllük düzeyi, endometriyozis olduğu bilinen infertilite ve ağrı yakınması olan kadınlarda belirlenmiştir. Ca 125'in düşük duyarlılık seviyesi (birçok çalışmada %20-50), bu testin endometriyozis tanısı için klinik kullanımında sınırlamalara sahiptir. Teorik olarak duyarlılık, menstrüel dönem boyunca yükselebilir. Ca 125 seviyesindeki bu yükselme, endometriyozisi olan kadınlarda daha belirgindir. Seri Ca 125 ölçümü, tedaviden sonraki dönemde endometriyozisin tekrarlama ihtimalini takipte kullanılabilir.¹²⁵

Endometriyozisli kadınlarda serum Ca 125 konsantrasyonu sıklıkla 35 IU/ml'den yüksektir. 100 IU/ml'nin üstündeki değerler çoğunlukla ileri adhezyon varlığı ya da rüptüre endometriyoma ile ilişkilidir. Preoperatif Ca 125 konsantrasyon yüksekliği, dens pelvik adhezyon nedeni ile barsak hasarı için yüksek risk taşıyan hastaları seçmek için kullanışlı olabilir. Böylece preoperatif barsak hazırlığı için avantaj sağlanmış olur. Bu belirteç, evre III ve IV endometriyozis tanısında en iyi test olarak görünmektedir. Klinik pratikte endometriyomayı destekleyen sonografik olarak saptanmış over kisti varlığında bu test yararlı olabilir.^{24,126}

2.3.2.3. Diğer Serum Belirteçleri

Ca 19-9 ise endometriyozis şiddeti ile pozitif örtüşen bir başka serum belirteçidir. Serum plasental protein 14 'ün %59 duyarlılığı saptanmıştır. Endometriyozis varlığı ayırıcı tanısında 2 pg/ml'nin üzerindeki interlökin-6 serum düzeylerinin %90 duyarlılık %67 özgüllüğe sahip olduğu görülmüştür. Araştırma amaçlı kullanılan kısıtlı tanısal güvenilirliği olan birkaç serum belirteci hakkında da çalışmalar yürütülmektedir.²⁴

2.3.3. Sınıflandırma

Endometriyozisin şiddeti ve yayılımı bu hastalıkta uygulanacak tedaviyi ve prognozu etkilemektedir. Dolayısıyla hastalığın sınıflandırılmasında ve klinik cevapların karşılaştırılmasında tek bir sınıflandırma sisteminin kullanılması önemlidir. Amerikan Fertilité Cemiyeti tarafından laparoskopi ve laparotomideki tarama bulgularına dayanarak bir sınıflandırma sistemi geliştirilmiştir. 1985 yılında revize edilen sınıflandırma 1996 yılında lezyonların rengi ile ilgili bilgiler de eklenerek Amerikan Fertilité Cemiyeti'nin yenilenen ismi ile birlikte yayınlandı. Bu sınıflamada endometriyal implantların görünümü, boyutu, peritoneal ve ovaryan implantların derinliği, adneksiyal adhezyonların varlığı, yaygınlığı ve tipi ile kul-de-sak obliterasyonuna göre puanlama yapılmaktadır.¹²⁷ Ağrı veya infertilite semptomları ile korele bir evreleme sistemi değildir. Bu sistem hastaların semptomları ile iyi korele olmayan ameliyat bulgularının raporlanmasında standart bir yaklaşım sağlar. Bu özellikle ileri evre olan hastaların tedavi sonrası fertilité prognozunu tahmin etmede fayda sağlar.¹²⁸ Over tutulumu kendisini endometriyoma ile gösterir. Endometriyomalar bazı durumlarda izole olmalarına rağmen genellikle peritoneal lezyonlar ile beraber görülürler. Endometriyomanın çapı 3 cm'nin üzerinde ise hastalık rAFS sınıflamasına göre Evre III veya üzerindedir. Kul-de-sak' ın tam obliterasyonu hastalığın Evre IV' de olduğunu gösterir. rAFS sistemine göre endometriyozis minimal, hafif, orta ve şiddetli olmak üzere dört evreye ayrılır. Hastalığın şiddeti bulguların puanlaması sonucu elde edilen toplam skora göre belirlenir.¹²⁷



THE AMERICAN FERTILITY SOCIETY REVISED CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS

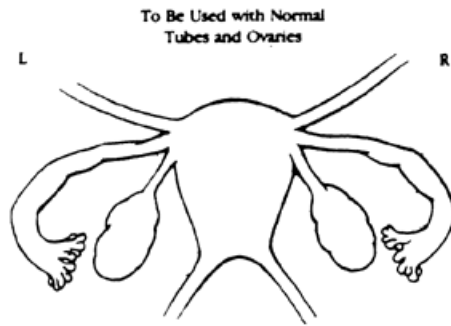
Patient's Name _____ Date _____
 Stage I (Minimal) - 1-5 Laparoscopy _____ Laparotomy _____ Photography _____
 Stage II (Mild) - 6-15 Recommended Treatment _____
 Stage III (Moderate) - 16-40 Prognosis _____
 Stage IV (Severe) - >40
 Total _____

PERITONEUM	ENDOMETRIOSIS	< 1cm	1-3cm	> 3cm	
		Superficial	1	2	4
	Deep	2	4	6	
OVARY	R Superficial	1	2	4	
	Deep	4	16	20	
	L Superficial	1	2	4	
	Deep	4	16	20	
POSTERIOR CULDESAC OBLITERATION		Partial		Complete	
		4		40	
OVARY	ADHESIONS	< 1/3 Enclosure	1/3-2/3 Enclosure	> 2/3 Enclosure	
	R Filmy	1	2	4	
	Dense	4	8	16	
	L Filmy	1	2	4	
	Dense	4	8	16	
	TUBE	R Filmy	1	2	4
		Dense	4*	8*	16
		L Filmy	1	2	4
Dense		4*	8*	16	

*If the fimbriated end of the fallopian tube is completely enclosed, change the point assignment to 16.

Additional Endometriosis: _____





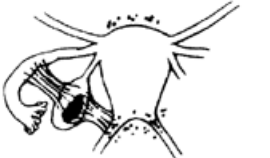

Associated Pathology: _____



A

Şekil.11 Revize edilmiş AFS Skoruması ve bu skorumaya göre endometriyozis evrelemesi (1996)

EXAMPLES & GUIDELINES

STAGE I (MINIMAL)	STAGE II (MILD)	STAGE III (MODERATE)
		
PERITONEUM Superficial Endo - 1-3cm - 2 R. OVARY Superficial Endo - < 1cm - 1 Filmy Adhesions - < 1/3 - 1 TOTAL POINTS - 4	PERITONEUM Deep Endo - > 3cm - 6 R. OVARY Superficial Endo - < 1cm - 1 Filmy Adhesions - < 1/3 - 1 L. OVARY Superficial Endo - < 1cm - 1 TOTAL POINTS - 9	PERITONEUM Deep Endo - > 3cm - 6 CULDESAC Partial Obliteration - 4 L. OVARY Deep Endo - 1-3cm - 16 TOTAL POINTS - 26
STAGE III (MODERATE)	STAGE IV (SEVERE)	STAGE IV (SEVERE)
		
PERITONEUM Superficial Endo - > 3cm - 3 R. TUBE Filmy Adhesions - < 1/3 - 1 R. OVARY Filmy Adhesions - < 1/3 - 1 L. TUBE Dense Adhesions - < 1/3 - 16* L. OVARY Deep Endo - < 1 cm - 4 Dense Adhesions - < 1/3 - 4 TOTAL POINTS - 29	PERITONEUM Superficial Endo - > 3cm - 3 L. OVARY Deep Endo - 1-3cm - 32** Dense Adhesions - < 1/3 - 8** L. TUBE Dense Adhesions - < 1/3 - 8** TOTAL POINTS - 51 *Point assignment changed to 16 **Point assignment doubled	PERITONEUM Deep Endo - > 3cm - 6 CULDESAC Complete Obliteration - 40 R. OVARY Deep Endo - 1-3cm - 16 Dense Adhesions - < 1/3 - 4 L. TUBE Dense Adhesions - > 2/3 - 16 L. OVARY Deep Endo - 1-3cm - 16 Dense Adhesions - > 2/3 - 16 TOTAL POINTS - 114

Şekil.12 Endometriyozisin farklı evrelerde tutulum şekilleri ve skorlama

Evre I (minimal): 1-5

Evre II (hafif): 6-15

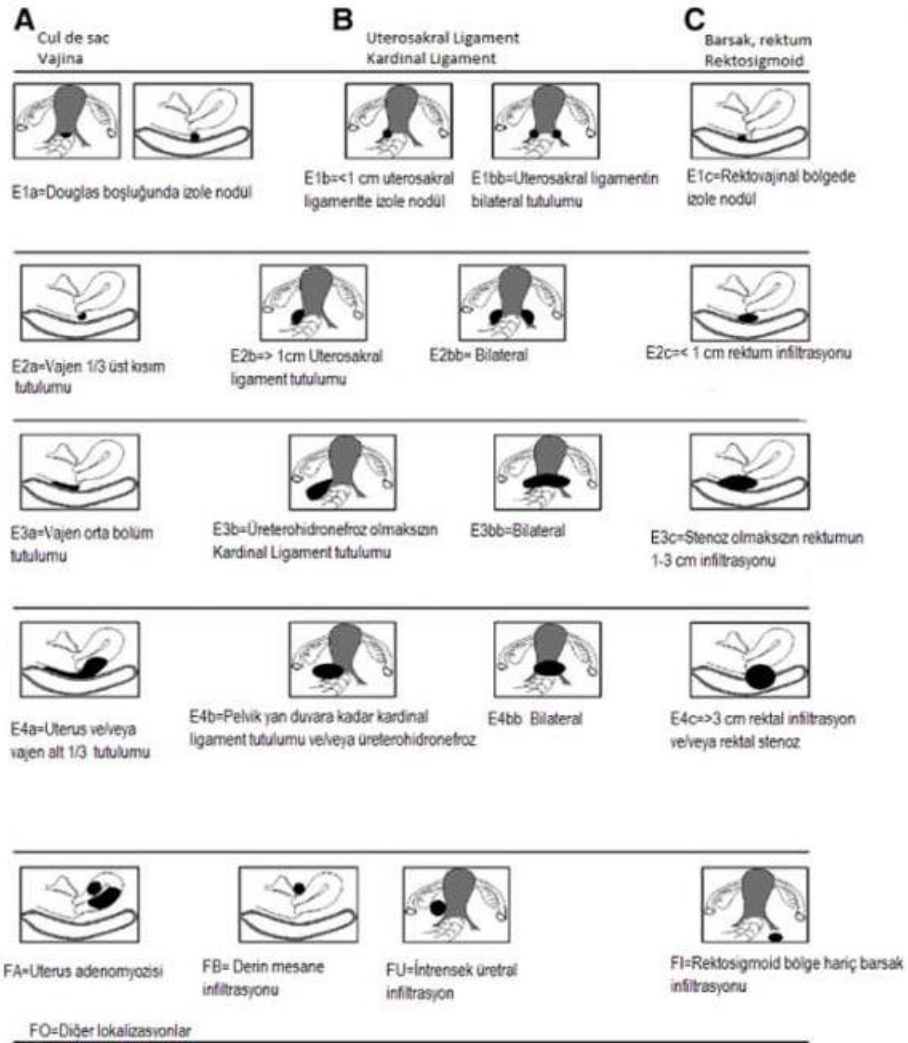
Evre III (orta): 16-40

Evre IV (ciddi/şiddetli): >40

Minimal hastalık önemli adhezyon olmadan, izole implantlarla karakterizedir. Hafif endometriyoziste belirgin adhezyon yoktur. Periton ve overlerde 5 mm altında çekilmeye yol açan yüzeysel implantlar ile karakterizedir. Adhezyon çok az veya hiç yoktur. Orta derece endometriyozis çoklu yüzeysel ve invaziv implantlar içerir. Peritubal ve periovaryan adhezyonlar olabilir. Ciddi endometriyozis büyük ovaryan endometriyoma içeren çoklu yüzeysel ve derin implantlarla karakterizedir. Film ve dens adhezyonlar genellikle mevcuttur.

Yakın zamanda derin infiltratif endometriyozisi de değerlendirmeye katan ENZIAN skorlama sistemi tanımlanmıştır.¹²⁹

ENZIAN klasifikasyonu, rAFS klasifikasyonuna ek olarak retroperitoneal tutulum, derin infiltratif endometriyozis ve diğer organ tutulumlarının varlığını da değerlendirmeye katmaktadır.



Şekil.13 ENZIAN Sınıflaması

2.4.TEDAVİ

Yoğun araştırmalara karşın, endometriyozisin optimal tedavisi açık değildir. Tedaviye rağmen hastaların bulgularında tekrarlamaya sık rastlanmaktadır. Literatürde hastalığın tekrarlamaya oranları 1 yıl için yaklaşık % 10 ve 2 yıl için % 25 ve 5 yıl için % 45'tir.¹³⁰ Endometriyozis, medikal tedavinin mümkün olan en üst düzeyde kullanılarak tekrarlayan

cerrahi girişimlerden kaçınmanın hedeflendiği, yaşam boyu tedavi gerektiren kronik bir hastalık olarak değerlendirilmelidir.¹³¹ Endometriyozis tedavisi hastanın spesifik semptomları, semptomların şiddeti, endometriyotik lezyonların lokalizasyonu, tedavinin hedefleri, hastanın yaşı, gelecekteki fertilitiyi koruma arzusuna dayanmalıdır.

Endometriyozis tedavisinde hedef semptomla yönelik ağrının giderilmesi, fertilitenin sağlanması, korunması ve endometriyotik odaklardaki tekrarlama ya da ilerlemenin geciktirilmesi veya önlenmesidir.¹³² Bu hedeflere ulaşmak için patogeneze en çok sorumlu tutulan retrograd menstrüasyon teorisine yönelik tedavi stratejileri geliştirilmiştir. Böylelikle siklik menstrüasyon azaltılmış veya elimine edilmiş ve yeni implant oluşumu ve var olan implantların aktivitesi engellenmiştir. Tedaviye karar verdikten sonra tedavi hastaya göre bireyselleştirilmelidir. Hastanın öncelikli yakınmasına yönelik tedavi planı çıkarılmalıdır. Bu noktada tedavi alternatifleri, bekleme tedavisi, medikal tedavi, cerrahi tedavi veya bu seçeneklerin kombinasyonudur.

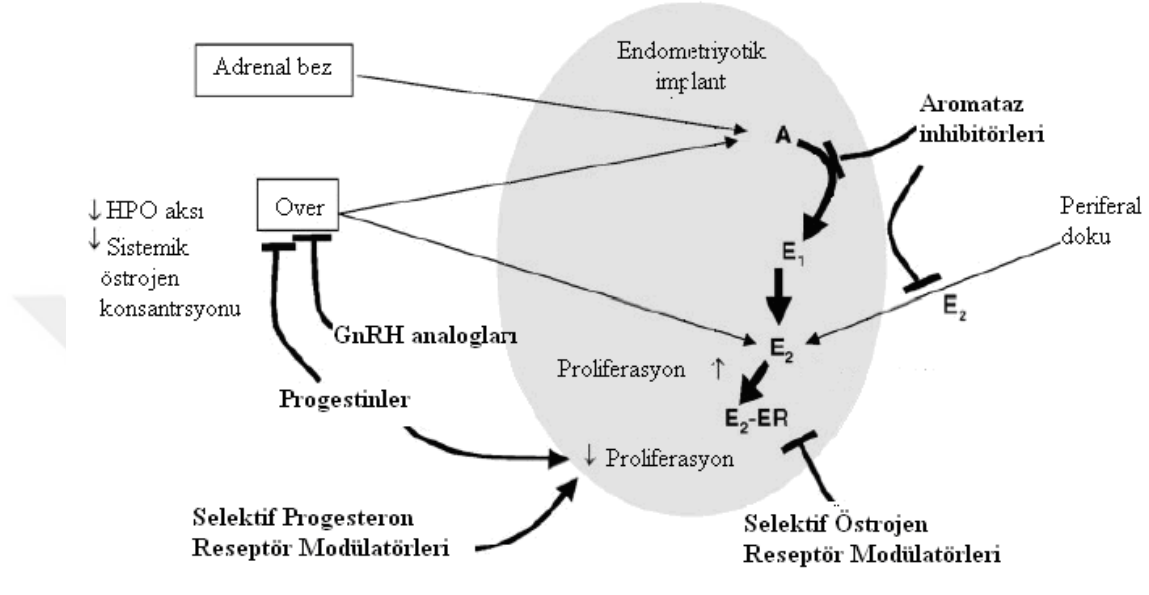
2.4.1. Bekleme Tedavisi

Ağrısını hafif ağrı yakınması olarak tarifleyen ve Evre I (minimal) ve evre II (hafif) endometriyozis ilişkili infertilite hastalarının tedavisinde hastanın yaşı genç, infertilite süresi kısa ise beklentisel yaklaşım uygulanabilir. Bu hastaların büyük bir kısmında spontan takipte % 55-75 oranında konsepsiyon elde edilebilir.³⁷ Ancak şiddetli ağrı veya infertilite yakınması olup, Evre III ve Evre IV hastalığı mevcut olan hastaların bu yöntemden fayda görme oranları çok daha düşüktür. Çoğu yayında minimal ya da orta evrede endometriyozisi olan kadınlarda gözlemin medikal ya da cerrahi tedaviler kadar başarılı olduğu gösterilmiştir.¹³³

2.4.2. Medikal Tedavi

Östrojenin, endometriyozisin büyümesini stimüle ettiği bilindiğinden östrojen sentezini suprese etmek için hormonal tedavi düzenlenmiştir. Böylece ektopik endometriyal implantların atrofisi indüklenirken, stimülasyon ve kanama siklusu önlenir. Tedavide kronik anovulasyon, yalancı gebelik (oral kontraseptifler ve progestinler) veya yalancı menopoza (gonadotropin serbestleştirici hormon analogları) ortamları sağlanarak endometriyozisin semptomlarının azaltılması hedeflenmektedir. Tüm medikal tedavi seçenekleri semptomların azaltılması açısından benzer etkinliğe sahiptir.¹³² Ancak hasta

medikal tedavi döneminde bu baskılamadan dolayı fayda görse de tedavi bitiminde semptomlarda nüks olmaktadır. Medikal tedavinin tek geçerli endikasyonu geçici olarak ağrının (pelvik ağrı, dismenore ve disparoni) giderilmesidir. İnfertilite şikayeti olan hastalarda geleneksel medikal tedavilerin faydası saptanamamıştır.¹³⁴



Şekil.14 Endometrioziste Medikal Tedavi Modaliteleri ve Etki Mekanizmaları

(132)

2.4.2.1. NSAİİ

Gerçekte 1985 yılında yapılan çalışma dışında non-steroid anti inflamatuvarların endometrioziste kullanımına yönelik kanıt olmasa da, bu ilaçların primer dismenore üzerine belirgin şekilde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir.^{135,136} Nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar, endometriozisin laparoskopi ile gösterilmesinden önce primer dismenore veya pelvik ağrısı olan kadınlarda ve bilinen endometriyozise bağlı minimal veya hafif ağrı yakınması olan kadınlarda sıklıkla ilk seçenek tedavidir. Bu ajanlar, selektif olmayarak siklooksijenaz izoenzim 1 ve 2'yi inhibe ederler. Bu enzimler, endometriyozise bağlı ağrı ve inflamasyonda yer alan prostaglandin sentezinden sorumludur. Endometriyozis tedavisinde sıklıkla kullanılan NSAİİ ilaçlar naproksen, ibuprofen, ketoprofen ve mefenamik asittir.

2.4.2.2. Oral Kontraseptifler

Kombine oral kontraseptifler (KOK) daha az metabolik etkiye sahip olmaları nedeniyle iyi tolere edilirler. Bu nedenle endometriyozis hastalarında en sık kullanılan medikal tedavi modalitesidir. Endometriyal atrofi ve desidualizasyon yaparak yalancı gebelik ortamı oluştururlar.

Bu ilaçlar, gonadotropin salınımını engelleyerek, menstrual kan akımını azaltarak ve implantları desidualize ederek etki gösterir. OKS kullanan kadınlarda ovaryan endometriyozis görülme sıklığının daha az olduğu, rektovaginal ve peritoneal yüzeylerde endometriyotik odak görünme sıklığında ise anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür.¹³⁷

Bu ilaçlar geleneksel olarak, siklik veya çekilme kanaması için ara vermeden devamlı olarak kullanılabilir. Monofazik KOK'lar, endometriyozis tedavisinde kullanılmıştır. Fakat multifazik KOK'lara klinik üstünlüğünü gösteren kanıt yoktur. Kontinü kullanımın dismenoreyi azaltmada ve hastalığın progresyonunu geciktirmede etkinliği gösterilmiştir.¹³⁸ 6-12 aylık tedavide hastaların %75-90'ında ağrı palyasyonu sağlanmaktadır.¹³⁹

Ovulasyonu inhibe ettiğinden dolayı gebe kalmayı isteyen hastalarda kullanılmamalıdır. Ancak, hafif semptomlu ve korunma yöntemi isteyen hastalarda tercih edilebilir. Yan etki profili anormal kanamalar, kilo alma, sıvı retansiyonu, bulantı ve trombozu içermektedir.¹³¹

Progestajen ajanlar ve oral kontraseptif kullanımında oluşabilecek ara kanamaların üstesinden kısa dönem östrojen kullanımıyla gelinebilir.

2.4.2.3. Androjenik İlaçlar

2.4.2.3.1. Danazol

Danazol midsiklus luteinize edici hormon (LH) pikini inhibe edip steroidogenezini azaltan ve serbest testosteronu arttıran, dolayısıyla kronik anovulasyonu sağlayan 17-alfa etinil testosteronun bir isoksazol türevidir. Seks hormon bağlayıcı globuline bağlanarak serbest testosteron seviyelerini artırır. Overlerde LH dalgası ve steroidogenezini baskılar, hipoöstrojenik çevre oluşturur. Bu da endometriyotik implantlarda atrofi oluşturarak endometriyozisle ilişkili ağrı semptomlarının oluşmasını engeller. Endometriyozis ilişkili ağrıyı 6 aylık tedavi sonrasında %90'a varan oranda azaltmaktadır. Ancak pelvik

adhezyonlar ve buna bağlı anatomik distorsiyona faydası olmadığı için, bu nedenlerle oluşacak ağrı ve infertilite sorununu gidermemektedir. Önerilen doz oral yolla günlük 600-800 mg'dır.¹³¹ Birçok çalışmada etkinlikleri gösterilse de, androjenik yan etkileri nedeniyle artık tercih edilen bir tedavi modalitesi değildir.¹³² Tedavi sırasında karşılaşılan yan etkiler androjenik ve hipoöstrojenik etkisine dayalı kilo alma, sıvı retansiyonu, yorgunluk, akne, yağlı cilt, hirsütizm, atrofik vajinit, sıcak basmaları, kas krampları, duygusal labilite, ses kalınlaşması, karaciğer enzimlerinde artış ve duygu durum değişikliği ve lipid profilinde değişimlerdir.¹³¹

2.4.2.3.2. Gestrinone

Gestrinone bir 19-nortestosteron türevidir. Antiprogestajenik, antiöstrojenik, antigonadotropik ve androjenik etkileri olmasına rağmen, baskın olarak progesteron çekilme etkisi oluşturur ve östrojen ve progesteron reseptör sayısını azaltır. Danazol gibi amenore ve endometriyal atrofiye neden olur. Haftada 2,5-10 mg dozunda günlere bölünerek ya da haftada üç kez oral yoldan kullanılarak ovaryan steroidogenez inhibe edilmektedir.¹⁴⁰ Etkinliği GnRH analoglarına benzerdir. Kemik yoğunluğu kaybına neden olmaz. Fakat gestrinonun yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyini azalttığı görülmüştür. Gestrinonun danazol ve GnRH analogları kadar efektif olduğu gösterilmiştir. Kilo artışı, sebore, akne, hirsütizm, ses kalınlaşması gibi tedavinin kesilmesi ile geri dönen yan etkileri mevcuttur.¹⁴¹

2.4.2.4. Progestinler

Progestinler, östrojenlerin endometriyum üzerindeki etkilerini antagonize eder ve başlangıçta desidualizasyona ve sonuçta endometriyumda atrofiye neden olurlar. Progestinler, endometriyozis tedavisinde çeşitli şekillerde uygulanabilirler. Bunlar oral progestinler, depo medroksiprogesteron asetat (DMPA), levonogesterel- salgılayan rahim içi araç (RİA) ve yeni selektif progesteron reseptör modülatörleri (SPRM)'dir. Medroksiprogesteron asetat (MPA) bu ilaç grubundaki uzun zamandır kullanılan bir preparattır. En önemli yan etki olarak vajinal kanama belirtilmiştir.¹⁴² Lipid profili üzerindeki olumsuz etkisi ve tedavi bitiminde ovulasyonun geri dönmesindeki gecikme uzun süreli kullanımını kısıtlamıştır. MPA'nın oral alımda günlük dozu 20-100 mg iken, 3 aylık intramusküler dozu 150 mg'dır. MPA gebelik planlayan kadınlarda kullanılmamalıdır.

Endometriyal bezlerde atrofi, stromada yaygın desidualizasyon ve apoptotik aktivitede artış sağladığı için immünmodülatör ve antiinflamatuvar etkileri olan levonorgestrel (LNG) salınımlı RİA semptomatik endometriyozis tedavisinde MPA'nın yerini almıştır. Endometriyozis tedavisinde RİA kullanılması nispeten yeni bir tedavi yoludur. Endometriyumda yarattığı atrofi ile peritoneal kaviteye endometriyotik hücre reflüsünü azaltır. LNG salınımlı RİA adenomyozis, dismenore, menoraji, kronik pelvik ağrı ve semptomatik endometriyozis tedavisinde kullanılmaktadır.¹⁴³

DMPA–SC 104 depo medroksiprogesteron asetat'ın (DMPA) 104 mg/0.65 ml subkütan uygulanabilen özel bir formudur. Her üç ayda bir uygulanır. DMPA-SC 104'ü leuprolid asetat ile kıyaslayan iki uluslararası randomize çalışmada tedavi sonrası 12 ay takipte benzer etkinlik saptanmıştır. Ancak tedavi sonrası 6. ayda DMPA–SC 104 ve leuprolid asetat kullanan hastaların kemik mineral dansiteleri karşılaştırıldığında DMPA–SC 104 kullanan hastaların daha iyi skorlara sahip olduğu saptanmıştır. Ancak DMPA–SC 104 tedavisi daha fazla kanama ve lekelenme ile ilişkili bulunmuştur.¹⁴⁴

Noretindron asetat (NETA), endometriyozis tedavisinde kullanılan sentetik bir 19-nortestesteron progestinidir. Günlük oral yoldan 2-10 mg NETA da, endometriyozis üzerinde etkindir. NETA tedavisi ile 6 ila 12 aylık süreçte dismenorenin % 92, kronik pelvik ağrının % 89 oranında azaldığı, % 58 oranında ise ara kanama oluştuğu belirtilmiştir.¹⁴⁵ Megesterol asetat günlük oral yoldan 40 mg/gün şeklinde önerilmektedir. Kırılma kanamaları, kilo alma, sıvı retansiyonu, memede hassasiyet ve depresyon progestinlerle karşılaşılabilecek yan etkilerdir.

2.4.2.5. Gonadotropin Serbestleştirici Hormon Analogları (GnRH a)

Pitüiter bezde yerleşmiş gonadotropin üzerindeki gonadotropin salgılayıcı hormon reseptörlerine bağlanan GnRH'in modifiye formları GnRH_a, hipofiz bezini, pulsatil olmayan devamlı uyarıya maruz bırakarak ilk başta sağladıkları saman alevi etki (flare up etki) sonrası reseptör konsantrasyonlarında azalmaya, hipofizde desentizasyona yol açarlar. Böylece dolaşımdaki FSH ve LH seviyeleri düşer, overde steridogenezin kaybına neden olur. 'Medikal ooferektomi' de denilen geçici menopoza ortamı oluşturulmaktadır. Bu özellikler, GnRH agonistlerinin endometriyozis tedavisinde farmakolojik kullanımına olanak sağlar. Klinik kullanımdaki GnRH agonistleri leuprolid, buserelin, goserelin, nafarelin, histrelin, deslorelin, triptotelindir. Çoğu kez önerilen tedavi, toplam 3 ile 6 aydır.

Agonistin kesilmesini izleyerek, 8 ile 10 haftada normal adetler tekrar başlar. İntranazal, intramuskuler veya subkutanöz kullanılabilen GnRHa, günlük 2 dozdan 3 ayda bir kullanıma kadar geniş bir yelpazede uygulanmaktadır. GnRH analogları ile tedavi sonrası rekürens 2.yıl %28 iken, 5.yıl %53'e ulaşmaktadır.¹⁴⁶ Oluşan hipoöstrojenik ortamın yan etkileri arasında vajinal kanama, sıcak basmaları, vajinal kuruluk, azalmış libido, meme hassasiyeti, uykusuzluk, osteoporoz ve depresyon sayılabilir. Yan etkileri azaltmak adına kombine östrojen-progestin, düşük doz östrojen, tibolon, bifosfonat veya selektif östrojen reseptör modülatörü (SERM) gibi geri ekleme (add-back) tedavileri uygulanmaktadır.¹⁴⁰

Randomize kontrollü beş çalışmanın 'Cochrane review' sonucunda GnRH analoglarının tek başlarına veya add-back tedavi ile birlikte verilmesi karşılaştırıldığında ağrı ve AFS skorlarında bir farklılık olmadığı ancak geri ekleme tedavisi verilen grupta klimakterik yakınmaların azaldığı belirtilmiştir.¹⁴⁷ GnRHa'nın danazol ve yüksek doz progestin tedavilerinde görülen serum lipid profili ve lipoprotein konsantrasyonu üzerine olumsuz etkileri yoktur. Goserelin ile düşük doz KOK tedavisini disparoni ve pelvik ağrı palyasyonu açısından kıyaslayan bir çalışmada GnRH analogları disparoni tedavisinde daha etkiliyken pelvik ağrıda iki grubun benzer etkinliğe sahip oldukları bulunmuştur.¹⁴⁸

Add - Back Tedavi (Geri Ekleme Tedavisi)

GnRH analogu tedavisine hormon replasman tedavisi eklenerek menopozal semptomların giderilebileceği ve vertebral kemiklerden demineralizasyon ve osteoporozun önlenilebileceği ve bu sayede endometriyozise yönelik verilecek tedavinin uzun süre yapılabileceği fikrinden ortaya çıkmıştır. Burada verilecek hormon replasman tedavisinin endometriyozisi baskılayacak kadar düşük ve beklenen yararlı etkileri elde edecek kadar yüksek olması gerekmektedir. Bu amaçla çeşitli preparatlar kullanılmıştır:

- Östradiol ve noretinderon asetat kombinasyonu
- Transdermal 17β östradiol ve oral medroksiprogesteron asetat kombinasyonu
- Sadece progesteron
- Tibolon

Klinik çalışmalarda hormon replasman tedavisi eklenmesinin GnRH analogları ile yapılan tedavinin etkinliğini azaltmadığı ve endometriyozisin alevlenmesine yol açmadığı gösterilmiştir.¹⁴⁹

2.4.2.6. Deneysel Tedaviler

2.4.2.6.1. Aromataz İnhibitörleri

Aromataz enzimi P450 hemoprotein enzim kompleksi süper ailesinin bir üyesidir. Aromataz enzimi androstenedionun östrona, testosteronun östradiole hidrosilasyonunun sağlandığı, östrojen üretiminin hız kısıtlayıcı final basamağını katalizler. Endometriyotik implantlar sadece ovaryan östradiole değil, ekstraovaryan (örneğin adipöz doku) salgılanan östrojene de duyarlıdır ve GnRh analogları gibi sadece ovaryan östradiol sentezini engelleyen standart tedaviler yetersiz kalmaktadır.

Ayrıca postmenopozal kadınlarda %2-%5 oranında endometriyozis görülmekte, malign transformasyon riski nedeniyle cerrahi ilk seçenek tedavi olarak sunulmaktadır. Ancak cerrahinin kontraendike olduğu durumlarda bu tedavi uygun bir seçenektir.¹⁵⁰ Aromataz aktivitesi overler, beyin, yağ dokusu, kas, karaciğer, meme ve malign meme tümörleri gibi birçok dokuda gösterilmiştir. Meme kanseri tedavisinde aromataz inhibitörleri adjuvan tedavi olarak kullanılmaktadır. Endometriyozisin özellikle ağrıya bağlı medikal tedavisinde etkinliğini gösteren çalışmalar mevcuttur.¹⁵¹

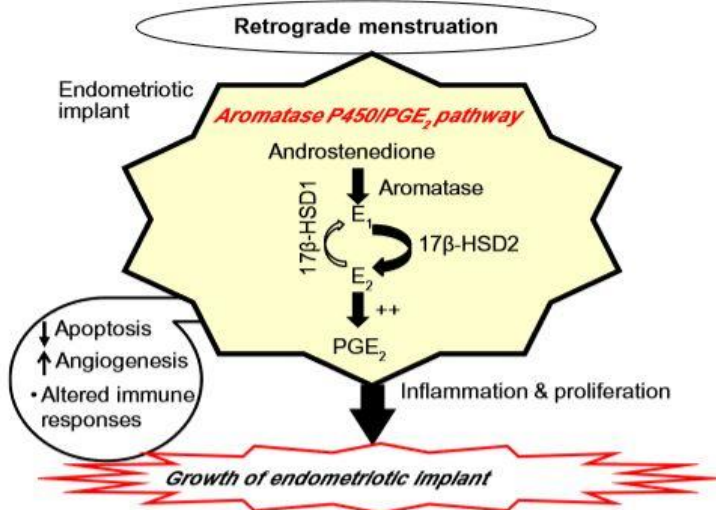


Figure 2 Aromataz P450 and pathophysiology of endometriosis.

Notes: ++, upregulation; ↑, increase; ↓, decrease.

Abbreviations: E₁, estrone; E₂, estradiol; PGE₂, prostaglandin E₂; HSD1, hydroxysteroid dehydrogenase type 1 enzyme; HSD2, hydroxysteroid dehydrogenase type 2 enzyme.

Şekil.15 Aromataz P450 ve endometriyozis patofizyolojisi¹⁵⁰

Anastrozol, letrozol, eksemestan ve vorozol aromataz inhibitörleridir. Aromataz inhibitörlerinin hipoöstrojenik yan etki profilleri GnRH agonistlerinininkine benzerdir, fakat ciddi, tedavisi güç endometriyozis olgularında daha umut verici görünmektedir. Aromataz inhibitörlerinin başlangıçtaki etkileri lokal ve sistemik östrojen düzeylerini düşürüp FSH ve LH da bir artışa yol açmaktır. Aromataz inhibitörleri bu yolla, anovulasyonlu infertil kadınlarda, ovulasyonu başlatmak için kullanılabilirler.¹⁵⁰

2.4.2.6.2. Selektif Progesteron Reseptör Modülatörleri (SPRM)

Mifepriston, anti-progesteron, anti-glukokortikoid ve antiöstrojenik özellikleri olan steroid bir ajandır. Progesteron reseptörlerine progesterondan daha uzun süreli bağlanır, amenoreye neden olur. Mifepriston, progesteron reseptörlerine bağlanarak endometriyal hücrelerde apoptosise neden olan, hem agonist, hemde antagonist etkiler gösteren bir ajandır. Endometriyozisli kadınlarda oral 50 mg günlük dozlarda altı ay süreli kullanıldığında pelvik ağrı ve endometriyozisi azalttığı bulunmuştur. Asoprisinil endometriyumda atrofi ve amenoreye neden olan bir SPRM'dir. Endometriyozise bağlı ağrıyı ve dismenore yakınmasını azaltmaktadır.¹⁵²

2.4.2.6.3. İmmünomodülatör Ajanlar

Endometriyal hücrelerin peritona implantasyonuna engel olarak etki ederler. İnterferon alfa 2 β , loksoribin, pentoksifilin, TNF- α inhibitörleri ve interlökin-12 endometriyozis tedavisinde kullanılan immünomodülatör ajanlardır. Pentoksifilin aslında periferik damar hastalıklarında, romatoid artrit ve inflamatuvar barsak hastalıklarının tedavisinde kullanılan, ksantin türevi bir fosfodiesteraz inhibitörüdür. Sitokinlerin inflamatuvar etkilerini azaltır. Rat gruplarında endometriyotik odakların sayı, boyut ve volümünde azalmaya yol açtığı gösterilmiştir.¹⁵³

Etanercept, TNF- α salınımını azaltan immünomodülatör bir ilaçtır. Romatoid artrit, kalp yetmezliği, multipl skleroz hastalıklarının tedavisinde kullanılır. Rat modelleri üzerinde yapılan randomize kontrollü çalışmalarda endometriyotik lezyonların volüm, histopatolojik skor ve VEGF, IL-6, and TNF- α gibi moleküler parametrelerin serum düzeylerinde azalma sağladığı gösterilmiştir.¹⁵⁴

2.4.2.6.4. Anjiyogenez İnhibitörleri

Endometriyotik implantlarda artmış VEGF ekspresyonu gözlemlenmiştir ve periton sıvısında VEGF konsantrasyonu ile hastalığın şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. Hayvan çalışmalarında VEGF inhibitörü ve anjiyostatik ajanların endometriyotik lezyon progresyonunu azaltıcı etkileri gösterilmiştir. Bevasizumab VEGF'ye bağlanan ve onun biyolojik aktivitesini yok eden rekombinant humanize Ig G1 antikordur. Dokuda etkinliğini anjiyogenezini inhibe ederek gösterir. Bevasizumabın endometriyal lezyon proliferasyonunu inhibe ettiği, vasküler dansiteyi azalttığı ve bunları yaparken apoptotik hücre yüzdesini arttırdığı saptanmıştır.¹⁵⁵

Mifepriston (RU-486), SERM, SPRM, aromataz inhibitörleri, TNF-alfa inhibitörleri, MMP inhibitörleri, anjiyogenez inhibitörleri ve pentoksifilin gibi fosfodiesteraz inhibitörleri endometriyozis tedavisinde hala araştırılan tedavi seçenekleridir.¹⁴⁰

2.4.3. Cerrahi Tedavi

Endometriyozisin cerrahi tedavisinde amaç; görülebilir tüm lezyonları olabildiğince eksizye etmek, normal anatomik yapıyı sağlamak, adhezyonları açmak ve hastalığın nüksünü önlemektir. Günümüzde çoğu durumda hastalığın tanısının konması yanında tedaviye de imkan tanıdığı için endometriyozisin cerrahi tedavisi için laparotomiden çok laparoskopi tercih edilmektedir. Fertilite üzerine etkisi bulunmayan medikal tedavinin aksine, cerrahi tedavi hem ağrı palyasyonu, hem de fertilitiyi iyileştirme konusunda başarılıdır.¹⁴⁰

Cerrahi tedavi uygulanan hastalarda dahi rekürens hızları yüksektir. İkinci yıl rekürens hızı % 21.5, beşinci yıl % 40-45'dir.¹⁵⁶ Hornstein ve ark.'nın yaptığı bir çalışmaya göre bir yılın sonunda pelvik ağrının rekürensi %51, Valle ve ark.'nın yaptığı bir çalışmaya göre üç yılın sonunda %7-30, beş yılın sonunda %40-50'dir.¹³² Bu sonuçlar medikal tedavinin rekürens hızıyla benzerdir. Cerrahi en azından ağrının giderilmesinde medikal tedavi kadar etkilidir ve aynı zamanda fertilitiyi de iyileştirebilir. Yeni yapılan çalışmalar, derin disparoni ve rektovajinal endometriyoziste, hem cerrahi hem de medikal tedavi seçeneklerini sunmaktadır. Rektovajinal lezyonları olmayan hastalarda ise medikal tedavi

ilk basamak alternatif tedavi olarak desteklenmektedir. Spontan gebelik istemi olan kadınlarda ise cerrahi tek olası seçenektir.¹¹⁶

2.4.3.1. Laparotomi

Laparotomi, laparoskopinin daha iyi vizualizasyon sağlaması, daha az doku travması ve adhezyona yol açması, daha kısa hospitalizasyon ve iyileşme süresi sağlaması, daha fazla hasta konforu sağlaması gibi avantajları nedeniyle günümüzde başka bir endikasyon yoksa pek tercih edilmemektedir. Ancak ağrı palyasyonu ve fertilitate tedavisi açısından laparotomi ve laparoskopi arasında fark saptanmamıştır.¹⁵⁸

2.4.3.2. Laparoskopi

Günümüzde çoğu durumda hastalığın tanısının konması yanında tedaviye de imkan tanıdığı için endometriyozisin cerrahi tedavisi için laparotomiden çok laparoskopi tercih edilmektedir. Laparoskopi daha iyi görüntü, daha az doku travması, daha küçük insizyon ve daha hızlı postoperatif iyileşme gibi avantajları nedeniyle laparotominin önüne geçmiştir. Postoperatif adhezyonlar ve komplikasyonlar laparotomiye takiben oluşanlardan daha azdır. Postoperatif dönemde adhezyon formasyonu ve komplikasyon oranlarının laparoskopi ile daha düşük olması diğer bir avantajdır.¹⁵⁷

ESHRE yönergelerinde önerilen, laparoskopi ile aynı seansta tanı ve tedaviyi sağlamaktır. Cerrahide kist eksizyonu, önerilen yöntemdir. Vurgulanan diğer nokta, infertilite sorunu yaşayan endometriyozis hastalarında medikal tedavi seçeneklerinin önerilmeyeceğidir. Hastalığa bağlı bozulmuş pelvik anatomisinin düzeltilmesi, adhezyolizis, endometriyoma eksizyonu ve endometriyotik implantların yok edilmesi endometriyozis ilişkili infertilite sorununa tedavi olanağı getirmektedir.¹¹⁶

Burada önemli olan implantlara nasıl yaklaşılacağı, nasıl tahrip edileceği veya uzaklaştırılacağıdır. Bu amaçla eksizyon, vaporizasyon, fulgurasyon hem laparoskopi hem de laparotomi ile uygulanabilir. Laparoskopik kistektomi endometriyotik kistlerin cerrahi tedavisinde ilk tercih olarak seçilmelidir. Kist drenajı hastalığın tekrar etme olasılığı nedeniyle tercih edilmemektedir. Kist kapsülünün ablasyonunun ardından kistin açılması, kist duvarının tanımlanması ve traksiyonla kapsülün over korteksinden uzaklaştırılması gerçekleştirilmektedir. Endometriyomalar çıkarılırken over dokusunun mümkün olduğu kadar korunması önemlidir. Eğer kistektomi teknik olarak zor olacaksa, drenaj ve lazer

vaporizasyonla veya bipolar koagulasyonla kist duvarının tahrip edilmesi alternatif oluşturmaktadır. Konservatif laparoskopik modaliteler arasında kist drenajı günümüzde pek tercih edilmemektedir. Çünkü, ultrason eşliğinde yapılan aspirasyon işleminde olduğu kadar (%80-100) hastalığın tekrar etme olasılığı vardır. Kistektominin aspirasyon ve koagülasyona üstünlüğü histopatolojik inceleme yapılabilmesidir. Postoperatif adhezyon oluşma riski, ortalama operasyon süresi, kan kaybı, hospitalizasyon süresi, komplikasyon ve laparotomiye geçme riski yöntemler arasında istatistiksel olarak farklı değildir.¹⁵⁹ İkincil-bakış laparoskopi çalışmalarının sonuçları, kistektomi ya da fenestrasyon ve ablasyondan sonra yalnızca drenaj yapılanlardan daha az derin over yerleşimli rezidü hastalığın olduğunu göstermiştir. Tekrar operasyon oranları, kistektomi sonrasında, ablasyon yapılmaksızın drenaj sonrasına göre daha düşüktür.¹⁶⁰ Drenaj ve ablasyonu savunanlar, işlemin kistektomiye oranla daha fazla fonksiyonel over dokusu koruyabildiğini savunmuşlardır ancak endometriyomalı kadınlarda kistektomi sonrası eksojen gonadotropin stimülasyonuna over cevabını değerlendiren çalışmalar, bu kaygıyı gidermişlerdir.¹⁶¹

Endometrioid kist eksizyonunun ablasyon tedavisi ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, kistektomi yapılan grupta ablasyon yapılan gruba göre dismenore, disparoni ve menstruasyon dışı pelvik ağrının azaldığı, rekürrens ve ikinci bir operasyona ihtiyacın azaldığı, daha önceden subfertilitesi bilinen hastalarda spontan gebelik oranının daha fazla olduğu ve gonadotropinlerle stimülasyona ovaryan foliküler cevabın daha iyi olduğu gözlenmiştir. Endometriyoma kistlerinde uygulanan kistektomi sonrası, kist kapsülünün ablasyonuna oranla daha az pelvik ağrı olduğu görülmüştür. Yirmi dört aylık izlem süresinde gebelik oranları kistektomi sonrası % 67 iken, kist kapsülü ablasyonu sonrası % 24'tü. Endometriyomaların ilk operasyonu izleyen iki yıl içerisinde yaklaşık % 15 oranında nüks ettiği bulunmuştur.¹⁶²

Endometriyozisteki peritoneal implantlar, elektrocerrahi enstrumanlarıyla ortadan kaldırılırlar ya da keskin diseksiyonla eksize edilebilirler. Adhezyonlar, çoğunlukla hastalığı içerdikleri için, basit lizis yerine eksizyon tercih edilir. Lazer ablasyon, geleneksel unipolar ya da bipolar elektrocerrahi ablasyonundan daha etkin görünmemektedir. Evre I veya II endometriyozisi olan kadınlarda, endometriyozis lezyonlarının ablasyonu ile eksizyonunu sonrasında ağrı oranlarında benzer azalma görülmüştür. Endometriyozis implantlarının laparoskopik yöntemle çıkarılması yüksek etkinlik ve düşük morbidite

oranları göstermiştir. Laparoskopi, laparotomiden daha az ‘‘de novo’’ adhezyon oluşumuna neden olmaktadır.¹⁶³

Fertilite tedavisinde, cerrahinin laparoskopik ya da laparatomik olarak gerçekleştirilebilmesine karşılık, enstrumantasyon ve teknikteki teknolojik gelişmeler geniş enterolizis veya barsak rezeksiyonuna ihtiyaç duyanlar hariç hepsinde endoskopik yaklaşıma izin verir. Deneyimli cerrahlar bu işlemleri dahi laparoskopik olarak gerçekleştirebilirler. Son yıllarda minimal invaziv bir yöntem olan, robotik endometriyozis cerrahisi kullanılmaya başlanmıştır. Az sayıda çalışma yayınlanmıştır ve bunlar ciddi endometriyozis olgularında dahi robotik cerrahinin uygulanabileceğini göstermişlerdir.¹⁶⁴

Presakral nörektomi ve laparoskopik uterin sinir ablasyonu (LUNA) dismenore ve pelvik ağrı yönetiminde diğer seçeneklerdir. Tedaviye yanıtız pelvik ağrı durumlarında laparoskopik uterin sinir ablasyonu (LUNA), uterustan çıkan uterosakral ligaman içindeki eferent duyu liflerine ve onların sekonder gangliyonlarına hasar vermektir ve konservatif cerrahiye ek fayda sağlamamaktadır. Bu nedenle konservatif cerrahi yapılan hastaya ilave olarak endometriyozis ile ilişkili ağrıyı azaltmak maksatlı LUNA yapılması önerilmemektedir.¹¹⁶

Presakral nörektomi ise, süperior hipogastrik pleksus seviyesinde uterus ve santral pelvisin sempatik innervasyonunun bozulmasıdır. Histerektomi ile birlikte her iki adneksin uzaklaştırılmadığı, özellikle medikal tedaviye yanıt alınamayan ve konservatif cerrahiden fayda görmeyen hastalarda düşünülebilir. Presakral nörektomi sonrası konservatif işlemlere kıyasla pelvik ağrıda anlamlı azalma gösterilmiştir.¹⁶⁵ Bu nedenle konservatif cerrahi sırasında endometriyozis ile ilişkili orta hat ağrısını azaltmak için presakral nörektomi prosedürü operasyona eklenebilir. Ancak ileri beceri gerektiren riskli bir işlem olduğu hatırlanmalıdır.¹¹⁶

Bu işlemlerin başlıca komplikasyonları, komşu venöz pleksuslardan kanama veya üreteral hasardır.

Gebelik istemeyen, fertilitisini tamamlamış, medikal ve konservatif cerrahinin yetersiz kaldığı ilerlemiş semptomatik hastalığı olan kadınlarda, radikal cerrahi tedavi (histerektomi ve bilateral salpingooferektomi) ciddi olarak göz önüne alınmalı ve tartışılmalıdır. Ooferektomi uygulanmadığında, ek tedaviye ihtiyaç gösteren tekrarlayıcı hastalık riski yaklaşık 6 kat fazla olmasına rağmen, overde belirgin hastalık olmayan

dikkatle seçilmiş kadınlarda tek başına histerektomi düşünülebilir. Endometriyozis tedavisindeki etkinliğe rağmen, histerektomi ve bilateral ooforektominin dezavantajları cerrahi riskler, ağrının tekrarlaması ve hipoöstrojenizme bağlı yakınmalardır. Histerektomi ve bilateral ooforektomi yapılan kadınların % 10'u, tekrarlayan yakınmalardan söz eder ve % 3,7'sinde ek pelvik cerrahi gerekir.¹³¹ Histerektomi ve bilateral salpingooforektomi osteoporoz ve libido azalması gibi olası prematür hipoöstrojenizm risklerini kabul eden kadınlara yapılmalıdır. Östrojen replasman tedavisi, osteoporoz veya azalmış libido gibi hipoöstrojenik yan etkileri önlemek için düşünülmelidir. Kanıt olmamasına rağmen beklenen doğal menopoz zamanına kadar verilmesi önerilmektedir.

Cerrahi tedavinin pelvik ağrı üzerine etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada % 60-100 hastada, en azından ağrıda belirgin bir hafifleme olduğu ifade edilmiştir. Ağrıda hafifleme oranları, şiddetli endometriyozisi olan hastalarda daha yüksek olarak bulunmuştur. Ancak her geçen yılda % 10-20 oranında nüks rapor edilmiştir.¹⁵⁷

Medikal tedavi, cerrahi öncesinde veya sonrasında uygulanabilir. Preoperatif medikal tedavinin implant büyüklüğünü azaltarak rektovajinal endometriyozis haricinde rekürrensi azalttığı saptanmıştır. Ancak ağrı kontrolünde ve fertilité açısından cerrahi tedaviye bir katkısının olduğu gösterilememiştir.¹⁶⁶ Postoperatif medikal tedavinin kullanımı konusu çelişkilidir. Endometriyozis ile ilişkili pelvik ağrı için yapılan operasyon sonrasında kısa dönem (postop ilk 6 ay) verilen hormonal tedavinin operasyonun ağrı açısından sonucunu iyileştirmediği gösterilmiştir.¹¹⁶ Endometriyoma nedeniyle kistektomi geçirmiş bir hasta, postop dönemde hemen gebelik planlamıyorsa, ultrason ile fark edilebilecek boyutta bir endometriyoma rekürrensi riski, düzenli oral kontraseptif kullanan hastalarda daha az gözlendiği için postop dönemde levonorgestrelli RIA ya da uzun dönem (18-24 ay) kombine hormonal kontraseptif kullanması önerilir.¹⁶⁷ Endometriyozis nedeni ile opere olmuş kadınlarda levonorgestrelli RIA ya da uzun dönem (18-24 ay) kombine hormonal kontraseptif kullanımının endometriyozis ile ilişkili dismenorede sekonder önlem sağladığı fakat disparoni ve adet dışı pelvik ağrılara etkili olmadığı gösterilmiştir.¹¹⁶

2.5. KANSER ile İLİŞKİSİ

Endometriyotik dokunun malign over kanserine dönüşebilme ihtimali 100 yıl önce fark edilmiş bir durumdur.¹⁶⁸ Bazı çalışmalar endometriyozis ile epitelyal over kanseri gelişimi arasında ilişki olduğunu savunurken,¹⁶⁹ bazı çalışmaların sonucunda da bu iki durum arasında belirgin bir ilişki saptanamamıştır.¹⁷⁰ Opere edilen ovaryan kanser hastalarının %10'unun ovaryan endometriyomasının da olduğu, bu rakamın berrak hücreli ovaryan kanseri olanlarda %36.8'e yükseldiği gösterilmiştir.¹⁷¹ Endometriyozisten gelişen over kanserlerinin endometrioid ya da berrak hücreli histolojide olmaları, diğer tiplerdeki ovaryan kanserlere göre daha erken tanı almaları ve daha iyi prognoza sahip olmaları gibi bazı özellikleri mevcuttur. Bununla birlikte, endometriyozisin ovaryan kanser riskinin arttırdığını öne süren çalışmalar olmasına rağmen, meta-analizlerden elde edilen sonuçlar, ovaryan kanser ortaya çıktıktan sonra progresyonuna etkisinin olmadığını göstermektedir. Hatta bazı çalışmalar sağkalım ile ilgili olumlu ilişkisi olduğunu öne sürmüştür.¹⁷² Endometriyozis ve ovaryan kanser arasındaki bağlantıyı açıklayacak iki mekanizma önerilmektedir. Bunlar, endometriyozis hücrelerinin transformasyona uğraması ya da endometriyozis ile ovaryan kanserin genetik yatkınlık, immün disregülasyon ve çevresel faktörler gibi ortak risk faktörleri içermesi olabilir.

Birçok çalışmada endometriyozisin berrak hücreli ve endometrioid tip over kanseri ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bunla birlikte endometriyozis ve ovaryan kanser ilişkisini açıklayan mevcut epidemiyolojik kanıtlar bugünkü klinik pratiğimizi değiştirmeye yetecek tutarlılıkta değildir. Bu konuya açıklık getirebilmek için laparoskopik tanısal doğrulama, lokalizasyon ve evreleme sonrası yapılacak prospektif kohort çalışmalarına ihtiyaç vardır.

2.6. ENDOMETRİYOZİS ve İNFERTİLİTE

İnfertil kadınların % 25-50'sinde endometriyozis vardır ve endometriyozisi olan kadınların % 30-50'si infertildir.⁷ Endometriyozisin infertiliteye yol açıp açmadığı tartışmalı bir konudur. Amerikan Fertilité Cemiyeti'nin açıklamasında orta veya şiddetli düzeydeki endometriyozis olgularında hastalık overleri içerisine almış ise ve oluşan adhezyonlar tuboovaryan motiliteyi ve ovumun yakalanmasını engelliyorsa fertilité

oranının azalabileceği ifade edilirken,¹²⁷ minimal endometriyozisli olgulardaki fertilité durumu üzerine etkisi hala tartışmalıdır. Genel olarak endometriyozisin infertilite ile ilişkili olduğu düşünülse de, asıl etkisi fekundabilite üzerinedir ve bu etkinin altında yatan mekanizmalar kesin değildir.

Kontrollerle karşılaştırıldığında 3 yıllık kümülatif gebelik oranı endometriyozis hastalarında belirgin şekilde düşüktür (%54'e %36). Erkek faktörünü ve koital faktörleri dışlamak için donör inseminasyonu yapılan endometriyozisli kadınlarda gebelik oranının daha az olduğu görülmüştür. Bu da endometriyozis ile azalmış fertilité arasında bir ilişki olduğunu gösterir.¹⁷³

IVF çalışmalarında özellikle ileri evre endometriyozis hastaları sperm fonksiyonunda azalma, azalmış over rezervi, toplanan oosit sayısının azlığı, düşük oosit ve embriyo kalitesi, azalmış endometriyal reseptivite ile birlikte bozuk implantasyon ve rüptüre olamayan luteinize foliküller nedeniyle kötü gebelik sonuçları ile ilişkili bulunmuştur.⁴

Tablo.2 Endometriyoziste suçlanan mediatörler ve infertilitenin oluşum mekanizmaları

Tablo 2- Endometrioziste suçlanan mediatörler ve infertilitenin oluşum mekanizmaları
Anovulasyon, luteal faz bozukluğu ve hormonal bozukluklar
Mekanik faktörler; adezyonlar, tubal obstrüksiyon
Galaktore veya hiperprolaktinemi
Peritondaki lökositler, sitokinler ve peritonun inflamatuvar cevabı
Otoimmünite
Periton sıvısındaki prostaglandinler
Endometrial implantasyon defekti ve spontan abortus

Endometriyotik odakların prolaktin de sentez ettikleri ve bunlara bağlı veya endometriyozis ağrılarına bağlı olarak oluşan hiperprolaktineminin de ovulasyonu etkileyebildiği düşünülmektedir.

2.6.1. Mekanik Faktörler

Pelvisteki kitle ve yapışıklıklara bağlı olarak tuba ve over ilişkisinin bozulması, peritubal yapışıklıklara bağlı olarak tuba motilitesinin ve geçirgenliğinin bozulması, hatta tubanın tıkanması, ovum yakalanmasının ve transportunun bozulması endometriyozisdeki infertiliteyi açıklayabilir.¹⁷⁴

2.6.2. Ovulatuvar Bozukluklar

Endometriyozisli hastalarda anovulasyon, luteal faz defekti, bozuk folikülogenez, luteinize rüptüre olmamış folikül, prematür ya da multipl LH piki gibi ovulasyon bozuklukları görülür.^{174,4} Endometriyomaların mekanik etkisi yanında prostaglandinlerin rolü üzerinde de durulmaktadır.

2.6.3. İmmünolojik Bozukluklar ve Peritoneal Sıvı Değişiklikleri

Endometriyozisli kadınlarda peritoneal sıvı miktarı artmıştır ve bu sıvı yüksek konsantrasyonda aktive makrofaj, prostaglandinler, IL-1, TNF ve proteazlar içermektedir. Bu farklılıkların oosit, sperm, embriyo ya da fallop tüpüne olumsuz etkileri vardır. Diğer taraftan peritoneal sıvıdaki bir 'ovum yakalama inhibitörünün – OCI' ovumun yakalanışındaki fimbrial başarısızlıktan sorumlu olduğu düşünülmektedir.¹⁷⁵ Peritoneal sıvı içerisinde gamet ve embriyoya toksik olabilecek, sperm hareketi ve zonaya tutunmasını engelleyebilecek toksik faktörler bulunmaktadır. Bu faktörlerin oosit ve fallop tüpü fonksiyonları üzerine de olumsuz etkileri olabilir.⁸⁷

2.6.4. Embriyonel İmplantasyon ve Abortus

Endometriyozisli kadınların endometriyumunda Ig G ve Ig A antikoları (endometriyal antijenlere karşı otoantikolar) ve lenfositlerin düzeyi artmıştır. Bu anormallikler uterin reseptivite ve embriyo implantasyonunda değişikliklere yol açıyor olabilir.⁸⁷ Bazı yazarlar implantasyonun endometriyozisteki uterin reseptivitedeki değişiklikler yüzünden bozulduğunu bildirmişlerdir.⁴

Histolojik maturasyonda gecikme ya da biokimyasal düzensizlik endometriyal disfonksiyona neden olabilir. Endometriyozisi olan bazı kadınlarda implantasyon döneminde $\alpha\beta$ (bir hücre adhezyon molekülüdür) integrininin azalmış endometriyal ekspresyonu bildirilmiştir.¹⁷⁶ Endometriyozisli bazı kadınlarda blastokistlerin yüzeyinde

bulunan trofoblastları örten bir protein olan L-selektin'in endometriyal ligandının sentezlenmesinde görev alan bir enzimin çok düşük düzeylerde sentezlendiği gösterilmiştir.¹⁷⁷ Bu bulgular endometriyumun fonksiyonel bozukluğunun hastalarda hem endometriyozis gelişimine hem de bozulmuş implantasyon mekanizmasına predispozisyon oluşturduğuna yönelik hipotezi desteklemektedir.⁴ Endometriyozisli hastalarda spontan düşük oranı çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. Endometriyozisi olan hastalardaki implantasyon başarısızlığının nedeni olarak endometriyal dokuda HOXA-10 gen ekspresyonundaki bozulma gösterilmektedir.¹¹

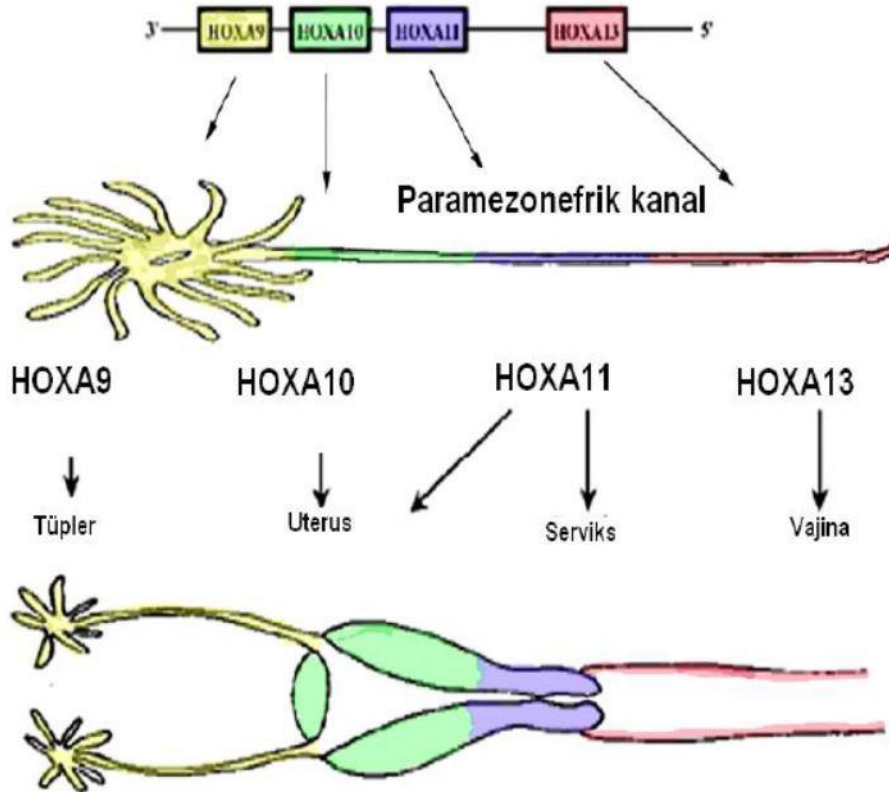
2.7. HOXA-10

Tüm multinükleer hayvan organizmaları son vücut şekillerini oluşturabilmek için benzer genleri paylaşırlar. HOX genleri insanlarda yüksek metazonlar boyunca hücrelerin kimlik kazanabilmelerinde rol alan transkripsiyon faktörleridir. HOX genleri gelişim sürecinde yüksek oranda korunmuştur, embriyonik morfogenez ve farklılaşmada rol almaktadır. *Drosophila melanogaster* (meyvelerin üzerinde bulunan bir tür sinek), HOX genlerinin ilk tanımlandığı organizmadır. Çeşitli HOX genleri vücut segmentlerinin gelişiminde rol almaktadırlar. Omurgalı genomları da homeobox gen kümelerini taşırlar. İnsanlar ve fareler 4 paralel kümeden oluşan, A-B-C-D, total 39 HOX geni taşırlar. Farelerde 6, 11, 15 ve 2; insanlarda 17, 7, 12, 2. kromozomlarda yerleşmişlerdir. Tüm HOX genleri benzer 183 baz çiftini taşımaktadır. Bu kodun, prokaryot transkripsiyon düzenleyicilerinin sayesinde 61 aminoasit dizisini DNA'nın helix-turn-helix şeklinin oluşumu için bağlantı noktalarında görevli olduğu gösterilmiştir. Bu durum HOX genlerinin yüksek oranda korunarak taşındığını göstermektedir.¹⁷⁸

HOX genleri transkripsiyon faktörleridirler. Downstream hedef gende düzenleyici bölgeye yerleşir, transkripsiyonu aktive veya deprese ederler. Bu koordine gen ekspresyonu bölgeye özel uygun vücut yapılarının yapılmasını sağlar.¹⁴ Reprodüktif traktus öncelikle farklılaşmamış doku ekseninden oluşmaktadır. Farklılaşmamış parametonefrik kanalda fallop tüpleri, uterus, serviks ve üst vajina oluşmaktadır. Bu farklılaşmada HOX genleri rol almaktadır. Bu genlerden HOXA kümesinin ekspresyonu değerlendirildiğinde *Drosophila*'nın abdominal-B geniyle benzeşimi gösterilmiştir. *Drosophila*'nın posterioru abdominal-B genlerince eksprese edilirken, vertebra genlerine uyan kısım gövdenin distal kısımlarınca eksprese edilmektedir.¹⁷⁸ Parametonefrik kanalın

gelişimi boyunca HOX genlerinin farklı ekspresyonları gösterilmiştir. HOXA-9 fallop tüplerinin geliştiği alanda, HOXA-10 uterusun geliştiği alanda, HOXA-11 alt uterin segment ve serviksine eksprese edildiği alanda gösterilmiştir. HOXA-13 üst vajenin eksprese edildiği alanda gösterilmişken, HOXA-12 henüz tanımlanamamıştır. HOXA-13 mutasyonu saptanan kadınlarda reproduktif kanal farklılıklarının gösterilmesiyle HOX gen ekspresyonunun önemi doğrulanmıştır. Bu kadınların bir kısmı didelfis veya bikornus uterus gibi müller kanal füzyon bozuklukları ile 'El-ayak-genital sendromu'na sahiptir.¹⁷⁹

Mülleryan Sistem Gelişiminde HOX Gen Kodları

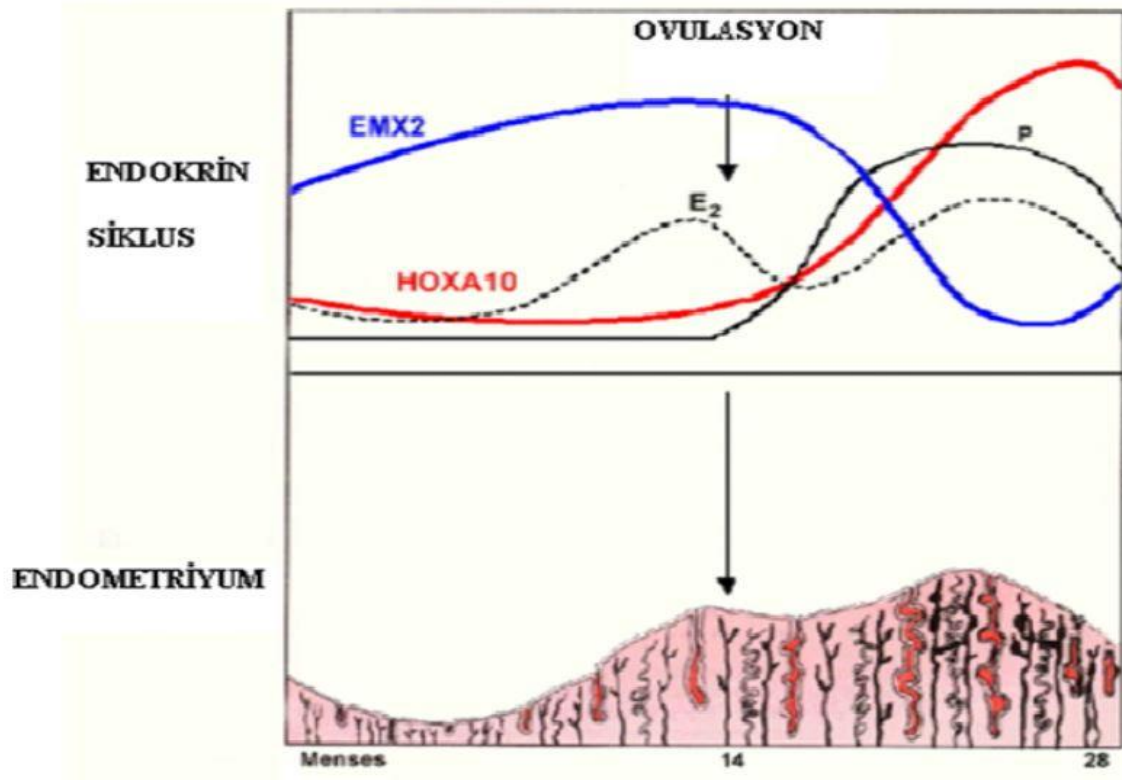


Şekil.16 Mülleryan sistem gelişiminde HOX gen kodları. Her HOX geninin anterior sınırı paramezonefrik kanal boyunca lineer şekilde düzenlenmektedir. Her HOX geninin karşılığı olan alan özel bir reproduktif kanal yapısına dönüşmektedir.¹⁷⁸

Non-steroid östrojen Dietilstilbestrol (DES) kadın genital traktus gelişim sürecinde HOX gen ekspresyon yerlerini değiştirmektedir.¹⁹⁰ İntrauterin DES maruziyeti yumurta kanalından HOXA-9 ekspresyonunu uterusu doğru kaydırmakta, uterusu HOXA-10 ve

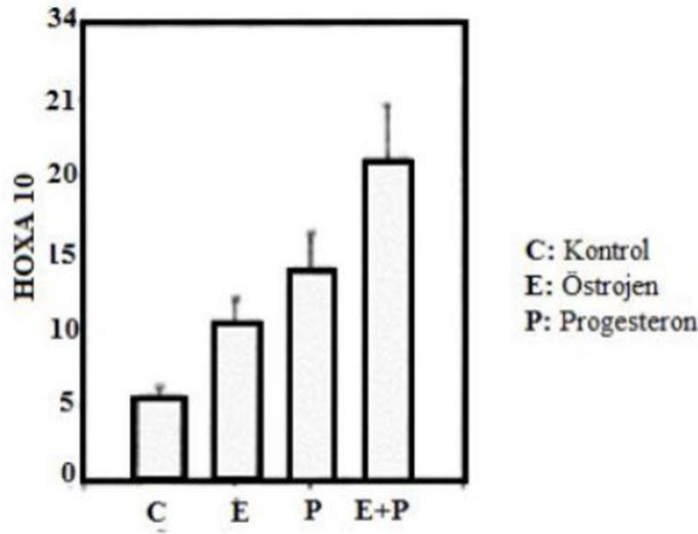
HOXA-11 ekspresyonu azalmaktadır. Böylece daha keskin sınırlı ve dallı bir yapı olan, fallop tüpüne şeklen benzeyen, klasik 'T-şekilli' uterus görülmektedir.¹⁷⁸

Menstrual siklus boyunca HOXA-10 endometriyal gland ve stromada eksprese edilir. İmplantasyon penceresine denk gelen mid-sekretuar dönemde HOXA-10 geninin ekspresyonu belirgin şekilde artar ve luteal faz boyunca yüksek kalmaya devam eder. Bu artış HOXA-10'un bilinen endometriyal reseptivite gelişimiyle koreledir.¹²



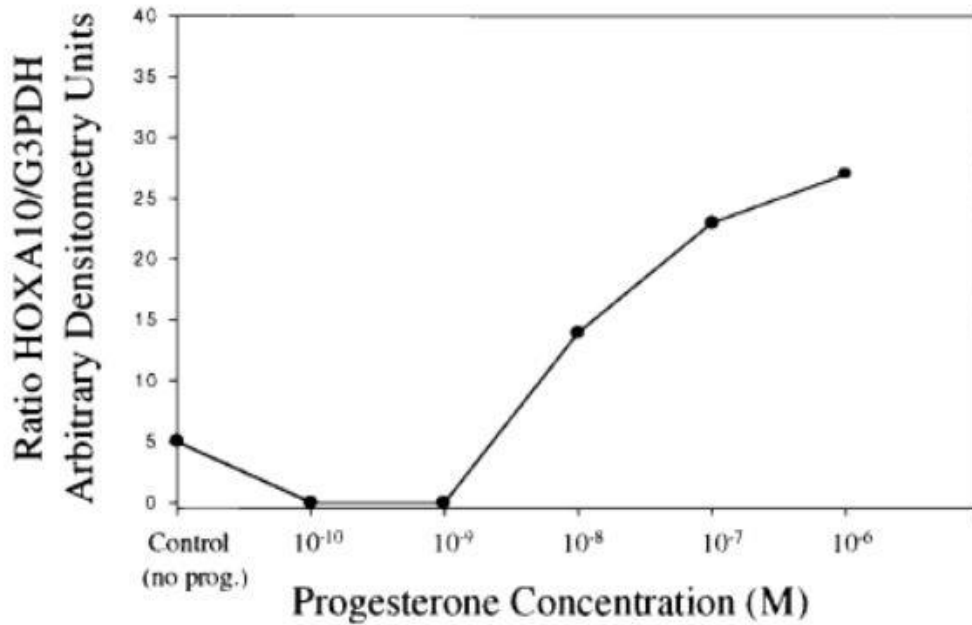
Şekil.17 İnsan endometriyumunda menstrual siklus boyunca HOXA-10 ekspresyonu

Menstrual siklus boyunca HOXA-10 ekspresyon düzeylerinin bu patterni yetişkin insan uterusunda östrojen ve progesteron tarafından yönetilmektedir.¹²



Şekil.18 Primer endometriyal stromal hücrelerde Northern Blot analiz ile HOXA-10 gen ekspresyonunun seks steroidlerince düzenlenmesi¹²

Maksimum HOXA-10 ekspresyonu östrojen ve progesteronun beraber etki etmesiyle gözlenmektedir. Progesteron için fizyolojik sınırın üstünde, doz bağımlı HOXA-10 ekspresyonu gözlenmektedir. Bu durum luteal faz boyunca implantasyon anında belirgin üstayarlanımın (up-regülasyon) nedenini göstermektedir.^{178,12}



Şekil.19 Northern blot analiz ile primer endometriyal stroma hücrelerinde progesteron uygulamasının ardından HOXA-10 doz cevabı. Fizyolojik aralık üzerinde artan HOXA-10 ekspresyonu izlenmekte¹²

HOX gen cevabı progesteron uygulamasıyla fizyolojik aralığın üstünde de artarak devam etmektedir. Progesteron muhtemelen peri-implantasyon döneminde HOX gen ekspresyonunu arttırmaktadır.¹⁷⁸

İnsanlarda mutasyonu gösterilmemiş olsa da, sekretuar fazda azalmış HOXA-10 gen ekspresyonu olan kadınlarda fertilitate azalmıştır.¹⁶ HOXA-10 (-/-) (gen kusuru bulunan) farelerde bozulmuş embriyo implantasyonu nedenli inferilitate gözlenmiştir. HOXA-10 (-/-) farelerden normal sayıda embriyo üretebilmektedir. Elde edilen embriyoların, HOX gen kusuru olmayan farelerde implantasyonu başarıyla gerçekleşmiş, HOXA-10 kusurlu farelerde ise tutunamadıkları görülmüştür. Bu durum uterusun periimplantasyon döneminde maternal HOXA-10 ekspresyonuna ihtiyaç duyduğunu gösterir. Gebe fare uterusunda, stroma ve desidüadan HOXA-10 geni yüksek düzeyde eksprese edilir.¹⁸¹ Artan düzeylerde HOXA-10 ekspresyonu doğuma kadar sürer. Bu durumun plasantasyonu güçlendirdiği, her bir embriyonun terme kadar ulaşmasını sağladığı düşünülmektedir.¹⁸² İnsan çalışmalarında da gösterilmiştir ki, endometriyozisli infertil hastaların endometriyumlarında mid sekretuar fazda beklenen HOXA-10 geni ekspresyon artışı olmamaktadır.^{10,17,18} Endometriyozisli hastalarda HOXA-10 geninin bozulmuş ekspresyon düzeylerinin HOXA-10 gen promotör bölgesinde CpG kümelerinde meydana gelen metilasyona bağlı olabileceği öne sürülmüştür. Elde edilen sonuçlar endometriyozisin epigenetik bir rahatsızlık olabileceğini düşündürmektedir.^{183,15}

Hidrosalpenks sıvısının HOXA-10 ekspresyonu üzerine etkisi de çalışılmıştır. Hücre kültür medyumuna %10 hidrosalpenks sıvısı eklendiğinde endometriyal hücrelerde HOXA-10 ekspresyonunun azaldığı gözlemlenmiştir.¹⁸⁴ İmplantasyon penceresinde azalmış HOXA-10 gen ekspresyon düzeyleri, azalmış fertilitate ile birliktelik gösteren PCOS ve hidrosalpenks gibi rahatsızlıkları olan hastalarda da gösterilmiştir.¹⁸⁵ Ektopik tubal implantasyon alanındaki HOXA-10 ekspresyonuyla, ötopik endometriyum ve normal fallop tüpü karşılaştırılmıştır. Fallop tüpündeki ektopik implantasyon alanında HOXA-10 gen ekspresyonunun yaklaşan normal bir gebelikteki kadar artmış olduğu gösterilmiştir. Fallop tüpündeki artmış HOXA-10 ekspresyonunun ya da blastokist tarafından anormal HOXA-10 ekspresyonunun ektopik implantasyonda rol aldığı düşünülmüştür. Hem implantasyon hem de ektopik implantasyonun altında benzer moleküler mekanizmaların yattığını düşündürmektedir.¹⁸⁶

İnsan endometriyal adenokanser hücre kültürlerinde insan blastokistleri tanımlanamayan bir çözülebilir faktör salgılayarak HOXA-10 ekspresyonunu arttırmaktadır. Bu durum deneysel anlamda implantasyondan önce embriyo tarafından, embriyo kalitesine bağlı olarak, uterusu sinyal faktörlerinin salgılandığını göstermektedir. Embriyo muhtemelen komşu endometriyumun reseptivitesinin arttırarak başarılı implantasyon şansını arttırmaktadır.¹⁸⁷

İmplantasyonun doğru şekilde gerçekleşmesi için HOXA-10 transkripsiyon faktörleri endometriyum ve implantasyon reseptivitesinde moleküler gelişimi sağlayan diğer gen yollarını da düzenlemektedir. Ancak HOXA-10'un transkripsiyonel hedefleri ve HOXA-10'un endometriyal stromal hücre differansiasyonunu hangi mekanizma ile düzenlediği henüz tam anlamıyla gösterilememiştir. HOXA-10 geni bir transkripsiyon faktörü olarak, siklin bağımlı kinaz inhibitörü 1A, İntegrin Beta-3, FK506-bağlayıcı protein 4, ILGF-bağlayıcı protein, EMX-2 gibi endometriyal desidualizasyon, uterin tutunma, embrio lokalizasyonu ve vazopermeabilitede görevli genlerin ekspresyonunda düzenleyici olarak rol oynar.¹⁵

Desidualizasyon başarılı bir embriyo implantasyonu için kritik öneme sahiptir. HOXA-10 (-/-) farelerde desidualizasyonun eksik olduğu gösterilmiştir.¹⁶ Siklin D3, hücre siklüsü G₁ fazında düzenleyici olarak görevli bir proteindir ve implantasyon sürecinde ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Bu durum, stromal hücre farklılaşması ve çoğalmasını, böylelikle de desidualizasyonu sağlar. HOXA-10 (-/-) farenin uterusunda implantasyon sahasında siklin D-3 ekspresyonu belirgin şekilde düşüktür. Bu durum, HOXA-10 (-/-) farelerde implantasyon başarısızlığının sebebinin siklin D3 eksikliğine bağlı gelişen bozulmuş desidualizasyon olduğunu düşündürmektedir.¹⁸⁸

EMX2, HOX kümesinin dışında bulunan ürogenital gelişimde rol alan farklı bir homeobox genidir. EMX2 reproduktif siklus boyunca uterusu eksprese edilmektedir. EMX2 mRNA ekspresyonu proliferatif faz boyunca belirgin artmakta, erken sekresyon fazında tepe değerine ulaşmaktadır. Ardından midsekretuar fazda hızlıca %50 oranında azalmaktadır.¹⁸⁹ EMX2'nin HOXA-10 tarafından kontrol edildiği gösterilmiştir. Ürogenital sistemde EMX2'nin HOXA-10'a zıt paternde, ters düzenlenim şeklinde eksprese edildiği gösterilmiştir. HOXA-10 ekspresyonu EMX2 mRNA ekspresyonunu

azaltırken, duyarsızlaştırıcı kullanarak HOXA-10 ekspresyonunu durdurulması, EMX2 mRNA ekspresyonunu arttırmaktadır.¹⁷⁸

Endometriyal reseptivite belirteci olarak $\beta 3$ integrin molekülü daha önce gösterilmiştir. Endometriyumda $\beta 3$ integrin subünit geni HOXA-10 transkripsiyonuyla uyarılmaktadır. HOXA-10 direk olarak $\beta 3$ integrin subünit geninin 5' düzenleyici ucuna bağlanır ve direk habercilerin sentezini uyarır. İmplantasyon bozukluğu nedeniyle infertil olan (örn. endometriyozisli hastalar) kadınlarda hem HOXA-10 hem de $\beta 3$ –integrin subünit ekspresyonu azalmıştır.¹⁷⁶

HOXA-10'un pinopod fonksiyonu üzerine etkileri de değerlendirilmiştir. HOXA-10 duyarsızlaştırıcıları ile transfeksiyon yoluyla fare endometriyumunda implantasyon öncesinde HOXA-10 ekspresyonu durdurulmuş, pinopod sayısında belirgin azalma olduğu gözlenmiştir. Normal pinopod yapısındaki endometriyumda aşırı HOXA-10 ekspresyonuyla da pinopod sayısında artış gözlenmiştir. İmplantasyon belirteci olan pinopod ve $\beta 3$ integrinin her ikisinin de HOXA-10 tarafından doğrudan düzenlendiği gösterilmiştir.¹⁹⁰ HOX gen ekspresyonunun insan uterusunda gen tedavisiyle değiştirilme potansiyeli ve implantasyonun arttırılabileceği fikri umut vaat edicidir.

3. YÖNTEM ve GEREÇLER

Bu çalışma Ocak 2013 – Aralık 2014 tarihleri arasında, yerel etik komitenin 19/6-2014/256 numaralı onayı sonrasında, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Çalışma başlangıcında tüm hastalardan yazılı aydınlatılmış onam alındı.

Çalışmamız, gebe kalmada sorun yaşamayan ve endometriyozis/endometriyomasi olmadığı var sayılan 11 olgu (kontrol-Grup I), gebe kalmada sorun yaşamayan, fertil kabul edilen ancak endometriyoma nedeni ile opere edilecek 11 olgu (Grup II), gebe kalmada sorun yaşayan, infertil kabul edilen ve endometriyoma nedeniyle opere edilecek olan 11 olgu (Grup III) olmak üzere üç grupta toplam 33 hastada yürütüldü. Tüm hastaların demografik ve klinik verileri oluşturulan çalışma formuna kayıt edildi.

Grup I'de çalışmaya kabul kriterleri; a. ≤ 39 yaşında olan, b. Düzenli menstüel siklusa sahip olan (21-35 gün arasında), c. Son beş yıl içerisinde, doğumla sonuçlanmış en az iki gebeliği olan, d. Gebelikleri korunmasız cinsel ilişkinin ilk altı ayında gerçekleşmiş olan, e. Myoma uteri, pelvik inflamatuvar hastalık, hidrosalpenks vb. endometriyum gen ekspresyonunu değiştirebilecek hastalıklara sahip olmayan olgular çalışmaya dahil edildi. Grup I'de çalışmaya alınmama kriterleri; a. Gebeliği; ovulasyon indüksiyonu, kontrollü ovaryen hiperstimülasyon, in utero inseminasyon, in vitro fertilizasyon yöntemlerinden biri ile elde edilen, b. Halen hormonal kontrasepsiyon yöntemleri ile korunmakta olan olgular çalışma dışında bırakıldı. Olguların endometriyozislerinin olmadığı varsayımı, dismenore ve disparoni yakınmalarının olmaması, pelvik muayenede ağrı, hassas nokta, rektovaginal nodüller, servikal fiksasyon olmaması, ultrasonografik incelemede endometriyoma ve douglasta serbest sıvı olmaması, infertilite ve subfertilite öyküsü olmaması ve cerrahi anamnezi olan olgularda ameliyat notu batın gözleminde endometriyozis tespit edilmemesi temeline dayandırıldı.

Grup II'de çalışmaya kabul kriterleri; a. ≤ 39 yaşında olan, b. Düzenli menstüel siklusa sahip olan (21-35 gün arasında), c. Son beş yıl içerisinde, doğumla sonuçlanmış en az iki gebeliği olan, d. Gebelikleri korunmasız cinsel ilişkinin ilk altı ayında gerçekleşmiş olan, e. Ultrasonografik incelemede endometriyomasi olduğu tespit edilen ve dismenore veya disparoni gibi klinik şikayetler nedeniyle operasyonu planlanmış, f. Myoma uteri, pelvik inflamatuvar hastalık, hidrosalpenks vb. endometriyum gen

ekspresyonunu değiştirebilecek hastalıklara sahip olmayan olgular çalışmaya dahil edildi. Grup II'de çalışmaya alınmama kriterleri; a. Gebeliği; ovulasyon indüksiyonu, kontrollü ovaryen hiperstimülasyon, in utero inseminasyon, in vitro fertilizasyon yöntemlerinden biri ile elde edilen, b. Halen hormonal kontrasepsiyon yöntemleri ile korunuyor olan, c. İnfertilite tanısı almış olduğu için takip/tedavi altında olan olgular çalışma dışında bırakıldı.

Grup III'de çalışmaya kabul kriterleri; a. ≤ 39 yaşında olan, b. Düzenli menstüel siklusa sahip olan (21-35 gün arasında), c. En az iki yıldır korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edememiş, bu nedenle infertilite tanısı almış ve/veya in utero inseminasyon, in vitro fertilizasyon tedavisi almakta olan, d. Ultrasonografik incelemede endometriyomasi olduğu tespit edilen ve dismenore veya disparoni gibi klinik şikayetler nedeniyle operasyonu planlanmış, e. Myoma uteri, pelvik inflamatuvar hastalık, hidrosalpenks vb. endometriyum gen ekspresyonunu değiştirebilecek hastalıklara sahip olmayan olgular çalışmaya dahil edildi. Grup III'de çalışmaya alınmama kriterleri; a. Son iki yıl içerisinde spontan ya da tedavi ile oluşmuş gebeliği olan, b. Erkek faktörü, düşük over rezervi, bilateral tubal tıkanıklık, uterin anomali nedeniyle infertilitesi olan olgular çalışma dışında bırakıldı.

Üç grup için ortak çalışmaya alınmama kriterleri; a. > 39 yaşında olan, b. 21 günden kısa veya 35 günden uzun menstüel siklusa sahip olan, c. Son üç ay içerisinde hipotalamus-hipofiz – over - endometriyum aksını etkileyen hormon içeren ilaç kullanmış, d. FSH değeri >12 mIU/ml olan, e. AMH değeri < 0.5 ng/ml olan, f. Son üç ay içerisinde intrauterin araç kullanmış, g. Myoma uteri, pelvik inflamatuvar hastalık, hidrosalpenks vb. endometriyum gen ekspresyonunu değiştirebilecek hastalıklara sahip olan olgular çalışma dışında bırakıldı.

Tüm olgularda serum FSH ve AMH değerleri adet siklusunun 2. - 4. günleri arasında, serum Ca 125 ölçümleri ise operasyon için yatış yapıldığında ölçüldü. Tüm olgularda endometriyal örnekleme adet siklusunun 14. gününden sonra; ovülasyonun, ultrasonografik olarak korpus luteumun gösterilmesi ve kanda progesteron düzeyi ölçümleri ile kanıtlanmasının ardından endometriyumun sekretuar fazında gerçekleştirildi. Grup I olgularda endometriyal örnekleme; serviksin spekulum ile görüntülenmesi, vajen ve serviksin povidon iyot (Povidine %10 sol., Diagnokim, İstanbul, Türkiye) ile yıkanması

ve serviks üst şafenin tenekulum ile tutulması sonrası, serviks saat 5 ve 7 hizasına dörder mililitre prilokain hidroklorür (Priloc Flakon, Vem, İstanbul, Türkiye) uygulamasının ardından beş dakika beklenmesi sonrasında, dört numaralı karmen kanül (Karmen Kanül, Medbar, İzmir, Türkiye) ile servikal dilatasyon için misoprostol uygulanmaksızın endometriyum tabakasının her dört kadranda kürete edilmesi ile gerçekleştirildi.

Grup II ve Grup III olgularda ise endometriyal örnekleme; ameliyathane ortamında, genel anestezi uygulaması sonrası ameliyat başlamadan önce, serviksin spekulum ile görüntülenmesi, vajen ve serviksin povidon iyot (Povidine % 10 sol., Diagnokim, İstanbul, Türkiye) ile yıkanması ve serviks üst şafenin tenekulum ile tutulması sonrasında, dört numaralı karmen kanül (Karmen Kanül, Medbar, İzmir, Türkiye) ile servikal dilatasyon için misoprostol uygulanmaksızın endometriyum tabakasının her dört kadranda kürete edilmesi ile gerçekleştirildi.

Tüm olgu gruplarında; steril şartlarda en az 1 cc örnek elde edilmesi sonrasında, steril eppendorflara konulan örnekler, sıvı nitrojen içerisinde taşınarak -80°C soğutucu dolapta muhafaza edilmiştir.

Grup II ve Grup III hastalarda, ameliyat sırasında unilateral veya bilateral endometriyomalar laparoskopik/laparotomik olarak eksize edildi. Adhezyonları olan hastalarda adhezyolizis yapıldı. Batın içerisinde diğer lezyon (peritoneal endometriyozis, derin rektovajinal endometriyozis) alanları eksize ve/veya koterize edildi. Tüm görünür adhezyon ve lezyonlar ameliyat notuna kaydedildi. Bu gruptaki olgularda endometriyozisin şiddeti gözden geçirilmiş Amerikan Fertilité Cemiyeti (revised-AFS 1996) ölçeği ile değerlendirildi.

Endometriyoma ön tanısı ile cerrahi yapılan endometriyozis hastalarından, laparotomi/laparoskopik cerrahi sırasında steril şartlarda alınmış olan 2x2 mm.lik endometriyoma örneği, steril eppendorf içine konulmasının ardından sıvı nitrojen içerisinde taşınarak -80°C'deki soğutucu dolapta korundu.

Çalışmamızda Grup II ve III olgulardan, laparotomi/laparoskopik gözlemde rAFS skoru 40 ve altında olan olgular (Grup A, n=10) ile rAFS skoru 40'ın üzerinde olan ve bu nedenle şiddetli endometriyozis tanısı alan (Grup B, n=12) hastalar ayrıca gruplandı. Her iki grupta önceden batın içi cerrahi geçirmiş olgu yoktu.

Soğutucu dolapta -80°C’de bekletilen endometriyum ve endometriyoma dokularından ribonükleik asit (RNA) elde etmek için (sütun tabanlı, yüksek ayrıştırma duyarlığında kitlerle) RNeasy Mini Kit çıkarma prosedürü (Qiagen, Valencia, CA, ABD) kullanılmıştır; Magna Lyser Green Beads (Roche, Mannheim, Almanya) içine konulan dokular β -merkaptoetanol içeren lizis RLT tamponu içinde, Thermo Savant FastPrep FP120 homojenizatörü kullanılarak homojenize edilmiştir. Hücre lizatının santrifüj edilmesi ile RNA diğer hücresel makro-moleküllerden ayrılmıştır. Kit içerisindeki Buffer RLT ve Buffer RPE solüsyonu kullanılarak RNA ürünleri DNAase I ile arındırılmıştır. RNA ürünlerinin kalitesi ve doğruluğu Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent, Palo Alto, ABD) çipleriyle kalite açısından ve Nanodrop ND 1000 Spektrofotometresiyle kantite açısından gen anlatım çalışması öncesi kontrol edilmiştir.

Q-RT PCR (Kantatif floresan polimeraz zincirleme) tepkimesiyle (LightCycler) rölatif gen anlatımın validasyonu: c-deoksiribo nükleik asit (cDNA) sentezi için total RNA (1 μ g) kullanılmıştır (First Strand cDNA sentez kiti; Roche, Mannheim, Almanya). Spesifik gen primerleri IDT’den alınmıştır. Beta-globulin geninin dizi dilüsyonları kullanılarak, standart eğriler elde edilmiştir (DNA kontrol kiti, Roche, Mannheim, Almanya). Fast-Start Master SYBR green mix’i; 2 μ l cDNA ve 10 pmol/l primer ile kullanılmıştır. Amplifikasyon programı genellikle, 95°C’de 10 sn; 45 siklus, 55°C’de 5 sn. ve 72°C’de 10 sn. annealing olacaktır. Amplifikasyon devamında erime eğrisi analizinde, genellikle, bir siklus için 95°C’de 0 sn, 65°C’de 10 sn ve 95°C’de 0 sn ile sonuç elde edilmiştir. Her çalışmada, negatif kontrol cDNA içermeyen su ile ilerlemiştir. Her çalışma, dilüsyon ve tekrar için duplike reaksiyonlar içermiştir. Her genin konsantrasyonunda, kinetik yaklaşımın temeli (LightCycler) software kullanılarak elde edilmiştir.

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 16 (Statistical Programme for Social Science 16. Chicago, IL, ABD) ile yapıldı. İkili ve üçlü gruplar arasında devamlı değişkenlerin karşılaştırılması için sırasıyla Mann Whitney-U ve Kruskal-Wallis testlerinden yararlanıldı. RNA verilerin istatistiksel analizi için The Relative Quantification REST (SPSS, Chicago, IL) yazılımından yararlanıldı. $p < .05$ istatistiksel anlamlılığı tanımladı.

4. BULGULAR

Çalışmayı oluşturan üç grubun demografik ve önemli klinik verileri tablo 3’de sunulmuştur.

Özellik	Grup I n=11	Grup II n=11	Grup III n=11	p değeri (p<.05)
Yaş (yıl) *	36 (27-39)	34 (23-39)	29 (23-39)	.60
VKİ (kg/m ²) ^{a**}	24,25 (19-28)	24,50 (18,3-31,1)	26,40 (19,3-31,2)	.617
Evlilik süresi (ay) *	95 (35-145)	132 (18-170)	48 (24-72)	.001***
AFS skoru ^{b**}	-	21.4 ± 2.06	67.58 ± 10.31	<.001***
FSH(mlU/ml) ^{c**}	7,21 ± 1,38 (4,8-9,1)	8,07 ± 2,66 (2,54-12)	8,06 ± 2,55 (4,86-12)	.69
AMH(ng/ml) ^{d**}	1,84 ± 1,06 (0,7-4,21)	1,38 ± 0,65 (0,50-2,41)	1,54 ± 1,09 (0,52-4,03)	.56
Ca 125(U/ml)**	20,15 ± 7,06 (7,6-30)	67,73 ± 43,03 (7,2-175,9)	55,29 ± 48,6 (5,4-172,6)	.004***

^aVKİ: Vücut kitle indeksi, ^b AFS: Amerikan fertilitte cemiyeti, ^cFSH: Folikül stimulan hormon, ^dAMH: Anti-mülleryan hormon, * Veriler ortanca (minimum-maximum) olarak sunulmuştur, ** Veriler ortalama ± standart deviasyon olarak sunulmuştur, *** İstatistiksel olarak anlamlı.

Çalışmamızda grup I’de gravida ortancası 3 (2-6) ve parite ortancası ise 2 (2-5), grup II’de ise gravida ve paritenin ortanca değerleri sırasıyla 2 (2-4) ve 2 (2-3) olarak tespit edildi (p >.05). Grup III’deki olguların median infertilite süresi 40 ay (24-72) olarak bulundu. Bu grupta iki olguya IUI ve dört olguya toplam altı siklus IVF tedavisi uygulanmıştı. Grup II’de ortanca endometriyoma çapı 60 mm (30-110) grup III’de ise 60 mm (30-66) olarak bulundu (p >.05). Grup II’de AFS skoru ortanca değeri 60 (20-92), grup III’de ise 60 (20-76) olarak bulundu (p=.57).

Çalışmamızda RNA verilerin REST yazılımı ile istatistiksel analizi sonucunda Grup I olgular ile karşılaştırıldığında, grup II olgularda HOXA-10 gen ekspresyonunun 1,871 kat (referans gen = 0,680 vs hedef gen = 0,362) ve grup III olgularda ise 3,509 kat (referans gen = 0,641 vs hedef gen = 0,183) azaldığı bulundu. Ayrıca grup II ile karşılaştırıldığında grup III olgularda HOXA-10 gen ekspresyonunun 1,778 kat (referans gen = 1,51 vs hedef gen = 0,85) azaldığı tespit edildi.

Çalışmanın subgrup analizini oluşturan iki grubun demografik ve önemli klinik verileri tablo 4’de sunulmuştur.

Özellik	Grup A n=10	Grup B n=12	p değeri (p<.05)
Yaş (yıl) *	26,5 (23-39)	33 (25-39)	>.05
Ca 125(U/ml)**	42,05 ± 23,41 U/ml	77,7 ± 53,18 U/ml	>.05
AFS skoru ^b **	20 (20-25)	61,5 (60-92)	<.001***

^b AFS: Amerikan fertilitte cemiyeti, * Veriler ortanca (minimum-maximum) olarak sunulmuştur, ** Veriler ortalama ± standart deviasyon olarak sunulmuştur, *** İstatistiksel olarak anlamlı.

Çalışmamızın subgrup analizinde rAFS skoru <40 olan Grup A (n=10) ve rAFS skoru >40 olan grup B (n=12) olguları karşılaştırdığımızda, grup A ve B olguların yaş ortancası (sırasıyla, 26,5 yıl (23-39) vs 33 yıl (25-39)), Ca 125 ortalama seviyeleri (sırasıyla, 42,05 ± 23,41 U/ml vs 77,7 ± 53,18 U/ml) ve endometriyoma çapları ortancaları (sırasıyla, 60 mm (30-80) vs 50 mm (30-110)) benzerdi (p >.05). Grup A’da AFS skoru ortanca değeri 20 (20-25), grup B’de ise 61,5 (60-92) olarak bulundu (p<.001). Grup A ile karşılaştırıldığında, grup B olgularda HOXA-10 gen ekspresyonunun 1,338 kat (referans gen = 1,274 vs hedef gen = 0,952) azaldığı ortaya konuldu.

5. TARTIŞMA

HOXA-10 uterusun, endometriyumun ve endometriyal stromanın gelişiminde rol oynamaktadır. Ekspresyonu östrojen ve progesteron tarafından düzenlenen HOXA-10 geninin erişkin insan endometriyumunda ekspresyonu hem epitelyal hem de stromal hücrelerde menstrual siklus boyunca devam etmekte ve pik düzeyleri midluteal fazda, implantasyon penceresine denk gelen dönemde olmaktadır.¹² Bu durum HOXA-10 geninin implantasyonda rolü olabileceğini, uterin reseptivite içinse potansiyel bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.¹⁷ Bu genler, endometriyal gelişimle ilgili downstream hedef genlerde düzenleyici bölgelere bağlanarak onların transkripsiyonel ekspresyonlarını düzenler.¹⁹¹

İnfertil olgularda implantasyon başarısızlığının ana nedenlerinden biri endometriyal reseptivitedeki bozukluktur ve implantasyon başarısızlıklarının yaklaşık 2/3'ünden sorumlu olduğu öne sürülmüştür.^{13,192} Endometriyal reseptivitenin sağlanmasında HOX genlerinin önemini gösteren kanıtlar hayvan deneylerinden elde edilmiştir. HOXA-10 (-/-) fareler, implantasyon sahasında stromal hücre desidualizasyonunda bozukluk olması nedeniyle infertildir. Bu farelerden elde edilen embriyolar, mutasyonu olmayan farelere transfer edildiğinde sorunsuz implante olurken, mutasyonu olmayan farelerden elde edilen embriyolar HOXA-10 (-/-) farelere implante olamamaktadır.¹⁶ Fare endometriyumu HOXA-10 duyarsızlaştırıcı oligonükleotid ile transfekte edildiğinde, kontrol grubuna göre implante olan embriyo sayısında belirgin azalma izlenmektedir. Bu da, fare endometriyumunda HOXA-10 gen ekspresyonunun optimal implantasyon için gerekli olduğunun kanıtıdır.¹⁸²

İnsanlarda ise HOX genlerinin bozulmuş ekspresyonları, açıklanamayan infertilite, polikistik over sendromu (PCOS), endometriyozis ve tekrarlayan düşük tanılı olgularda rapor edilmiştir.^{14,185,193} Szczepanska ve ark.¹⁹³ açıklanamayan infertilite tanılı 15 olguyu 10 olguluk kontrol grubu ile karşılaştırdıkları çalışmalarında infertil olgu grubunda HOXA-10 ve 11 transkript seviyelerinde anlamlı olarak düşüş görmüşler ancak endometriyal örneklerde HOXA-10 geninin protein ürününün değişmediğini ve HOXA-11 geninin protein ürününün arttığını tespit etmeleri üzerine, HOXA gen ekspresyonu değişimlerinin açıklanamayan infertilite patogenezinde rol oynamayabileceğini rapor ettiler. Matsuzaki ve ark.⁶, açıklanamayan infertilitesi, myoma uterusu, endometriyozisi olan

olgularda endometriyal örneklerde HOXA-10 gen ekspresyonunu değerlendirdiği çalışmada bu genin ekspresyonunun tüm hasta gruplarında azaldığını, ancak en hafif azalmanın açıklanamayan infertililerde, en belirgin azalmanın ise yüzeysel peritoneal endometriyozise sahip olgularda görüldüğünü bildirdiler. Benzer şekilde Cermik ve ark.¹⁸⁵ PCOS olgularında endometriyal örneklerde HOXA-10 gen ekspresyonunun azaldığını gösterdiler. Bu durum artmış testosteron seviyelerine bağlanmıştır. İlginç olarak PCOS olgularında, olasılıkla androjen seviyelerindeki artışa bağlı olarak folikül granüloza hücrelerinde HOXA-10 gen ekspresyonu azalmaktaydı.¹⁹⁴ Tekrarlayan gebelik kayıpları implantasyon başarısızlıklarının en önemli klinik sonuçlarından biridir. Sarno ve ark.¹⁹⁵ birinci trimester gebelik kaybı yaşayan 23 olgunun gebelik terminasyonu sırasında elde ettikleri desidial hücrelerde, olasılıkla ortamdaki IL-1 β ve trombinin HOXA-10 gen ekspresyonunu azalttığını ortaya koydular. Tüm bu çalışmalar HOX genlerinin embriyo implantasyonunun sağlanmasındaki önemini ortaya koydular.

Endometriyozis olgularında HOXA gen ekspresyonundaki değişimler ilgi çekicidir. Araştırmalar ile endometriyozisli kadınların %50'ye yakınının doğal yollarla gebe kalamadığı, IVF yapılan hastaların da 1/3'ünden fazlasında endometriyozis olduğu ortaya konulmuştur.^{4,5} Endometriyozisin infertiliteye hangi yolla neden olduğu halen tartışmalı olsa da multifaktöryel olduğu konusunda yaygın görüş birliği vardır. Öne sürülen nedenler arasında endometriyozisli hastalarda bozulmuş ovaryan hormonal çevre ile ilişkili olarak LH salgılanmasında bozulma, prolaktin salınımı, oosit disfonksiyonu ve luteal faz disfonksiyonu, ayrıca tubal disfonksiyon, adhezyonlar ve bunlara bağlı olarak ortaya çıkması muhtemel hidrosalpenks gibi tubal patolojiler sayılabilir.⁹ Güncel olarak endometriyumda özellikle implantasyon penceresi döneminde ortaya çıkabilecek gen ve gen ürünleri olan proteomiklerin ekspresyonundaki değişiklik teorileri de dikkat çekmektedir.

HOXA-10 gen ekspresyonu endometriyozis hastalarında da değerlendirilmiştir. İnsan çalışmaları, endometriyozisli hastalarda HOXA-10 geninin mid-sekretuar fazla downregüle olduğunu göstermiştir.^{10,17,18} HOXA gen ekspresyonunun bozulmuş olduğu kadınlarda implantasyonun azaldığı görülmüştür. Endometriyozis olgularında implantasyon penceresinde HOXA-10 mRNA seviyesi olması gerektiği gibi bir artış sergileyememektedir ancak bu bozukluğun endometriyumla mı ilişkili olduğu yoksa

endometriyozis ile ilişkili başka faktörlerin sonucu olarak mı geliştiği henüz bilinmemektedir.

Endometriyozisli hastalarda HOXA-10, HOXA-11, süperoksit dismutaz (SOD), glikodelin, integrin $\beta 3$ ve IGFBP-1 gibi çok sayıda endometriyal reseptivite belirtecinin fonksiyonunun bozulduğu gösterilmiştir.^{18,176} Kim ve ark.⁸, çalışmalarında intraperitoneal ekim yolu ile deneysel olarak endometriyozis geliştirilen babunlardan ve hastalığı olmayan kontrol grubundan mid-sekretuar fazda alınan ötopik endometriyal örneklerde endometriyozis oluşturulan babunlarda ötopik endometriyum HOXA-10 gen ekspresyonunun azaldığını ve birkaç ay ara ile yapılan seri laparoskopi ve örnekleme sonuçlarında, hastalığın şiddeti arttıkça ekspresyonda daha fazla azalma olduğu gösterdiler.

İnsan çalışmalarında HOXA-10 gen ve protein ürünü ekspresyonunun implantasyon penceresine denk gelen sekretuar fazda, proliferatif faza göre artmış olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada endometriyozisli olguların ötopik endometriyum örneklerinde, HOXA-10 mRNA ve protein ekspresyonunun kontrol grubundan anlamlı şekilde düşük olduğu gösterilmiştir.¹⁵ Benzer şekilde Gui ve ark.¹⁷, endometriyozisi olan infertil kadınlarla, normal fertil kadınların ötopik endometriyumlarından implantasyon penceresinde aldıkları örneklerde stromal HOXA-10 ekspresyonunun endometriyozisli hastalarda azalmış olduğunu ortaya koydular. Biz çalışmamızda ötopik endometriyumlarından sekretuar fazda yaptığımız örneklemelelerde, HOXA-10 gen ekspresyonunun fertil endometriyozisli olgularda, fertil kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde 1,8 kat azaldığını gösterdik. Ayrıca çalışmamızda fertil kontrol grubundan alınan örnekler ile karşılaştırıldığında infertil endometriyozisli hastalarda aynı genin ekspresyonunun 3,5 kat azaldığını tespit ettik. Bugüne dek yapılan çalışmaların endometriyozis olguları ile sağlıklı kontrol grubu olguları karşılaştırdığı düşünüldüğünde, fertil ve infertil endometriyozisli olgular arasında tespit ettiğimiz HOXA-10 gen ekspresyonunun anlamlı azalması, endometriyozise bağlı infertilitenin açıklanmasına ışık tutacaktır. Diaz ve ark.¹⁹⁶, donör oositleri ile yaptıkları IVF çalışmalarında, infertilitenin nedeninin uygun olmayan peritoneal ve/veya endometriyal ortam olmadığını, uterin reseptivitenin bozulmadığını bildirmişlerdi. Ancak çalışmamızda endometriyal reseptivitenin önemli bir belirtecinde anlamlı azalma bulduk. Bu konunun açıklığa kavuşması HOXA-10 gen ekspresyonunun düşük olduğu olgularda IVF sonuçlarının değerlendirilmesi ve cerrahi sonrası gen ekspresyonundaki değişikliklerin ve cerrahi sonuçlarının ortaya konulması ile olacaktır.

Endometriyozis cerrahisi sonrası HOX genlerinde düzelme olduğunu ve buna bağlı gebelik oranlarının artışı rapor eden çalışma olmamak ile birlikte Daftary ve ark.¹⁹⁷, hidrosalpenksin cerrahi çıkarılması sonrası endometriyal HOXA-10 gen ekspresyonunda düzelme olduğunu ortaya koydular.

Babun çalışmasına karşın insanda endometriyozis hastalığının şiddeti ile HOXA-10 gen ekspresyonu azalması arasında ilişki olup olmadığı henüz bilinmemektedir. Endometriyal lezyonların yerleşim yeri ile HOXA-10 gen ekspresyonu arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarında Matsuzaki ve ark.⁶, HOXA-10 mRNA ve protein ekspresyonu düzeylerinin yüzeysel peritoneal endometriyozisi olan olgularda, derin rektovajinal endometriyozis ve endometriyoma olgularına kıyasla daha fazla bozulduğunu ortaya koydular. In-vitro fertilizasyon sikluslarının sonuçlarını yayınlamış 36 ve 27 çalışmanın analizini yapan iki ayrı çalışmada endometriyozisi olmayan kadınlarla kıyaslandığında, yardımla üreme tedavisi alan endometriyozisli kadınlarda, hafif olgularda (ASRM evre I-II) endometriyozisi olmayan olgularla benzer sonuçlar izlenirken ileri evre hastalığı olan kadınlarda (ASRM evre III-IV) daha az klinik gebelik ve canlı doğum oranları bildirilmiştir.^{198,199} Ancak bu çalışmalar klinik çalışmalar olup hastalığın şiddeti ile endometriyal reseptivite ve implantasyon belirteçlerindeki değişimler açıkça bilinmemektedir. Biz çalışmamızda intraperitoneal hastalığın şiddetini cerrahi gözlemde elde edilen bulgulara göre rAFS sınıflaması yaparak değerlendirdik. Çalışmamızda rAFS skoruna göre ağır hastalığa sahip olgularda, endometriyoma dokusunda HOXA-10 ekspresyonunu anlamlı olarak düşük bulduk. Matsuzaki ve ark.⁶ ve Lessey ve ark.²⁰⁰'nın çalışmaları ile benzer şekilde çalışmamızda peritoneal endometriyozisi olan hastalarda infertilitenin en önemli nedenlerinden biri implantasyon başarısızlığı olabileceğini düşünüyoruz.

Günümüze kadar yapılmış çalışmalarda HOXA-10 gen ve protein ürünleri ekspresyon düzeyleri; fertil endometriyozisli hastaların, infertil endometriyozisli hastaların ötopik endometriyumlarında HOXA-10 gen ve protein ürünleri ekspresyon düzeyleri sağlıklı kontrollerinkiler ile karşılaştırılmıştır. Araştırmamızda fertil ve infertil endometriyozisli hastaların ötopik endometriyumunda HOXA-10 gen ekspresyon düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmaya İngilizce literatürde rastlamadık. Yaptığımız çalışmada HOXA-10 gen ekspresyonu düzeyi, endometriyozisli infertil hastaların sekretuar dönemde alınan ötopik endometriyum örneklerinde, endometriyozisli fertil hastalardan elde edilen

örneklere oranla 1,77 kat daha fazla azalmıştır. Bu yönü ile çalışmamız endometriyozisli hastaların ötopik endometriyumlarında HOXA-10 gen ekspresyonu düzeyleri ile fertilité arasındaki ilişki hakkında daha net bir fikir edinilmesini sağlamıştır.

Endometriyozis olgularında hastalığın şiddeti ASRM veya rAFS skorlaması ile değerlendirilmektedir. Endometriyoma varlığı, yaygın pelvik adhezyonlar ve douglas obliterasyonu bu skarlama sistemlerine göre şiddetli giderek artan hastalığa işaret eder. Endometriyozisli olgularda hastalığın şiddeti arttıkça HOXA-10 gen ve protein ürünü ekspresyonunda değişiklik olup olmadığı açıkça ortaya konulmamıştır. Çalışmamızın subgrup analizinde, operasyonu sırasında yapılan batın gözlemi baz alınarak rAFS skoruna göre şiddetli endometriyozis tanılı olgular ile rAFS skoruna göre şiddetli olmayan olguların endometriyoma örneklerinde HOXA-10 gen ekspresyonunu karşılaştırdığımızda hastalığın şiddeti arttıkça, gen ekspresyonunun 1,27 kat azaldığını ortaya koyduk. İngilizce literatür taramasında hastalığın şiddeti ile HOX genleri ekspresyonu arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışma tespit etmedik. Hastalığın şiddeti pek çok faktörden etkilenecektir ancak HOXA-10 gen ekspresyonunun azalması hastalığın şiddeti arasında ilişki olup olmadığı ileri araştırmalarca desteklenmelidir.

Endometriyozisli kadınların endometriyumunda rapor edilen moleküler, selüler, transkripsiyonel ya da yapısal farklılıkların bir sebebi HOXA-10 geninin transkripsiyon başlangıç alanlarındaki metilasyon olabilir. Peritoneal implantasyon yoluyla endometriyozis oluşturulan babun ve farelerin ötopik endometriyumunda HOXA-10 geninde anormal metilasyonun gerçekleştiği gösterilmiştir.^{201,202} Wu ve ark.¹⁸³, çalışmalarında evre III ve IV endometriozisli hastaların ötopik endometriyumlarında normal kontrollerle karşılaştırıldığında HOXA-10'un anormal metilasyonunu gösterdiler. Bu çalışmalar yüzeysel endometriyotik odakların, ötopik endometriyumda anormal HOXA-10 metilasyonuna ve endometriyal stromal HOXA-10 ekspresyonunda azalmaya neden olabildiğini göstermektedir. Lu ve ark.¹⁵ ise çalışmalarında endometriyozisli hastaların sekretuar fazdaki ötopik endometriyal hücrelerine DNA metil transferaz enzimi inhibitörü olan 5-ac ile muamele etmiş ve HOXA-10 mRNA ve protein ekspresyonunda belirgin artış olduğunu bildirmişlerdir. Bu hem endometriyozisli hastaların ötopik endometriyumunda HOXA-10 geni promotor bölgesi CpG adalarında hipermetilasyon olduğunun ispatı olmuş, hem de DNA demetilasyonu sağlayan ajanların kullanıldığı tedavi yaklaşımlarının gelecekte endometriyozis tedavisinde potansiyel role sahip olacağı fikrini uyandırmıştır.

Belli bir proteinin ya da transkripsiyon faktörünün azalmış ekspresyonu ve/veya aktivitesi endometriyozisi olan kadınlarda infertilitenin nedeni ise, disregüle endometriyal proteinin ya da transkripsiyon faktörünün direk tedavisine yönelik implantasyon başarısını artırıcı tedavi yaklaşımları geliştirilebilir. Kür sağlayan tedavi yöntemlerinin bulunmayışı, mevcut tedavilerin zor ve yüksek maliyetli oluşu, hastaların hayat kalitesini olumsuz yönde etkilemeleri nedeniyle kistik fibrozis, hemofili, lizozomal depo hastalıkları gibi kalıtsal bazı hastalıklar için hayvanlar üzerinde gen tedavisi çalışmaları son hız devam etmektedir.^{203,205} X'e bağlı resesif kalıtılan ve CMH genindeki mutasyon nedeniyle genin kodladığı Rab eskort protein (REP1)'de gerçekleşen bozulma sonucu önce gece görüşünü bozan, ilerleyen yaşlarda da görme kaybına neden olan 'Koryoderemi' hastalığı için son yıllarda yapılan gen tedavileri olumlu sonuçlar veriyor gibi görünmektedir. Adeno ilişkili viral vektör ile retinaya gen transfeksiyonu yapılan 12 hastanın uzun dönem takip sonuçları gen tedavilerinin geleceği açısından heyecanla beklenmektedir.²⁰⁶

Endometriyal kök hücre ve gen terapileri gelecek için umut vaat eden seçenekler arasındadır. HOXA-10 geni ile transfeksiyonu gerçekleşen farelerde implantasyon alanının arttığı gösterilmesi, gen terapisi ile HOXA-10 gen ekspresyonunun ve buna bağlı olarak da implantasyonun artırılabilmesi bir tedavi seçeneğinin mümkün olabileceğini göstermiştir. İnsanda primer endometriyal epitelyal hücreler ve Ishikawa hücreleri lipozom aracılı gen transferi ile başarılı bir şekilde transfekte edilmiştir.¹⁸² Dahası, ex-vivo ortamda insan uterusuna transservikal yolla lipozom aracılı transfeksiyon yöntemi ile Escherichia coli lacZ haberci geni içeren pcDNA3.1 plasmid transfeksiyonu ve genin ekspresyonu başarıyla gerçekleştirilmiştir.²⁰⁷

İmplantasyon penceresinde endometriyal reseptivite ile sonuçlanan endometriyal gelişim sırasında HOX genlerinin özgün rolleri tam anlamıyla anlaşılabilmiş değildir zira bu amaçla yapılan çalışmalarda bazı sınırlamalar mevcuttur. İn-vivo çalışmalar gebeliğin olmadığı siklularda yapılabilmekte ve böylece endometriyal faktörlerin siklik ekspresyonları takip eden gebelikle ilişkili olmamaktadır. Ayrıca hayvanlarda ya da in-vitro hücre kültürlerinde yapılan gen supresyon deneyleri, bu belirteçlerin insandaki fonksiyonları üzerine dolaylı kanıtlar sağlamaktadır. Bizim çalışmamızda, tüm olguların ovülasyon sonrası sekretuar fazda olması sağlanmış olsa da implantasyon penceresi dönemini tahmin edecek patolojik inceleme ile Noyes kriterleri ile endometrial günleme yapılmamış olması çalışmamızın zayıf yönlerindedir. Ayrıca kontrol grubunu oluşturan

Grup I olguların endometriyozise sahip olmadıklarını varsaymak ile beraber bu durumu laparoskopik olarak gösterme şansımız olmadı. Tüp ligasyonu yapılması planlanan olgulardan endometriyal örnek alınması uygun bir seçenek olmak ile beraber ligasyon planlanan olguların endometriyoma nedeniyle cerrahi uygulanacak olgulardan nispeten ileri yaşta oldukları düşünüldüğünde grupların benzer olmasını sağlamak amacıyla bundan vazgeçildi. Son olarak, endometriyal örneklerde HOXA geninin kodladığı protein ürününün ekspresyonunu değerlendirmemiş olmamız da eksiklik olarak görülebilir çünkü genin ekspresyonu değişmiş olsa bile gen ürünü aynı oranda değişmeyebilmektedir. Bununla beraber proteomik çalışmaları tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yeni ve masraflıdır. Bu çalışmaların önemi açıkça ortaya konulmasıyla birlikte proteomik çalışmalarına önem verilmesi gerektiği açıktır.

Yardımlı üreme tedavisi veren farklı kliniklerin sonuçlarının derlendiği çalışmalarda gösterilmiştir ki, implantasyon oranları en yüksek %40-60'tır.²⁰⁸ Bu da gösteriyor ki embriyoların iyi kalitede olması her siklusta implantasyon olabileceği anlamına gelmemektedir. Embriyonun endometriyum ile iletişiminin en yüksek olduğu implantasyon penceresinde IL-1, 11, 15 gibi sitokinler, TGF ve EGF gibi büyüme faktörleri, müsin-MUC-1, L-selektin, lösemi inhibitör faktör (LIF), siklooksijenaz-2 (COX-2), EMX2, β 3 integrin gibi birçok kimyasal görev yapmaktadır.²⁰⁹ HOXA-10 geninin implantasyondaki vazgeçilmez rolünü hangi hedef genler üzerinden yürüttüğü şimdilik bilinmiyor olsa da, sözü geçen bu kimyasallar üzerinde etkisi olduğu düşünülmektedir. Yardımlı üreme teknikleri tedavilerinin yüksek maliyetli, çiftler için hem zaman hem moral kaybına neden olduğu göz önünde bulundurularak özellikle IVF sikluslarında tekrarlayan implantasyon başarısızlığının önüne geçebilmek için bazı adjuvan tedavi yöntemleri geliştirilmeye çalışılmıştır. Endometriyal reseptiviteyi artırmaya yönelik sildenafil, düşük doz aspirin, heparin, kortikosteroid, granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) kullanımı, endometriyal hasarlama, intrauterin hCG enjeksiyonu, intrauterin otolog periferik mononükleer hücre enjeksiyonu gibi birçok yöntem üzerine halen çalışmalar yapılmaya devam etmektedir.²¹⁰ Gelecekte, HOXA 10 gen ekspresyonu bozukluğu tespit edilen kadınlarda yapılacak gen tedavileri, bütün bu 'ampirik' yaklaşımlara kıyasla 'nokta atışı' bir tedavi olacak ve hem spontan hem IVF sikluslarında infertilitenin önemli bir nedeni olan implantasyon başarısızlığının en azından endometriyal nedenlere bağlı olan ayağını ekarte ederek gebelik oranlarını arttıracaktır.

6. SONUÇ

Fertilite tedavisinde endometriyal reseptiviteyi optimize etmek başarıyı arttıracaktır. İmplantasyon belirteçlerinin değerlendirilmesi, gebelik sonuçlarının öngörülmesine ve gizli implantasyon bozukluklarının tespitine yardımcı olacaktır. İmplantasyonda kilit rol oynayan endometriyal genlerin medikal, cerrahi ya da gelecekte hücre ve gen temelli tedavileriyle implantasyon oranları arttırılabilir.



Özet

Ozcan, C. Fertil ve infertil endometriyozis hastalarının ötopik endometriyum dokularında HOXA-10 gen ekspresyonunun değerlendirilmesi

Amaç: Endometriyozis sık görülen, benign, kronik, fertil dönemdeki kadınlarda pelvik ağrı ve infertiliteye neden olması sebebiyle hayat kalitesini bozan bir hastalıktır.

Endometriyozis ile ilişkili infertilitenin ana nedenlerden biri, endometriyumdaki bozulmuş gen ekspresyonuna bağlı implantasyon başarısızlığı olabilir. Homeobox-A (HOXA) genleri implantasyonla ilgili hedef genlerin transkripsiyon faktörüdür. Çalışmamızda endometriyozisi olan fertil ve infertil hastalardan alınan endometriyum dokusunda, HOXA-10 geninin mRNA ekspresyon düzeylerini sağlıklı kontrollerle karşılaştırdık. Ayrıca cerrahi sırasında endometriyomadan alınan örneklerde HOXA-10 ekspresyon düzeylerini inceleyerek yüksek Revize Amerikan Fertilité Cemiyeti Sınıflamasına (rAFS) skoruna sahip şiddetli endometriyozis olguları ile daha hafif endometriyozis olguları arasında fark olup olmadığını araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada benzer demografik özellikleri olan ve endometriyoma nedeni ile cerrahi yapılan 11 fertil, 11 infertil hasta ile birlikte endometriyozis yönünde bulgu ya da yakınması olmayan 11 sağlıklı fertil hastadan sekretuar fazda alınan endometriyum örnekleri ve endometriyoma cerrahisi sırasında endometriyoma dokusundan alınan örnekler kullanıldı. Örneklerde eş zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile HOXA-10 mRNA ekspresyon düzeyleri incelendi.

Bulgular: Çalışmamızda endometriyozisi olan fertil hastaların ötopik endometriyumunda kontrol grubuna göre HOXA-10 mRNA ekspresyon düzeyi düşük izlenmiştir (1,871 kat azalmıştır). Endometriyozisi olan infertil hastaların ötopik endometriyumunda HOXA-10 mRNA ekspresyon düzeyi ise hem kontrol grubuna göre hem fertil endometriyozisli hastalara göre belirgin şekilde düşük izlenmiştir (Kontrol grubuna göre 3,509, endometriyozisli hastalara göre 1,778 kat azalmıştır).

Sonuç: Fertil ve infertil endometriyozis hastalarındaki ekspresyon düzeyleri arasındaki fark, endometriyozis ile ilişkili infertilitenin nedenlerinden birinin bozulmuş HOXA-10 geni ekspresyonu olabileceğini göstermiştir.

Anahtar kelimeler: endometriyozis, HOXA-10, implantasyon, infertilite

Abstract

Ozcan C. Evaluation of Hoxa 10 gene expression in eutopic endometrium tissue of fertile and infertile patients

Object: Endometriosis is a common, benign, chronic, life quality disrupting disease due to the cause of pelvic pain and infertility at childbearing age women. One of the major reasons of endometriosis associated infertility might be implantation failure due to altered gene expressions at endometrium. Homeobox-A (HOXA) genes are transcription factor of implantation related target genes. In our study, we compared HOXA-10 gene mRNA expression levels in endometrial tissue that was collected from fertile and infertile women with endometriosis and from healthy controls. Furthermore, we investigated the difference of HOXA-10 expression levels between the endometrioma samples which are taken during the surgery from high Revised American Fertility Society (rAFS) classification scored severe endometriosis and non-severe endometriosis patients.

Methods: We used endometrial tissue which was collected at secretory phase from 11 fertile and 11 infertile patients undergoing endometrioma surgery and 11 healthy controls with similar demographic characteristics without sign or symptoms of endometriosis and endometrioma samples taken during the surgery. These samples were examined with real-time polymerase chain reaction (PCR) for HOXA-10 gene mRNA expression levels.

Results: HOXA-10 mRNA levels in eutopic endometrium of fertile patients with endometriosis were lower than control group (1,871 fold down-regulated). HOXA-10 mRNA expression levels in eutopic endometrium of infertile patients with endometriosis were lower than both control group and fertile patients with endometriosis (3,509 fold down-regulated compared with control group and 1,778 fold down-regulated compared with fertile patients with endometriosis, respectively).

Conclusion: The alteration of endometrial HOXA-10 expression levels between fertile and infertile patients with endometriosis suggests that it may be one of the underlying causes of endometriosis associated infertility.

Key words: endometriosis, HOXA-10, implantation, infertility

7. EKLER

1.Ek

KATILIMCI BİLGİLENDİRME FORMU

Çalışmanın adı: Fertil ve İnfertil Endometriyozis Hastalarının Ötopik Endometriyum Dokularında HOXA-10 Gen Ekspresyonunun Değerlendirilmesi

(Çocuk sahibi olabilen ve olamayan endometriyozis hastalarında rahim içi (endometriyum) dokusundaki HOXA-10 geni düzeylerinin değerlendirilmesi)

1. Araştırmacıların adları, kurumları ve iletişim numaraları.

Yrd. Doç Dr Emek Doğer- Kocaeli Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı- 05322825301

Arş.Gör. Dr. Canan Özcan- Kocaeli Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı- 05053022770

Uzm. Biyolog Merve Ertan- Kocaeli Üniversitesi Tıbbi Genetik ve Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı-05416583641

- 2. Araştırma amacının anlaşılır ve özet açıklaması:** Çocuk sahibi olamamanın rahim içi (endometriyum) dokusundaki HOXA 10 gen düzeyi ile ilişkisi.
- 3. Neden ben seçildim?** Hastanemizde endometriyozisin bir çeşidi olan çikolata kistiniz olmasının yanında, kasık ağrısı, cinsel ilişki sırasında ağrı gibi nedenlerden dolayı ameliyat olacağınız için.
- 4. Araştırmaya katılmak / bir kez katıldıktan sonra sonuna kadar devam etmek zorunda mıyım?** Çalışma gönüllülük temelindedir, istediğiniz zaman ayrılabilirsiniz
- 5. Katılmayı kabul edersem bana ne yapılacak?** Sizden detaylı olarak kişisel bilgileriniz, öz ve soygeçmişiniz, şikayetiniz, muayene ve görüntüleme bilgileriniz alınıp not edilecek. Çıkarılan çikolata kistinizden ve rahim iç duvar örneklemeinizden ufak birer parça alınacak.
- 6. Araştırmaya katılmanın olası dezavantajları ve riskleri nelerdir?** Araştırmaya katılmanızın herhangi bir riski ve dezavantajı yoktur.
- 7. Araştırmaya katılmanın olası yararları nelerdir?** Çok yaygın olarak görülen, çocuk sahibi olamamaya neden olabilen ve kesin tedavisi henüz bulunamamış olan endometriyozis hastalığı hakkında edinilen bilgilerle bilimsel verilere katkı sağlamış olacaksınız.

- 8. Araştırma masrafları:** Araştırma kapsamı dahilinde sizden ve bağlı olduğunuz SGK'dan herhangi bir maddi talepte bulunulmayacaktır.
- 9. Araştırmada ters giden bir Őey olursa?** Araştırma laboratuvar boyutunda olacağı için sizi olumsuz yönde etkileyecek herhangi bir durumun söz konusu olacağını düşünmüyorum.

10. (Tedavi edici araştırmalarda) Alternatif tedavi/tanı yöntemleri nelerdir?

11. Kimlik bilgilerim ve elde edilen verilerin gizliliği nasıl sağlanacak?

Araştırma formlarımız, kimlik bilgileriniz araştırma sorumluları tarafından gizli tutulacaktır ve verilerin değerlendirilmesinde kimlik bilgileriniz kullanılmayacaktır.

12. Araştırma sonunda bana bilgi verilecek mi?

Tüm işlemler bilginiz dahilinde yapılacaktır.

13. Araştırma sonuçlarına ne olacak?

Kimlik bilgileriniz saklı tutulmak kaydı ilelkemizde ve dünyada bilisel toplantılarda sunulacak, bilimsel yayın olarak değerlendirilecektir.

14. Daha ayrıntılı bilgi için,

Kocaeliniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda çalışmakta olan, aşağıda isimleri geçen araştırma sorumlularına başvurabilirsiniz.

Yrd. Doç Dr Emek Doğer

Arş. Gör. Dr. Cananzcan

15. Çalışmaya katıldığınız için teşekkür ederiz.

16. Őikyet için başvuru adresi verilmelidir;

Kocaeli Klinik Araştırmalar Etik Kurulu; 0262 3037164

ONAM FORMU

Araştırmanın Adı: Fertil ve İnfertil Endometriyozis Hastalarının Ötopik Endometriyum Dokularında HOXA-10 Gen Ekspresyonunun Değerlendirilmesi

(Çocuk sahibi olabilen ve olamayan endometriyozis hastalarında rahim içi (endometriyum) dokusundaki HOXA-10 geni düzeylerinin değerlendirilmesi)

	Evet	Hayır
Hasta Bilgilendirme Formunu okudunuz mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma projesi size sözlü olarak da anlatıldı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Size araştırmayla ilgili soru sorma, tartışma fırsatı tanındı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sorduğunuz tüm sorulara tatmin edici yanıtlar alabildiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma hakkında yeterli bilgi aldınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herhangi bir zamanda herhangi bir nedenle ya da neden göstermeksizin araştırmadan çekilme hakkına sahip olduğunuzu anladınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma sonuçlarının uygun bir yolla yayınlanacağına katılıyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yukarıdaki soruların yanıtları size kim tarafından açıklandı? <i>Lütfen ismini yazınız....</i>		

İmza:

Adı / Soyadı:

KAYNAKLAR

1. Eskenazi B, Warner M. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1997;24:235-58.
2. Baldi A, Campioni M, Signorile PG. Endometriosis: Pathogenesis, diagnosis, therapy and association with cancer. *Oncol Rep.* 2008;19:843-846.
3. Signorile PG, Spugnini EP, Citro G ve ark. Endocrine disruptors in utero cause ovarian damages linked to endometriosis. *Fron Biosci.* 2012;4:1724-1730.
4. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2012;98:591-8.
5. Damewood MD. The role of the new reproductive technologies including IVF and GIFT in endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1989;16:179-91.
6. Matsuzaki S, Canis M, Darcha C ve ark. HOXA-10 expression in the mid-secretory endometrium of infertile patients with either endometriosis, uterine fibromas or unexplained infertility. *Hum Reprod.* 2009;24(12):3180-7.
7. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet.* 2004;364(9447):1789-99.
8. Kim JJ, Taylor HS, Lu Z ve ark. Altered expression of HOXA10 in endometriosis: potential role in decidualization. *Mol Hum Reprod.* 2007;13(5):323-32.
9. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2002;77(6):1148-55.
10. Taylor HS, Bagot C, Kardana A ve ark. HOX gene expression is altered in the endometrium of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 1999;14(5):1328-31.
11. Kao LC, Germeyer A, Tulac S ve ark. Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility. *Endocrinology* 2003;144:2870–81.
12. Taylor HS, Arıcı A, Olive D. HOXA 10 is expressed in response to sex steroids at the time of implantation in the human endometrium. *J Clin Invest.* 1998;101:1379-1384.
13. Jana SK, Banerjee P, Mukherjee R ve ark. HOXA-11 mediated dysregulation of matrix remodeling during implantation window in women with endometriosis. *J Assist Reprod Genet.* 2013;30(11):1505-1512.
14. Taylor HS. The role of HOX genes in the development and function of the female reproductive tract. *Semin Reprod Med.* 2000;18(1):81-89.

15. Lu H, Yang X, Zhang Y ve ark. Epigenetic disorder may cause down regulation of HOXA 10 in the eutopic endometrium of fertile women with endometriosis. *Reprod Sci.* 2013;20(1):78-84.
16. Benson GV, Lim H, Paria BC. Mechanism of reduced fertility in Hoxa-10 mutant mice: uterine homeosis and loss of maternal Hoxa-10 expression. *Development.* 1996;122:2687-2696.
17. Gui Y, Zhag J, Yuan L. Regulation of HOXA 10 and its expression in normal and abnormal endometrium. *Mol Hum Reprod.* 1999;5:866-873.
18. Wei Q, St Clair JB, Fu T. Reduced expression of biomarkers associated with the implantation window in women with endometriosis. *Fertil Steril.* 2009;91:1686-1691.
19. Matsuzaki S, Canis M, Vaurs-Barrière C. DNA microarray analysis of gene expression in eutopic endometrium from patients with deep endometriosis using laser capture microdissection. *Fertil Steril.* 2005;84:1180-1190.
20. Kao LC, Tulac S, Lobo S. Global gene profiling in human endometrium during the window of implantation. *Endocrinology.* 2002;143(6):2119-2138.
21. Burney RO, Talbi S, Hamilton AE. Gene expression analysis of endometrium reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women with endometriosis. *Endocrinology.* 2007;148(8):3814-3826.
22. Garrido N, Navarro J, García-Velasco J. The endometrium versus embryonic quality in endometriosis-related infertility. *Hum Reprod.* 2002;8(1):95-103.
23. Giudice LC, Telles TL, Lobo S. The molecular basis for implantation failure in endometriosis: on the road to discovery. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;955:252-264.
24. Schorge OJ, Schaffer JI, Halvorson LM ve ark. Endometriosis, Chapter 10. *Williams Gynecology*, The McGraw-Hills Company. 2008;225-243.
25. Sampson JA, Perforating hemorrhagic cysts (chocolate cyst) of the ovary: their importance and especially their relation to pelvic adenomas of the endometrial type. *Arc Surg.* 1921;3(2):245-323.
26. Sampson JA. Peritoneal Endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the pelvic cavity. *Am J Obstet Gynecol.* 1927;14:422-469.
27. Dabrosin C, Gyorffy S, Margetts P ve ark. Therapeutic effect of angiostatin gene transfer in a murine model of endometriosis. *Am J Pathol.* 2002;161:909-918.

28. Jenkins S, Olive DL, Haney AF. Endometriosis: pathogenetic implications of the anatomic distribution. *Obstet Gynecol.* 1986;67(3):335-38.
29. Machairiotis N, Stylianaki A, Dryllis G ve ark. Extrapelvic endometriosis: a rare entity or an under diagnosed condition? *Diagn Pathol.* 2013;8:194-206.
30. Young VJ, Brown JK, Saunders PT ve ark. The role of peritoneum in pathogenesis of endometriosis. *Hum Reprod Update.* 2013;19:558-569.
31. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril.* 1997;68:585-596.
32. Viganò P, Parazzini F, Somigliana E ve ark. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18:177-200.
33. Missmer SA, Cramer DW. The epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2003;30:1-19.
34. Chatman DL, Ward AB. Endometriosis in adolescents. *J Reprod Med.* 1982;27:156-160.
35. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D ve ark. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *Am J Epidemiol.* 2004;160:784-796.
36. Arumugam K, Templeton AA. Endometriosis and race. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1992;32:164-165.
37. Kuohung W, Jones GL, Vitonis AF ve ark. Characteristics of patients with endometriosis in the United States and the United Kingdom. *Fertil Steril.* 2002;78:767-772.
38. Punnonen R, Klemi PJ, Nikanken V. Postmenopausal endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1980;11:195-200.
39. Reese KA, Reddy S, Rock JA. Endometriosis in an adolescent population: the Emory experience. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 1996;9:125-128.
40. Huffman JW. Endometriosis in young teen-age girls. *Pediatr Ann.* 1981;10(12):44-49.
41. Vercellini P, Fedele L, Arkaini L ve ark. Laparoscopy in the diagnosis of chronic pelvic pain in adolescent women. *J Reprod Med.* 1989;34(10):827-830.
42. Paparazzini F, La Vecchia C, Franceschi S ve ark. Risk factors for endometrioid, mucinous and serous benign ovarian cysts. *Int J Epidemiol.* 1989;18:108-112.

43. Candiani GB, Danesino V, Gastaldi A ve ark. Reproductive and menstrual factors and risk of peritoneal and ovarian endometriosis. *Fertil Steril*. 1991;56:230-234.
44. Cramer DW, Wilson E, Stillman RJ ve ark. The relation of endometriosis to menstrual characteristics, smoking and exercise. *J Am Med Assoc*. 1987;255:1904-1908.
45. Hediger ML, Hartnett HJ, Louis GM. Association of endometriosis with body size and figure. *Fertil Steril*. 2005;84:1366-1374.
46. Berube S, Marcoux S, Langevin M and The Canadian Collaborative Group on Endometriosis. Fecundity of infertile women with minimal or mild endometriosis and women with unexplained infertility. *Fertil Steril*. 1998; 69: 1034-1041.
47. Treolar SA, Bell TA, Nagle CM ve ark. Early menstrual characteristics associated with subsequent diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2010; 202(6):534.e1-534.e6.
48. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D ve ark. Reproductive history and endometriosis among premenopausal women. *Obstet Gynecol*. 2004;104:965-974.
49. Moen MH. Is a long period without childbirth a risk factor for developing endometriosis? *Hum Reprod*. 1991;6:1404-1407.
50. Goldstein DP, deCholnoky C, Leventhal JM ve ark. New insights into the old problem of chronic pelvic pain. *J Pediatr Surg*. 1979;14:675-680.
51. Bruner-Tran KL, Osteen KG. Dioxin-like PCBs and endometriosis. *Syst Biol Reprod Med*. 2010;56:132-146.
52. Nomellini RS, Ferreira FA, Borges RC ve ark. Frequency of endometriosis and adenomyosis in patients with leiomyomas, gynecologic premalignant, and malignant neoplasias. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2013;40(1):40-44.
53. Jain S, Dalton ME. Chocolate cysts from ovarian follicles. *Fertil Steril*. 1999;72:852-856.
54. Donnez J, Nisolle M, Casanas-Roux F ve ark. Rectovaginal septum, endometriosis or adenomyosis: laparoscopic management in a series of 231 patients. *Hum Reprod*. 1995;10(3):630-635.
55. Witz CA. Current concepts in the pathogenesis of endometriosis. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 1999;24:566-585.
56. Blumenkrantz MJ, Gallagher N, Bashore RA ve ark. Retrograde menstruation in women undergoing chronic peritoneal dialysis. *Obstet Gynecol*. 1981;57:667-670.

57. Kruitwagen RPFM, Poels LG, Willemsen WNP ve ark. Endometrial epithelial cells in peritoneal fluid during the early follicular phase. *Fertil Steril*. 1991;55:297-303.
58. Olive DL, Henderson DY. Endometriosis and mülleryan anomalies. *Obstet Gynecol*. 1987;69:412-425.
59. D'Hooghe TM, Bambra CS, Raeymaekers BM ve ark. Intrapelvic of menstrual endometrium causes endometriosis in baboons (*Papio cynocephalus* and *Papio anubis*). *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173:125-134.
60. Scott RB, TeLinde RW, Wharton Jr LR. Further studies on experimental endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1953;66:1082-1103.
61. Koninckx PR, Kennedy SH ve ark. Endometriotic disease: the role of peritoneal fluid. *Hum Reprod Update*. 1998; 4(5): 741-751.
62. Rock JA, Jones III HW. Endometriosis, Te Linde's Operative Gynecology 9th edition. 2005;25:553-590.
63. Van Schil PE, Vercauteren SR, Vermeire PA ve ark. Catamenial pneumothorax caused by thoracic endometriosis. *Ann Thorac Surg*. 1996;62:585-586.
64. El- Mahgoub S, Yaseen S. A positive proof for the theory of coelomic metaplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 1980;137:137-140.
65. Clark A. Endometriosis in a young girl. *JAMA*. 1948;136:690-692.
66. Schrodt GR, Alcorn MO, Ibanez J. Endometriosis of the male urinary system: a case report. *J Urol*. 1980;124:722-723.
67. Iwabe T, Harada T, Tsudo T ve ark. Pathogenetic significance of increased levels of interleukin-8 in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Fertil Steril*. 1998;69(5): 924-930.
68. Whitehouse HB. Endometrioma Invading the Bladder removed from a Patient who had never Menstruated. *Proc R Soc Med*. 1926;19:15.
69. Foster DC, Stern JL, Buscema J ve ark. Woodruff JD. Pleural and parenchymal pulmonary endometriosis. *Obstet Gynecol*. 1981; 58: 552-556.
70. Das Gupta S, Pal SK, Saha PK ve ark. Endometriosis in the thumb. *J Indian Med Asso*. 1985; 83: 122-123.
71. Matsuura K, Ohtake H, Katabuchi H ve ark. Coelomic metaplasia theory of endometriosis: evidence from in vivo studies and an in vitro experimental model. *Gynecol Obstet Invest*. 1999; 47(1): 18-20.

72. Levander G, Normann P. The pathogenesis of endometriosis; an experimental study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1955;34:366-398.
73. Scholefield HJ, Sajjad Y, Morgan PR. Cutaneous endometriosis and its association with caesarean section and gynaecological procedures. *J Obstet Gynaecol.* 2002;22(5):553-554.
74. Ueki M. Histologic study of endometriosis and examination of lymphatic drainage in and from the uterus. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165(1):201-209.
75. Balasch J, Creus M, Fabregues F ve ark. Visible and non-visible endometriosis at laparoscopy in fertile and infertile women and in patients with chronic pelvic pain: a prospective study. *Hum Reprod.* 1996; 11: 387-391.
76. Sampson J. Metastatic or embolic endometriosis, due to menstrual dissemination of endometrial tissue into venous circulation. *Am J Pathol.* 1927;3:93-110.
77. Von Recklinghausen F. Adenomyomas and cystadenomas of the wall of the uterus and tube: their origin as remnants of the wolffian body. *Wien Klin Wochenschr.* 1896;8:530.
78. Simpson, J.L. Genetic factors in common disorders of female infertility. *Reprod Med Rev.* 2001;8:173-202.
79. Zondervan KT, Weeks DE, Colman R ve ark. Familial aggregation of endometriosis in a large pedigree of rhesus macaques. *Hum Reprod.* 2004;19:448-455.
80. Moen MH, Magnus P. The familial risk of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1993;72(7):560-564.
81. Malinak, LR, Buttram VC, Elias Jr S ve ark. Heritage aspects of endometriosis. II. Clinical characteristics of familial endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1980;137:332-337.
82. Coxhead, D, Thomas E.J. Familial inheritance of endometriosis in a British population. A case control study. *J. Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 1993;13: 42-44.
83. Kosugi Y, Elias S, Malinak LR ve ark. Increased heterogeneity of chromosome 17 aneuploidy in endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180:792-797.
84. Bedaiwy MA, Falcone T, Mascha EJ ve ark. Genetic polymorphism in the fibrinolytic system and endometriosis. *Obstet Gynecol.* 2006;108:162-168.
85. Vinatier D, Orazi G, Cosson M ve ark. Theories of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;96(1):21-34.

86. Jones RK, Searle RF, Bulmer JN. Apoptosis and bcl-2 expression in normal human endometrium, endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod.* 1998;13:3496-3502.
87. Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril.* 2001;75(1):1-10.
88. Dmowski WP, Steele RN, Baker GF. Deficient cellular immunity in endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;141:377-383.
89. Somigliana E, Vigano P, Gaffuri B ve ark. Modulation of NK cell lytic function by endometrial secretory factors: potential role in endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 1996; 35:295-300.
90. Sidell N, Han SW, Parthasarathy S. Regulation and modulation of abnormal immune responses in endometriosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;955:159-173.
91. Bullimore DW. Endometriosis is sustained by tumour necrosis factor-alpha. *Med Hypotheses.* 2003; 60:84-88.
92. Oosterlynck DJ, Meuleman C, Waer M ve ark. Immunosuppressive activity of peritoneal fluid in endometriosis. *Gynecol Obstet.* 1993;82:206-212.
93. Steele RW, Dmowski WP, Marmer DJ. Immunologic aspects of human endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 1984;6:33-36.
94. McLaren J. Vascular endothelial growth factor and endometriotic angiogenesis. *Hum Reprod.* 2000;12:1307-1310.
95. Dmowski WP, Ding J, Shen J ve ark. Apoptosis in endometrial glandular stromal cells in women with and without endometriosis. *Hum Reprod.* 2001;16:1802-1808.
96. Jones, RK, Searle RF, Bulmer JN. Apoptosis and bcl-2 expression in normal human endometrium, endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod.* 1998;13:3496-3502.
97. Aghajani L, Mashayekhi F, Rajaei F. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) gene polymorphism and endometriosis in northern Iran. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;283(5):1035-1039.
98. Garcia-Velasco JA, Arici A, Zreik T ve ark. Macrophage derived growth factors modulate Fas ligand expression in cultured endometrial stromal cells: a role in endometriosis. *Mol Hum Reprod.* 1999;5(7):642-650.
99. Braun DP, Ding J, Dmowski WP. Peritoneal fluid mediated enhancement of eutopic and ectopic endometrial cell proliferation is dependent on tumor necrosis factor alpha in women with endometriosis. *Fertil Steril.* 2002;78:727-732.

100. Osteen KG, Yeaman GR, Bruner-Tran KL. Matrix metalloproteinase and endometriosis. *Semin Reprod Med.* 2003;21:155–164.
101. Rodgers WH, Matrisian LM, Giudice LC ve ark. Patterns of matrix metalloproteinase expression in cycling endometrium imply differential functions and regulation by steroid hormones. *J Clin Invest.* 1994;94:946–953.
102. Di Carlo C, Bonifacio M, Tommaselli GA ve ark. Metalloproteinases, vascular endothelial growth factor, and angiopoietin 1 and 2 in eutopic and ectopic endometrium. *Fertil Steril.* 2009;91(6):2315-2323.
103. Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML ve ark. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod.* 2002;17:2715-2724.
104. Noble LS, Takayama K, Zeitoun KM ve ark. Prostaglandin E2 stimulates aromatase expression in endometriosis- derived stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(2):600-606.
105. Zeitoun K, Takayama K, Sasano H ve ark. Deficient 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in endometriosis: failure to metabolize 17beta-estradiol. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83(12):4474-4480.
106. Sinaii N, Plumb K, Cotton L ve ark. Differences in characteristics among 1000 women with endometriosis based on extent of disease. *Fertil Steril.* 2008; 89: 538-545.
107. Seaman HE, Ballard KD, Wright JT ve ark. Endometriosis and its coexistence with irritable bowel syndrome and pelvic inflammatory disease: findings from a national case-control study--Part 2. *BJOG.* 2008;115:1392-1396.
108. Tran LV, Tokushige N, Berbic M ve ark. Macrophages and nerve fibres in peritoneal endometriosis. *Hum Reprod.* 2009;24:835-841.
109. Dell'Endometriosi GıplS. Relationship between stage, site and morphological characteristic of pelvic endometriosis and pain. *Hum Reprod.* 2001;16:2668-2671.
110. Vercellini P, Trespidi L, De Giorgi O ve ark. Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization. *Fertil Steril.* 1996;65:299-304.
111. Montanari G, Di Donato N, Benfenati A ve ark. Women with deep infiltrating endometriosis: sexual satisfaction, desire, orgasm, and pelvic problem interference with sex. *J Sex Med.* 2013;10(6):1559-1566.

112. Porpora MG, Koninckx PR, Piazzze J, ve ark. Correlation between endometriosis and pelvic pain. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1999;6:429-434.
113. Fauconnier A, Chapron C, Dubuisson JB, ve ark. Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril.* 2002;78:719-726.
114. Berlanda N, Vercellini P, Carmignani L ve ark. Ureteral and vesical endometriosis. Two different clinical entities sharing the same pathogenesis *Obstet Gynecol Surv.* 2009;64:830-842.
115. Fadhlaoui A, Bouquet de la Jolinière J, Feki A. Endometriosis and infertility: how and when to treat? *Front Surg.* 2014;1:(24)1-7.
116. G.A.J. Dunselman, N. Vermeulen, C. Becker ve ark. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014;29:400–412.
117. Mounsey AL, Wilgus A, Slawson DC. Diagnosis and Management of Endometriosis. *Am Fam Physician.* 2006;74:594-602.
118. Moore J, Copley S, Morris J ve ark. A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;20:630–634.
119. Stratton PC, Winkel C, ve ark. Diagnostic accuracy of laparoscopy, magnetic resonance imaging, and histopathologic examination for the detection of endometriosis. *Fertil Steril.* 2003;79(5):1078-1085.
120. Martin DC, Hubert GD, Vande Zwag R ve ark. Laparoscopic appearances of peritoneal endometriosis. *Fertil Steril.* 1989;51:63-67.
121. Moen MH, Halvorsen TB. Histologic confirmation of endometriosis in different peritoneal lesions. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1992;71:337-342.
122. Walter AJ, Hentz JG, Magtibay PM ve ark. Endometriosis: correlation between histologic and visual findings at laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:1407-1411.
123. Redwine DB. Ovarian endometriosis: a marker for more extensive pelvic and intestinal disease. *Fertil Steril.* 1999;72:310-315.
124. Mol BW, Bayram N, Lijmer JG ve ark. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 1998;70:1101-1108.

125. Barbati A, Cosmi EV, Spaziani R ve ark. Serum and peritoneal fluid CA-125 levels in patients with endometriosis. *Fertil Steril*. 1994;61:438-442.
126. Cheng YM, Wang ST, Chou CY. Serum CA-125 in preoperative patients at high risk for endometriosis. *Obstet Gynecol*. 2002;99:375-380.
127. American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis:1996. *Fertil Steril*. 1997;67:817-822.
128. D'Hooghe TM, Debrock S, Hill JA ve ark. Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved? *Semin Reprod Med*. 2003;21:243-254.
129. Dietmar H, Radek C, Alwin H ve ark. Comparison of revised American Fertility Society and ENZIAN staging: a critical evaluation of classifications of endometriosis on the basis of our patient population. *Fertil Steril*. 2011;95: 1574-1578.
130. Evers JL, Dunselman GA, Land JA ve ark. Is there a solution for recurrent endometriosis? *Br J Clin Pract Suppl*. 1991;7245-7250.
131. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2014;101:927-935.
132. Crosignani P, Olive D, Bergqvist A ve ark. Advances in the management of endometriosis: an update for clinicians. *Hum Reprod Update*. 2006;12(2):179-189.
133. Lu PY, JO Steven. Endometriosis: Current management. *Mayo Clin Proc*. 1995;70:453-463.
134. Hughes E, Brown J, Collins JJ ve ark. Ovulation suppression for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;18:(3):CD000155.
135. Kauppila A, Rönnerberg L. Naproxen sodium in dysmenorrhea secondary to endometriosis. *Obstet Gynecol*. 1985;65(3):379-383.
136. Marjoribanks J, Proctor M, Farquhar C ve ark. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;20;(1):CD001751.
137. McKinnon BD, Bertschi D, Wanner J ve ark. Hormonal Contraceptive Use and the Prevalence of Endometriotic Lesions at Different Regions within the Peritoneal Cavity. *Biomed Res Int*. 2014;2014:590950.

138. Vercellini P, Frontino G, ve ark. Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen. *Fertil Steril.* 2003;80(3):560-563.
139. Moore J, Kennedy S, Prentice A. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3):CD001019.
140. Özkan S, Arıcı A. Advances in treatment options of endometriosis. *Gynecol Obstet Invest.* 2009;67:81–91.
141. Brown J, Kives S, Akhtar M. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;3:CD002122.
142. Harrison RF, Barry-Kinsella C. Efficacy of medroxyprogesterone treatment in infertile women with endometriosis: a prospective, randomized, placebo controlled study. *Fertil Steril.* 2000;74:24-30.
143. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E. The role of the levonorgestrel releasing intrauterine device in the management of symptomatic endometriosis. *Curr Opin Obstet and Gynecol.* 2005;17:359–365.
144. Crosignani PG, Luciano A, Ray A ve ark. Subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate versus leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Hum Reprod.* 2006;21(1):248-256.
145. Kaser DJ, Missmer SA, Berry KF ve ark. Use of norethindrone acetate alone for postoperative suppression of endometriosis symptoms. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2012;25(2):105-108.
146. Waller KG, Shaw RW. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the treatment of endometriosis: long-term follow-up. *Fertil Steril.* 1993;59(3):511-515.
147. Prentice A, Deary AJ, Goldbeck-Wood S ve ark. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;CD000346.
148. Vercellini P, Trespidi L, Colombo A ve ark. A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril.* 1993;60(1):75-79.
149. Moghissi KS, Schlaff WD, Olive DL ve ark. Goserelin acetate (Zoladex) with or without hormone replacement therapy for the treatment of endometriosis. *Fertil Steril.* 1998;69:1056-1062.

150. Abu Hashim H. Potential role of aromatase inhibitors in the treatment of endometriosis. *Int J Womens Health*. 2014;21;6:671-680.
151. Ferrero S, Gillott DJ, Venturini PL ve ark. Use of aromatase inhibitors to treat endometriosis-related pain symptoms: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2011;9:89-98.
152. Chwalisz K, Mattia-Goldberg C, Lee M ve ark. Treatment of endometriosis with the novel selective progesterone receptor modulator (SPRM) Asoprosnil. *Fertil Steril*. 2004;82(Suppl 2):583-584.
153. Vlahos NF, Gregoriou O, Deliveliotou A ve ark. Effect of pentoxifylline on vascular endothelial growth factor C and flk-1 expression on endometrial implants in the rat endometriosis model. *Fertil Steril*. 2010;93:1316-1323.
154. Islimye M, Kilic S, Zulfikaroglu E ve ark. Regression of endometrial autografts in a rat model of endometriosis treated with etanercept. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;159(1):184-189.
155. Ricci AG, Olivares CN, Bilotas MA ve ark. Effect of vascular endothelial growth factor inhibition on endometrial implant development in a murine model of endometriosis. *Reprod Sci*. 2011;18(7):614-622.
156. Guo SW. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum Reprod Update*. 2009;15(4):441-461.
157. Kim AH, Adamson GD. Surgical treatment options for endometriosis. *Clin Obstet Gynecol*. 1999;42:633-644.
158. Crosignani PG, Vercellini P, Biffignandi F ve ark. Laparoscopy versus laparotomy in conservative surgical treatment for severe endometriosis. *Fertil Steril*. 1996;66(5):706-711.
159. Chapron C, Vercellini P, Barakat H, Vieira M ve ark. Management of ovarian endometriomas. *Hum Reprod Update*. 2002; 8: 591-597.
160. Canis M, Mage G, Wattiez A ve ark. Second-look laparoscopy after laparoscopic cystectomy of large ovarian endometriomas. *Fertil Steril*. 1992;58:617-619.
161. Canis M, Pouly JL, Tamburro S ve ark. Ovarian response during IVF-embryo transfer cycles after laparoscopic ovarian cystectomy for endometriotic cysts of >3 cm in diameter. *Hum Reprod*. 2001;16:2583-2586.

162. Hart RJ, Hickey M, Maouris P ve ark. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;16;(2):CD004992.
163. Gutt CN, Oniu T, Schemmer P ve ark. Fewer adhesions induced by laparoscopic surgery? *Surg Endosc*. 2004;18:898-906.
164. Nezhat C, Lewis M, Kotikela S ve ark. Robotic versus Standard laparoscopy for the treatment of endometriosis. *Fertil Steril*. 2010;94(7):2758-2760.
165. Zullo F, Palomba S, Zupi E ve ark. Effectiveness of presacral neurectomy in women with severe dysmenorrhea caused by endometriosis who were treated with laparoscopic conservative surgery: a 1-year prospective randomized double-blind controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(1):5-10.
166. Donnez J, Pirard C, Smets M ve ark. Pre- and post-surgical management of endometriosis. *Semin Reprod Med*. 2003;21(2):235-242.
167. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P ve ark. Post-operative endometriosis recurrence: a plea for prevention based on pathogenetic, epidemiological and clinical evidence. *Reprod Biomed Online*. 2010; 21:259–265.
168. Sampson J. Endometrial carcinoma of the ovary arising in endometrial tissue of that organ. *Arch Surg*. 1925;10: 1-72.
169. Kumar S, Munkarah A, Arabi H ve ark. Prognostic analysis of ovarian cancer associated with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 204:63e1–63e7.
170. Olson JE, Cerhan JR, Janney CA ve ark. Postmenopausal cancer risk after self-reported endometriosis diagnosis in the Iowa Women's Health Study. *Cancer*. 2002;94(5):1612-1618.
171. Dzatic-Smiljkovic O, Vasiljevic M, Djukic M ve ark. Frequency of ovarian endometriosis in epithelial ovarian cancer patients. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2011;38:394-398.
172. Garrett LA, Growdon WB, Goodman A ve ark. Endometriosis-associated ovarian malignancy: a retrospective analysis of presentation, treatment, and outcome. *J Reprod Med*. 2013;58:469-476.
173. Barratt CL, Chauhan M, Cooke ID. Donor insemination—a look to the future. *Fertil Steril*. 1990;54:375–387.

174. Schenken RS, Asch RH, Williams RF ve ark. Etiology of infertility in monkeys with endometriosis: luteinized unruptured follicles, luteal phase defects, pelvic adhesions and spontaneous abortions. *Fertil Steril*. 1984;41:122–130.
175. Suginami H, Yano K. An ovum capture inhibitor (OCI) in endometriosis peritoneal fluid: an OCI-related membrane responsible for fimbrial failure of ovum capture. *Fertil Steril*. 1988;50:648–653.
176. Lessey BA, Castelbaum AJ. Integrins and implantation in the human. *Rev Endocr Metab Disord*. 2002;3(2):107-117.
177. Genbacev OD, Prakobphol A, Foulk RA ve ark. Trophoblast L-selectin-mediated adhesion at the maternal-fetal interface. *Science*. 2003;299:405–408.
178. Eun Kwon H, Taylor HS. The role of HOX genes in human implantation. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1034:1-18.
179. Mortlock DP, Innis JW. Mutation of HOXA13 in hand-foot-genital syndrome. *Nat Genet*. 1997;15(2):179-180.
180. Block K, Kardana A, Igarashi P ve ark. In utero diethylstilbestrol (DES) exposure alters Hox gene expression in the developing mülleryan system. *FASEB J*. 2000;14(9):1101-1108.
181. Satokata I, Benson G, Maas R. Sexually dimorphic sterility phenotypes in Hoxa 10-deficient mice. *Nature*. 1995;30;374(6521):460-463.
182. Bagot CN, Troy PJ, Tylor HS. Alteration of maternal HOXA-10 expression by in vivo gene transfection affects implantation. *Gene Ther*. 2000;7:1378-1384.
183. Wu Y, Halverson G, Basir Z ve ark. Aberrant methylation at HOXA-10 may be responsible for its aberrant expression in the endometrium of patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(2):371-380.
184. Daftary GS, Taylor HS. Hydrosalpinx fluid diminishes endometrial cell HOXA-10 expression. *Fertil Steril*. 2002 Sep;78(3):577-580.
185. Cermik D, Selam B, Taylor HS. Regulation of HOXA-10 expression by testosterone in vitro and in the endometrium of patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jan;88(1):238-243.
186. Salih SM, Taylor HS. HOXA10 gene expression in human fallopian tube and ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(5):1404-1406.

187. Sakkas D, Lu C, Zulfikaroglu E ve ark. A soluble molecule secreted by human blastocysts modulates regulation of HOXA-10 expression in an epithelial endometrial cell line. *Fertil Steril.* 2003 Nov;80(5):1169-1174.
188. Sroga JM, Gao F, Ma X ve ark. Overexpression of cyclin D3 improves decidualization defects in Hoxa-10(-/-) mice. *Endocrinology.* 2012;153(11):5575-5586.
189. Dalton D, Chadwick R, McGinnis W. Expression and embryonic function of empty spiracles: a Drosophila homeo box gene with two patterning functions on the anterior-posterior axis of the embryo. *Genes Dev.* 1989;3(12A):1940-1956.
190. Bagot CN, Kliman HJ, Taylor HS. Maternal Hoxa10 is required for pinopod formation in the development of mouse uterine receptivity to embryo implantation. *Dev Dyn.* 2001;222(3):538-544.
191. Xu B, Geerts D, Qian K ve ark. Myeloid ecotropic viral integration site 1 (MEIS) 1 involvement in embryonic implantation. *Hum Reprod.* 2008;23(6):1394-1406.
192. Cakmak H, Taylor HS. Implantation failure: molecular mechanisms and clinical treatment. *Hum Reprod Update.* 2011;17(2):242-253.
193. Szczepańska M, Wirstlein P, Luczak M ve ark. Expression of HOXA-10 and HOXA-11 in the endometria of women with idiopathic infertility. *Folia Histochem Cytobiol.* 2011;49(1):111-118.
194. He H, Li T, Yin D ve ark. HOXA10 expression is decreased by testosterone in luteinized granulosa cells in vitro. *Mol Med Rep.* 2012;6(1):51-56.
195. Sarno J, Schatz F, Huang SJ. Thrombin and interleukin-1beta decrease HOX gene expression in human first trimester decidual cells: implications for pregnancy loss. *Mol Hum Reprod.* 2009 Jul;15(7):451-457.
196. Díaz I, Navarro J, Blasco L. Impact of stage III-IV endometriosis on recipients of sibling oocytes: matched case-control study. *Fertil Steril.* 2000;74(1):31-34.
197. Daftary GS, Kayisli U, Seli E ve ark. Salpingectomy increases peri-implantation endometrial HOXA10 expression in women with hydrosalpinx. *Fertil Steril.* 2007;87(2):367-372.
198. Hamdan M, Omar SZ, Dunselman G ve ark. Influence of endometriosis on assisted reproductive technology outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2015 Jan;125(1):79-88.

199. Harb HM, Gallos ID, Chu J ve ark. The effect of endometriosis on in vitro fertilisation outcome: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2013;120(11):1308-1320.
200. Lessey BA, Castelbaum AJ, Sawin SW ve ark. Aberrant integrin expression in the endometrium of women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(2):643-649.
201. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S ve ark. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1):CD004635.
202. Lee B, Du H, Taylor HS. Experimental murine endometriosis induces DNA methylation and altered gene expression in eutopic endometrium. *Biol Reprod*. 2009;80:79–85.
203. Yan Z, Stewart ZA, Sinn PL ve ark. Ferret and pig models of cystic fibrosis: Prospects and promise for gene therapy. *Hum Gene Ther Clin Dev*. 2015;26(1):38-49.
204. Bradbury AM, Gurda BL, Casal ML. A review of gene therapy in canine and feline models of lysosomal storage disorders. *Hum Gene Ther Clin Dev*. 2015;26(1):27-37.
205. Nichols TC, Whitford MH, Arruda VR. Translational data from adeno-associated virus-mediated gene therapy of Hemophilia B in dogs. *Hum Gene Ther Clin Dev*. 2015;26(1):5-14.
206. Barnard AR, Groppe M, MacLaren RE. Gene therapy for choroideremia using an adeno-associated viral (AAV) vector. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;30:5(3).
207. Daftary GS, Taylor HS. Efficient liposome-mediated gene transfection and expression in the intact human uterus. *Hum Gene Ther*. 2001 20;12(17):2121-2127.
208. Rinehart J. Recurrent implantation failure: definition. *J Assist Reprod Genet*. 2007;24(7):284-287.
209. Timeva T, Shterev A, Kyurkchiev S. Recurrent implantation failure: the role of the endometrium. *J Reprod Infertil*. 2014;15(4):173-183.
210. Zeyneloglu HB, Onalan G. Remedies for recurrent implantation failure. *Semin Reprod Med*. 2014;32(4):297-305.