

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI**

**HİSTOPATOLOJİK OLARAK ENDOMETRİOZİS TANISI
KONULAN OLGULARDA TENASCİN VE APELİN'İN SERUM
VE DOKU DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Hasan ÇILGIN**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Mehmet ŞİMŞEK**

**ELAZIĞ
2010**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr.....

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

.....

.....**Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

..... _____

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

Aileme...

TEŞEKKÜR

Yetişmemde sonsuz emeği geçen çok değerli hocalarım Sn. Doç. Dr. Bilgin GÜRATESH'e, Sn. Doç. Dr. Hüsnü ÇELİK'E, Sn. Yrd. Doç. Dr. Mehmet ŞİMŞEK'e, uzmanlık tez çalışmamda emeği geçen Sn. Prof. Dr. Necip İLHAN'a, Sn. Doç. Dr. Bengü ÇOBANOĞLU'na, acısıyla, tatlısıyla beş yılı paylaştığım asistan arkadaşlarıma ve kliniğimdeki tüm personel arkadaşlarıma, hayatım boyunca bana destek veren, sevginin, dürüstlüğün, çalışmanın, hoş görü ve paylaşmanın değerini öğreten aileme; bilgi ve becerilerimi geliştirmemi sağlayan ama hiçbir zaman bunun farkında olmayan hastalarım, tezimi yazmamda bana çok yardımcı olan İnt. Dr. A. Hıdır GÜNEŞ kardeşime sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Endometriozis, fonksiyonel endometrial bezlerin ve stromanın uterusdaki normal anatomik lokalizasyonundan farklı bir lokalizasyonda olması olarak tanımlanır.

Tenascin yüksek molekül ağırlıklı extraselüler matrix glikoproteini olup embriyogenezis, doku rejenerasyonu ve neoplazide rol almaktadır. Apelinin doza bağımlı olarak endotel hücrelerinin migrasyonu, proliferasyonu ve matriksel kapiller formasyonun değişikliği ile anjiogenezisi arttırıcı görülmüştür. Çalışmamızda; histopatolojik olarak overial ve peritoneal endometriozis tanısı konulan olgularda immünohistokimyasal olarak tenascin ve apelinin doku ekspresyonunun araştırılması, overial ve peritoneal endometriozisli olgulardaki tenascin ve apelin düzeyinin birbirleri ile ve pelvik patoloji tespit edilmeyen olgulardaki kan düzeylerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışma histopatolojik olarak endometriozis tanısı konulan 30 olgunun ektopik ve ötopik endometrium dokuları ile pelvik patolojisi olmayan 15 olgunun, ötopik endometrium dokularında tenascin ve apelinin immunohistokimyasal ve ELİSA yöntemi ile yine bu olguların serum düzeylerini araştırdık.

Endometriozisli olguların ektopik ve ötopik endometriumlarında, kontrol grubu olguların ötopik endometriumlarında tenascin ve apelinin her iki yöntem ile eksprese edildiği, grup içi karşılaştırmada sekretuar fazda proliferatif faza göre ekspresyonun anlamlı bir şekilde daha fazla eksprese edildiği gösterilmiştir. Gruplar arası doku ve serum düzeylerinde anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Endometriozisli hastaların hem ötopik hem de ektopik endometrium dokularında tenascin ve apelinin ekspresyonu gösterilmiştir. Bu bulgular endometriozisin etyolojisinin normal endometrium olabileceğini göstermiş olup daha ileri çalışmalarla endometrium reseptivitesinin belirlenmesine yeni bir yön verebilir.

Anahtar kelimeler: Endometrium, endometriozis, tenascin, apelin

ABSTRACT

Researching Serum And Tissue Level Of Tenascin And Apelin In The Cases Histopathologically Identified As Endometriosis

Endometriosis is defined as having different localization apart from normal anatomic location and functional endometrial in uterus. Tenascin (TN) is a high molecular weight, extracellular, matrix glycoprotein, with a role in embryogenesis, wound healing and neoplasia, it is seen that by enhancing endothelial cell (EC) proliferation, EC migration and capillars cell formation apelin is increasing angiogenesis according to dosage. This study was planned to research whether these peptides are expressed in ectopic endometrium of phenomenon identified as endometriosis, serum level and their possible role in endometriosis physiopathology. In this study we, histopathologically, investigated the serum levels of these cases, the ectopic and eutopic endometrium tissues of 30 cases diagnosed as endometriosis and 15 cases without pelvic pathology, together with the ELISA and immunohistochemistry methods in the eutopic endometrium tissues of apelin and tenascin

In the ectopic and eutopic endometriums of the tissues with endometriosis, it was shown that apelin and tenascin was expressed together with both of the methods in the eutopic endometriums of the control group cases and compared to the proliferative phase, the expression in the secretory phase was much higher in the comparision of these internal groups. A meaningful variance has not been detected in the tissue and serum levels of these two groups.

Both in the eutopic and ectopic endometrium tissues of the patients with endometriosis, apelin and tenascin expression was detected. Therefore, these findings have revealed that the etiology of endometriosis will probably be normal endometrium and might shape a new direction to the definition of endometrium reseptivness in the further advanced studies.

Key words: Endometrium, endometriosis, apelin, tenascin

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Endometriozis	1
1.1.1. Etyoloji	1
1.1.1.1. Retrograd Akım Teorisi	2
1.1.1.2. Çöломik Metaplazi Teorisi	3
1.1.1.4. Genetik Faktörler	3
1.1.1.5. İmmünolojik Faktörler	4
1.1.1.6. Anjiogenezis teorisi	5
1.1.2. Prevalans	6
1.1.3. Tanı, Semptom ve Bulgular	6
1.1.4. Klinik İnceleme	8
1.1.5. Laparoskopik Bulgular	9
1.1.6. Histolojik Bulgular	10
1.1.7. Mikroskopik Endometriozis	11
1.1.8. Sınıflama	11
1.1.9. Spontan Evolusyon	13
1.1.10. İnfertilite	13
1.1.11. Tedavi	14
1.1.11.1. Medikal tedavi	15
1.1.11.2. Cerrahi tedavi	16
1.2.1 Tenascin	17
1.2.2. Apelin	18
1.2.2.1 Apelinin lokalizasyonları	18
1.2.2.2. Apelin Reseptörü (APJ)	19

1.2.2.3. Apelinin Biyolojik Etkileri	19
1.2.2.4. Apelinin Kardiovasküler Etkisi	20
1.2.2.5. Sıvı Elektrolit Dengesine Etkisi	22
1.2.2.6. İmmün Yetmezlik Üzerine Etkisi	22
1.2.2.7. Endokrin Sistem Üzerine Etkisi	23
2. GEREÇ VE YÖNTEMLER	26
2.1. Hasta Seçimi ve Takibi	26
2.2. Kan ve Doku Örneklerinin Toplanması	27
2.3. İmmunohistokimyasal Yöntem:	27
2.4. Enzim immunoassay (EIA) ve ELISA	29
2.5. İstatistiksel Değerlendirme	29
3. BULGULAR	30
3.1. Enzim immunoassay (EIA)	30
3.2. İmmunohistokimya	35
4. TARTIŞMA	45
5. KAYNAKLAR	50
6. ÖZGEÇMİŞ	62

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Endometriozisin Genel Semptomları	7
Tablo 2. Amerikan Fertilite Cemiyeti Gözden Geçirilmiş Endometriozis Sınıflandırılması	12
Tablo 3. Apelinin Etkileri ve Fizyolojik Etkileri	25
Tablo 4. Kontrol ve Çalışma Gruplarının Demografik Özellikleri	30
Tablo 5. Kontrol ve Çalışma Gruplarının Serum Proliferatif ve Sekretuar Faz Apelin Düzeyleri	31
Tablo 6. Kontrol ve Çalışma Gruplarının Serum Proliferatif ve Sekretuar Faz Tenascin Düzeyleri	31
Tablo 7. Kontrol ve Çalışma Gruplarının Ötopik Endometrium Proliferatif ve Sekretuar Faz Doku Apelin Düzeyleri	31
Tablo 8. Kontrol ve Çalışma Gruplarının Ötopik Endometrium Proliferatif ve Sekretuar Faz Doku Tenascin Düzeyleri	32
Tablo 9. Çalışma Gruplarının Ektopik Endometrium Proliferatif ve Sekretuar Faz Doku Apelin Düzeyleri	32
Tablo 10. Çalışma Gruplarının Ektopik Endometrium Proliferatif ve Sekretuar Faz Doku Tenascin Düzeyleri	33
Tablo 11. Kontrol ve Çalışma Gruplarının Proliferatif Faz Ötopik ve Ektopik Endometrium Doku Apelin Düzeyleri	33
Tablo 12. Kontrol ve Çalışma Gruplarının Sekretuar Faz Ötopik ve Ektopik Endometrium Doku Apelin Düzeyleri	34
Tablo 13. Kontrol ve Çalışma Gruplarının Proliferatif ve Sekretuar Faz Ötopik ve Ektopik Endometrium Doku Tenascin Düzeyleri	34
Tablo 14. İmmunohistokimyasal Olarak Grupların Ortalama Apelin Ekspresyonu	43
Tablo 15. İmmunohistokimyasal Olarak Grupların Ortalama Tenascin Ekspresyonu	43
Tablo 16. İmmunohistokimyasal Olarak Grupların Ötopik Endometrium Proliferatif ve Sekretuar Faz Apelin ve Tenascin Glandüler Hücrelerde Ekspresyon Şiddeti	44

Tablo 17. İmmunohistokimyasal Olarak Grupların Ektopik Endometrium Proliferatif ve Sekretuar Faz Apelin ve Tenascin Glandüler Hücrelerde Ekspresyon Şiddeti

44

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1-a. Grup I Ötopik Sekretuar Faz Endometriumda Özellikle Glandüler Hücrelerde Pozitif Apelin Ekspresyonu	35
Şekil 1-b. Grup I Ötopik Proliferatif Faz Endometriumda Glandüler ve Stomal Hücrelerde Zayıf Pozitif Apelin Ekspresyonu	36
Şekil 2-a. Grup I Ötopik Sekretuar Faz Endometriumda Özellikle Glandüler Hücrelerde Güçlü Pozitif Tenascin Ekspresyonu	36
Şekil 2-b. Grup I Ötopik Proliferatif Faz Endometriumda Glandüler ve Stromal Hücrelerde Zayıf Pozitif Tenascin Ekspresyonu	37
Şekil 3-a. Grup II Ötopik Sekretuar Faz Endometriumda Özellikle Glandüler Hücrelerde Güçlü Pozitif Apelin Ekspresyonu	37
Şekil 3-b. Grup II Ötopik Proliferatif Faz Endometriumda Glandüler ve Stromal Hücrelerde Güçlü Pozitif Apelin Ekspresyonu	38
Şekil 4-a. Grup II Ötopik Sekretuar Faz Endometriumda Özellikle Glandüler ve Polimorf Hücrelerde Güçlü Pozitif Tenascin Ekspresyonu	38
Şekil 4-b. Grup II Ötopik Proliferatif Faz Endometriumda Glandüler ve Stromal Hücrelerde Güçlü Pozitif Tenascin Ekspresyonu	39
Şekil 5-a. Grup III Ötopik Sekretuar Faz Endometriumda Özellikle Glandüler Hücrelerde Güçlü Pozitif Tenascin Ekspresyonu	39
Şekil 5-b. Grup III Ötopik Proliferatif Faz Endometriumda Glandüler ve Stromal Hücrelerde Güçlü Pozitif Apelin Ekspresyonu	40
Şekil 6-a. Grup III Ötopik Sekretuar Faz Endometriumda Özellikle Glandüler Hücrelerde Güçlü Pozitif Tenascin Ekspresyonu	40
Şekil 6-b. Grup III Ötopik Proliferatif Faz Endometriumda Glandüler ve Stromal Hücrelerde Zayıf Pozitif Apelin Ekspresyonu	41
Şekil 7-a. Grup III Ektopik (Peritoneal Endometriozis) Endometriumda Özellikle Glandüler Hücrelerde Güçlü Pozitif Apelin Ekspresyonu Peritoneal Hücrelerde Daha Hafif Pozitiflik	41

Şekil 7-b .Grup III Ektopik (Peritoneal Endometriozis) Endometriumda Glandüler Güçlü Pozitif Tenascin Ekspresyonu , Peritoneal Hücrelerde Soluk Şekilde Ekspresyon	42
Şekil 8-a . Grup II Ektopik (Overiyan Endometrioma) Endometriumda Luminal ve Stromal Hücrelerde Güçlü Pozitif Apelin Ekspresyonu	42
Şekil 8-b . Grup II Ektopik (Overiyan Endometrioma) Endometriumda Luminal Hücrelerde Zayıf ve Stromal Hücrelerde Güçlü Pozitif Tenascin Ekspresyonu	43

KISALTMALAR LİSTESİ

ABC	: Avidin-biyotin-peroksidaz kompleks
AEC	: Aminoetil Karbazol
AFS	: American Fertility Society
APJ	: Apelin reseptörü
cAMP	: Siklik adenzin monofosfat
BMI	: Vücut kitle indeksi
Ca+2	: Kalsiyum
CL	: Corpus luteum
CPA	: Siproteron asetat
CRF	: Kortikotropin salgılatıcı faktör
DMPA	: Depo medroksi-progesteron asetat
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
ELISA	: Enzim ilintili immün test
FSH	: Follikul stimulan hormon
GH	: Büyüme hormonu
GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
GnRH_a	: Gonadotropin salgılatıcı hormon agonisti
IGF	: İnsülin-benzeri büyüme faktörü
IL-6	: İnterlökin 6
IL-11	: İnterlökin 11
IVF	: İn vitro fertilizasyon
LH	: Luteinleştirici hormon
L/S	: Laparoskopi
MGDF	: Makrofaj deriveted faktör
mRNA	: Mesajcı ribonükleik asit
Na	: Sodyum
ng/L	: Nanogram/litre
NK	: Naturel killer
NSAID	: Non-Steroidal antiinflamatuvar ilaç
NOS	: Nitrik oksit sentaz
OK	: Oral kontraseptif

PBS	: Phosphate-buffered solusyonu
pg/l	: Pikogram/litre
RT-PCR	: Reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu
SEM	: Scanning elektron mikroskopi
TN-C	: Tenascin C
TNF-α	: Tumor nekroz faktör- α

1. GİRİŞ

Endometriozis, fonksiyonel endometrial bezlerin ve stromanın uterusdaki normal anatomik lokalizasyonundan farklı bir lokalizasyonda olması olarak tanımlanır. Pelvik ağrı ve infertilite gibi iki önemli klinik probleme neden olan kronik bir jinekolojik hastalıktır. Hastalık geniş spektrumlu klinik durumlar gösterir, ilerleme ve tekrar etme eğilimindedir. En sık implantasyon yerleri, pelvik organlar ve periton olmakla birlikte, farklı doku ve organlarda da gözlenebilir. Endometriozis insidansı yüksek bir hastalıktır. Görülme sıklığı, genel kadın popülasyonunda % 5 –15 iken, infertilite yönünden takip edilen kadınlarda % 40'a kadar çıkar. Sampson tarafından etyolojiye yönelik ilk tarifi yapılabildiği 77 yıl geçmesine rağmen, insidansı böylesi yüksek bu hastalığın etyoloji ve fizyopatolojisi hala tam açıklanamamıştır (1). Ancak endometriozisli kadınların ötopik endometriumu ile ektopik endometriumu, normal kadınların endometriumu ile karşılaştırılınca bazı temel farklılıklar gözlenmektedir. Endometriozisde immun sistemin aktive olduğu ve bazı immun parametrelerin, normal fertil kadınların endometriumuna kıyasla farklılık gösterdiği bilinmektedir. Bunlar; yapısal anomaliler, proliferasyon, immun komponentler, adhezyon molekülleri, proteolitik enzimler ve onların inhibitörleri, steroid ve sitokin üretimi ve cevabı, gen ekspresyonu ve protein üretimi gibi çok çeşitli anormallikler şeklinde kendini gösterebilmektedir. Etyopatogenezdeki mekanizmalardan ilgi toplayan bir tanesi de, endometriozisli hastaların ötopik ve ektopik endometriumunda farklı düzeylerde protein ekspresyonunun varlığıdır. Bu çalışmamızda histopatolojik olarak endometriozis tanısı konulan olgularda apelin ve tenascin düzeylerinin ekspresyonunu araştırmak ve endometriozis fizyopatolojisinde oynayabileceği rolü tartışmaktır.

1.1. Endometriozis

1.1.1. Etiyoloji

Etyoloji kesin olarak bilinmese de endometriozis patogenezinde çeşitli teoriler ortaya atılmıştır. Fakat teorilerin hiçbiri endometriozis oluşumunu tek başına bütün olarak açıklayamamaktadır. Endometriozis medikal literatürde 1800 yılında tanımlanmıştır. Yaygınlığı 20. yüzyılda saptanabilmiştir. Klinik ve histolojik inceleme, ilk olarak John Sampson tarafından kaleme alınmıştır. Sampson pelvisteki peritoneal endometriozisin overiyen endometriozisin ekilmesi sonucu olduğu

görüşünü savunarak 1927 yılında “Peritoneal kaviteye endometrial dokunun menstrüal disseminasyonu sonucu peritoneal endometriozis” olarak yayınladı.

1.1.1.1. Retrograd Akım Teorisi

Sampson’un sonuçları aşağıdaki incelemelere göre belirlendi (1). Menstrüasyon gören kadınlara yapılan laparoskopi sırasında tüplerin fimbrial uçlarında kan akışı izlenmiştir (2).

Endometriozis en sık pelvisle bağlantılı olan bölümlerde görülür. En sık overler, anterior ve posterior cul de sac, uterosakral ligamentler, daha sonra posterior uterus ve posterior broad ligamentlerde görülür (3). Menstrüel akımdaki endometrial fragmanlar, doku kültürlerinde gelişebilirler ve kadınlarda menstrüasyondan sonra peritoneal sıvıdan elde edilebilirler (4). Maymun serviksleri transpoze edilerek, menstrüasyon peritoneal kavitede oluşturulunca, endometriozis geliştiği gösterilmiştir (5). Menstrüel akım obstrüksiyonu olan kadınlarda endometriozis insidansının daha yüksek olduğu saptanmıştır (6). Endometriozis riski, menstrüel siklusu kısa ve akımı uzun olan kadınlarda (ektopik endometrial implantasyon olasılığı fazla olduğundan) daha yüksektir (7). Retrograd menstrüasyon, endometriozisli kadınlarda hastalığı olmayanlara göre daha sık izlenebilir (2). Menstrüasyon döneminde veya erken foliküler fazda kadınların %59-79’unda, peritoneal sıvıda endometrial hücrelerin varlığı rapor edilmiştir (8). Overiyan endometriozis, uterustan overe lenfatik akım yolu ile veya retrograd menstrüasyon ile açıklanabilir (9). Ekstrapelvik endometriozis nadirdir (%1-2). Endometrial hücrelerin hematojen veya lenfatik yolla vücuttaki diğer organlara ulaşması sonucu ortaya çıkabilir. Ekstrapelvik endometriozis, hemen hemen vücudun tüm organlarında oluşabilir (10). Örneğin pulmoner endometriozis, menses sırasında asemptomatik nodül, pnömotoraks, hemotoraks veya hemoptizi bulguları ile karşımıza çıkar (11). Üretra, bağırsak, akciğerler, plevral kavite, deri, lenf bezleri, sinirler ve beyin de endometriozisin tespit edildiği organlar olarak gösterilmektedir (12). Ekstrapelvik endometriozis, uterus ve overlerin alınmasından yıllar sonra dahi gelişebilir (13). Bu tip endometriozis, hormona rezistandır ve neden geliştiği konusunda sadece spekülasyon yapılabilir. Bir olasılık da cerrahi sırasında endometrial implant transplantasyonu ya da rezidüel hastalık aktivasyonudur. Bir başka olasılık ta diğer dokuların metaplastik transformasyonu veya embriyonik artıkların aktivasyonudur. Endometriozis hormon spesifik bir hastalıktır. Cerrahi

sırasında ovarian doku kalması halinde, rezidüel endometriozis, hormon stimülasyonunun devam etmesi nedeniyle reaktif olabilir. Erkeklerde çok nadir de olsa görülebilen endometriozis, ya östrojen etkisi altında ya da nonspesifik uyarıya bağlı çöломik epitelin endometrial glandlara transformasyonu sonucu gelişmiş olabilir (14).

1.1.1.2. Çöломik Metaplazi Teorisi

Çöломik epitelin endometrial dokuya metaplazisi, endometriozis etyolojisi için düşünülen bir mekanizmadır. Çöломik metaplazi teorisinin savunulduğu parametreler şunlardır (15).

Endometriozis müllerian anomali yokluğunda da adölesan kızlarda olabilir. Endometriozis prepubertal kızlarda rapor edilmiştir (16). Endometriozis hiç menstrüasyon olmayan kadınlarda da görülmüştür (17). Endometriozis, başparmak, uyluk, dizde ise, mezenkimal ekstremite tomurcuklarından erken embriyogenez sırasında çöломik epitele yakın kısımlardan gelişmiş olabilir (17). Endometriozis yüksek doz östrojen tedavisi ile bağlantılı olduğundan, erkeklerde de oluşabilir (14).

1.1.1.3. İndüksiyon teorisi

İndüksiyon teorisi, temelde çöломik metaplazi teorisinin bir uzantısıdır. Henüz belirlenememiş endojen biyokimyasal bir faktörün, diferansiye olmamış peritoneal hücreleri, endometrial dokuya dönüşmeleri yönünde indükleyebileceği düşünülmektedir. Tavşanlarda bu gösterilmiş (18), ancak kadınlarda ve primatlarda gösterilememiştir.

1.1.1.4. Genetik Faktörler

Bazı kadınlarda peritoneal kaviteye menstrual debrislerin taşınmasına rağmen endometriozis gelişmemesi, genetik ve immünolojik faktörleri düşündürmüştür. Simpson, endometriozisli hastaların birinci derece akrabalarında, riskin 6-7 kat fazla olduğunu göstermiştir (19). Dmowski, endometriozisli maymunlarda, endometrium dokusuna karşı hücrel immünitenin oluştuğunu göstermiştir. Belirgin Mendelyen kalıtım paterni belirlenememiş, multifaktöryel kalıtım kabul edilmiştir (20). Endometriozis ve diğer otoimmün hastalıklar arasında, endometriozis ve bireysel insan lökosit antijenleri arasında olduğu gibi bir ilişki gösterilmiştir (21). Somatik kromozomlardaki genetik alterasyonlar ve tümör supressör genlerini inaktive eden DNA delesyonlarının, endometriozisin başlangıcı, devamı veya ilerlemesinde katkıda

bulunan olaylar olduğu öne sürölmektedir (22). Endometriozis gelişim ve büyümesi östrojen bağımlıdır, östrojen üretiminin ve metabolizmasının, endometriozisde hastalığı ilerletecek şekilde değişikliğe uğradığına dair güçlü kanıtlar mevcuttur (23). Orta ve ağır endometriozisli kadınların ötopik endometriumunda androjenlerin östrojenlere dönüşümünü sağlayan aromataz enzimi, anormal olarak eksprese edilir; hastalık bulunmayan kadınlarda genellikle endometrial aromataz aktivitesi saptanamamıştır (24). Böylelikle, endometriozisli kadınlar, lokal endometrial östrojen üretimini destekleyen genetik anormallığe sahip olabilirler. Daha da önemlisi, endometriomalar ve peritoneal endometriotik implantlar son derece yüksek aromataz aktivitesi sergilerler (25).

1.1.1.5. İmmünolojik Faktörler

Endometriozisde hem hücresele hem de humoral immünitedeki değişikliklerle etkilenmiş immun yanıt sonucu geriye kaçan menstrüel kalıntının temizlenmesindeki yetersizliğin hastalığın oluşum nedeni olabileceğı düşünölmektedir. Endometriozisli kadınların peritoneal sıvılarında artmış miktarda immün hücreler içermelerine karşılık, immün hücrelerin hastalığı önlemekten ziyade ilerletme yönünde etki gösterdiklerine dair kanıtlar mevcuttur. Bu immunolojik anormalliklerin endometriozisin sebebi ya da endometriozis nedeniyle olup olmadığı henüz belirsizdir. Ancak hastalığın patogeneğinde önemli rol aldıkları tartışmasızdır. Menstrüasyon sırasında endometrial partüköllerin peritoneal kaviteye reflüsü çok yaygın bir olay olmakla birlikte her kadında endometriozis gelişmez. Endometriozisli kadınlarda immun sistemde değişiklikler olabilir ve hastalık, pelvik kaviteden kaynaklanan canlı endometrial hücrelerin azalmış immunolojik klirensi sonucu gelişebilir (26). Normal durumlarda reflü olan endometrial hücreler ekstraselöler matrikse yapışmaz ve bu hücreler kendi adhezyon reseptörlerinden farklı uyarıları alarak apoptozise uğrarlar. Endometriozisli kadınlarda bu hücreler, peritonun mezotelial hücrelerine yapışma, proliferere olma ve neoangiogenezis oluşturma kapasitesine sahiptir ve bu da aktive endometriozis gelişmesi ile sonuçlanmaktadır (27). Otolog endometrial hücrelere karşı azalmış hücre kaynaklı sitotoksitenin, endometriozisle beraber olduğu rapor edilmiştir (28). Otolog endometrial hücrelerin, bir kadının immun sistemine doğal bir hedef oluşturabilmesi için genetik ve immunolojik bir takım faktörlerin olması gerekmektedir (29). Endometriozisli

kadınlardaki aktive olmuş peritoneal makrofajlar ve dolaşımdaki monositler, ektopik endometrial hücreleri ortadan kaldırmak yerine, ektopik endometriumun proliferasyonunu stimüle eden ve çöpçü fonksiyonlarını inhibe eden büyüme faktörleri ve sitokinler sekrete ederek hastalığın ilerlemesine neden olurlar (30). Diğer otolog dokuların otolog transplantasyonunun genelde başarılı olduğu görülmektedir. Endometriozisli hastaların düşük Naturel Killer (NK) hücre aktivitesine sahip olduğunu bildiren raporlar (31) ve aksine bu hastalarda artmış NK aktivitesini gösteren raporlar da mevcuttur (32). Ancak NK hücre aktivitesinde, normal bireylerde dahi geniş varyasyonlar görülür. NK aktivitesi sigara, ilaç, egzersiz gibi değişkenlerden etkilenmektedir. Endometriozisli kadınlarda peritoneal makrofajların yüksek bazal aktivasyonu, sperm motilitesini azaltıp, sperm fagositozunu artırarak veya fertilizasyonu önleyerek fertilitiyi bozmaktadır (33). Bunları olasılıkla, tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) gibi sitokinlerin artmış sekresyonu ile yaparlar (34). TNF- α aynı zamanda, ektopik endometriumun pelvik implantasyonunu arttırabilir. İnvitro olarak, insan endometrial stromal hücrelerin mezotelyal hücrelere yapışmasının, TNF- α 'nin fizyolojik dozunun mezotelyal hücrelerle etkileşimi ile arttığı gösterilmiştir. Makrofaj ve diğer hücreler endometrial hücrelerin büyümesini, Epidermal Growth Faktör (EGF), makrofaj derived faktör (MGDF) fibronektin gibi büyüme ve anjiogenetik faktörlerin ve integrinler gibi adhezyon moleküllerinin sekresyonu ile hızlandırır (35). Aktive pelvik makrofajların ve lenfositlerin artmış konsantrasyonunun yanı sıra, büyüme faktörleri ve spesifik sitokinlerin yükselmiş düzeyleri, endometriozis ile immün yanıtın yakın ilişkisi hipotezini desteklemektedir. Tüm düşünülen etyolojik teoriler, hastadan hastaya olan farklılıkları açıklamaya yardımcıdır. Endometrial hücreler mekanik olarak yayılabilir, metaplaziden gelişebilir ve hastalığın progresyonu bireylerin immün yanıtlarından etkilenebilir.

1.1.1.6. Anjiogenezis teorisi

Endometriozis yeniden damarlanma (Anjiogenezis) ile seyreden hastalıklar ailesi içerisinde yer almaktadır. Endometrioziste implante olan endometriyal doku kendi damarlarını geliştirmektedir. Bu yönüyle endometriyozis kanserde görülen metastazların implantasyonuna benzer davranış gösterir. Endometrium anjiogenezisi uyaran faktörler açısından zengin bir dokudur. Fibroblast growth faktör 1 ve 2,

vasküler endotelial growth faktör gibi angiogenezisten sorumlu bir çok sitokin endometriumda bulunur. (36)

1.1.2. Prevalans

Endometriozis üreme çağı kadınlarda daha sık rastlanılan jinekolojik bir sorun olmasına karşılık 12-80 yaşları arasında da görülebilen bir hastalıktır. Hastalık infertil gurupta daha sık olarak izlenir. Önceden fertil olgularda endometriozis % 4 gözlenirken infertil olgularda % 33 civarında izlenebilmektedir. Genel olarak fertil olgular arasında % 5- 10, infertil olgular arasında %20-40 görülebildiği kabul edilir. Endometriozisli olguların % 30-50'sinde infertilite sorunu ile karşılaşmaktadır (37). Endometriozis geniş değişken bir prevalans gösterir. Üreme çağındaki kadınların % 5-15'inde, infertil kadınların % 40'ında endometriozis vardır (38). 15-64 yaş arasındaki 1000 kadından 4'ü her yıl endometriozis nedeniyle hospitalize edilmektedir. Bu oran meme kanserinden biraz daha fazladır. Endometriozis 30 yaşın üstünde sıktır, siyah kadınlarda daha az rastlanmaktadır. Menarştan önce görülmediği halde, 10'lu yaşlardaki sıklığının artığı bildirilmiştir (39). Bunların bir kısmı anatomik olarak dışa akım obstrüksiyonu bulunan vakalardır. Genellikle nulliparlarda görülmesine rağmen sekonder infertilitede de hekim dikkatli olmalıdır (40).

1.1.3. Tanı, Semptom ve Bulgular

Endometriozis asemptomik olabilir. Ancak subfertilitesi, dismenore ve disparoni veya kronik ağrısı olan kadınlarda endometriozisten şüphelenilmelidir. Eğer ağrısız menstrüasyonlardan yıllar sonra başlayan dismenore varsa endometriozis düşünülmelidir. Dismenore, sıklıkla menstrüel kanamadan önce başlar ve menstrüel dönem boyunca devam eder. Ağrı çoğu zaman bilateraldir, yayılımı değişkendir. Bazı kadınlarda yaygın endometriozis olmasına rağmen, ağrı az veya hiç olmayabilir. Bazen de minimal endometriozisi olup, şiddetli ağrı tanımlayan hastalar görülebilir. Şiddetli pelvik ağrı, derin infiltrate endometriozis ile uyumludur (40). Endometriozisli hastalarda ağrıya neden olan olası mekanizma, lokal peritoneal enflamasyon, doku hasarı ile birlikte olan derin infiltrasyon, adhezyon formasyonu, fibrotik kalınlaşma ve endometriotik implantlarda menstrüel kanın birikimi ve dokuların fizyolojik hareketine bağlı ağrılı çekilmedir (41). Ağrı pelviste yaygın olabilir veya sıklıkla rektumda lokalizedir. Lokal semptomlar rektum, üreter ve mesane tutulumundan kaynaklanabilir. Aşağı bel ağrısı oluşabilir. Üreterde blokaj olursa, siklik ağrı, dizüri

ve hematüri ile sonuçlanabilir. Ekstrapelvik endometriozis, sıklıkla asemptomatik olduğu halde, ağrı ve palpabl bir kitlenin semptomlarının, pelvis dışında siklik paternde ortaya çıkması ile karakterizedir. İntestinal kanal tutulumu (özellikle kolon ve rektum), ekstra pelvik hastalığın en sık rastlanan şeklidir. Karın ve bel ağrısına, abdominal distansiyon, siklik kanama, konstipasyon ve obstrüksiyona neden olabilir. Umbilikal bölgede palpabl kitle, siklik ağrı durumunda umbilikal endometriozisten şüphelenilmelidir. Endometriozis, sıklıkla anovulasyon, anormal folliküler gelişim, luteal yetmezlik, premenstrüel lekelenme (luteinized unruptured follicle sendromu), galaktore ve hiperprolaktinemi ile beraber görülebilir. Galaktore ile endometriozis arasında ilişki olduğu iddia edilse de, prolaktin değerleri endometriozisli kadınlarda normal kadınlardan yüksek bulunmamıştır. Endometriozis ile premenstrüel damla tarzı kanama arasında korelasyon olduğu düşünülürse de, bir çok vakada mestrüel disfonksiyonun endometriozisle artmadığı gözlenmiştir. Endometriozisi olan kadınlarda endokrinolojik anormalliklerin insidansının arttığına dair yeterli veri bulunmamaktadır (42).

Tablo 1. Endometriozisin Genel Semptomları

Pelvik Semptomlar	Dismenore, Disparoni, Kronik pelvik ağrı Siatik ağrısı, Premenstrual lekelenme
GİS Semptomlar	Konstipasyon, Diare, Diskezia, Tenezm Hematokezia
Üriner Semptomlar	Yan ağrısı, Sırt ağrısı, Abdominal ağrı, Sık idrara çıkma, Hematüri
Pulmoner Semptomlar	Hemoptizi, Katamenial göğüs ağrısı Pnömotoraks

Endometriozis orta derecede veya şiddetli ise, overleri içine almış ise ve oluşan adhezyonlar tubo-overyan motiliteyi ve ovum pick-up'ını bloke ediyorsa subfertilite ile bağlantılıdır. Bu etki primatlarda ve baboonlarda da gösterilmiştir. Birçok mekanizma (ovulasyon disfonksiyonu, luteal yetmezlik, luteinize unruptured follicle sendromu, tekrarlayan düşükler, değişen immunité ve intraperitoneal enflamasyon) ortaya konulsa da, fertilite ile minimal veya hafif endometriozis ilişkisi hala tartışmalıdır. Tubal ligasyon sırasında endometriozis saptanan bir dizi

asemptomatik kadına dayanarak, endometriozis prevalansının, endometriozisli infertil kadınlarda, fertillerden daha yüksek olmadığı görülmüştür. Fertil kadınların % 80'inde minimal veya hafif, % 20'sinde orta veya ciddi endometriozis rapor edilmiştir (43). Kontrollü retrospektif çalışmalarda endometriozisin, normal spontan abortus oranı olan % 15-25 ile karşılaştırıldığında, %40'a varan artmış spontan abortus oranı ile ilişkili olduğu görülmüştür (44). Spontan abortus oranının cerrahiden sonra düştüğü, tedavi edilmese de azaldığı rapor edilmiştir. Hastalığın evresi ile abortus oranı arasında bir korelasyon bulunamamıştır. Yapılan birçok çalışmada da, habituel abortus ve spontan abortus oranında, endometriozisli hastalarla normal kadınlar arasında bir fark olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle endometriozis ve spontan abortus ilişkisini yeterince ortaya koymak güçtür (45).

1.1.4. Klinik İnceleme

Ca125, endometriumu da kapsayan çöломik epitel derivelelerinin hücre yüzeyinde bulunan bir antijendir. Müsinöz olmayan epitelyal over karsinomlu kadınların izlenmesinde yararlıdır. Endometriozis tanısı için, elde bir kan testi mevcut değildir. Ancak Ca125 düzeyi, özellikle orta ve ciddi endometriozisli hastalarda yüksektir. Tarama testi olarak kullanılması için sensitivitesi düşük olmakla birlikte tedaviye yanıt ve rekürrens için iyi bir belirteç olabilir. Yüksek değerler medikal tedavi ile azaltılabilse de tedavinin kesilmesi ile beraber hemen tedavi öncesi değerlerine ulaşır; bu durum da klinik kullanımı sınırlar. Serum Ca125 düzeyi benign adneksiyel kistlerin endometriotik olup olmadığını belirleyebilir. Ca125 ayrıca erken gebelik, pelvik inflamatuvar hastalık, myom ve menstrüasyon sırasında da yükselebilir. Ca125 düzeyleri orta ve ciddi endometriozisi bulunan kadınlarda belirgin olarak yüksek, minimal ve hafif endometriozisi olanlarda normal olarak bulunmuştur. Menstrüasyon sırasında, endometriozis ile bağlantılı olmaksızın Ca125 seviyelerinde bir artış gösterilmiştir. Diğer çalışmalarda menses sırasında artış bulunamamıştır (46). Ca125 düzeylerinin orta ve şiddetli endometrioziste artış sebebi açık değildir. Endometriozis lezyonlarının normal endometriuma göre daha fazla miktarda Ca125 içerdiği ve beraberindeki enflamasyonun Ca125'in dökülmesinde artışa yol açtığı hipotezi ortaya konmuştur. Ayrıca normalde peritoneal kaviteden dolaşıma sınırlı miktarda antijen diffüzyonunu sağlayan bir bariyer olan peritonun, endometriotik implant bölgelerinde hasarlanmış olması da dolaşıma daha fazla Ca125 salınmasına

neden olmaktadır (47). Ca125'in spesifitesinin, çoğu çalışmada %80'in üzerinde olduğu bildirilmiştir. Ca125'in düşük sensitivite düzeyi (%20-50), bu testin endometriozis tanısı için klinik kullanımında sınırlamalara sebep olmuştur. Seri Ca125 kontrolleri, tedavi sonrası endometriozisin yeniden ortaya çıkışını tahmin etmede kullanılabilir (48). Transvajinal ultrasonografisinde endometrioma ile uyumlu kitlesi olan kadınlarda Ca125 düzeyinde yüksek çıkması tanıyı güçlendirir. Ca125 ten başka yine bir tümör belirteci olan Ca19-9 ölçümünün de endometriozisin tanısında faydalı olabileceği bildirilmiştir. Ca19-9 düzeyleri endometrizisli olgularda kontrol grubuna oranla yüksek bulunmuş ayrıca endometrioma kist kapsülü örneklerinin %75'inde immunohistokimyasal boyama teknikleri ile Ca19-9 saptanmıştır (49). Endometriozis tanısında interlökin 6 (İL-6) ve TNF-a kullanılabilse de pratikte uygulama alanı kısıtlıdır (50). Endometriozisli birçok kadında klinik inceleme sırasında hiçbir anormallik saptanmaz. Vulva, vagen ve serviks, endometriozisin herhangi bir bulgusu yönünden incelenmelidir. Diğer endometriozis bulguları, uterosakral ligamentler üzerinde veya cul-desac'ta nodülarite, rektovajinal septumda ağrılı şişme ve unilateral (kistik) ovaryen büyümedir. Daha ileri hastalıkta uterus sık olarak fikse, retroverttir, over ve fallop tüplerinin mobilitesi azalmıştır. Cul-de sac ve rektovajinal septumda derin infiltratif endometriozis (periton altında 5 mm'den daha derin) kanıtı menstrüasyon sırasında araştırılmalıdır. Klinik incelemenin negatif sonuçları olabilir. Endometriozis tanısında "altın standart" laparoskopidir, kesin tanı patolojik incelemeyle veya patolojik inceleme olmaksızın laparoskopiyile konmaktadır (51). Bu nedenle endometriozis tanısı laparoskopik olarak şüphelenilen lezyonlardan biyopsi ile her zaman konfirme edilmelidir. Ultrasonografi, Bilgisayarlı Tomografi, Manyetik Rezonans Görüntüleme, ek ve doğrulayıcı bilgi sağlamada kullanılabilir, fakat primer tanı amacıyla kullanılmaz.

1.1.5. Laparoskopik Bulgular

Diagnostik laparoskopi (L/S) sırasında pelvik ve abdominal kavite endometriozis varlığı açısından sistemik olarak araştırılmalıdır. Bu inspeksiyon barsak, mesane, uterus, tüpler, overler, cul-de sac ve broad ligamentin künt bir prob ile palpasyonunu kapsamalıdır. Laparoskopideki karakteristik bulgular, peritonun serozal yüzeyinde tipik barut yanığı şeklindeki lezyonlardır. Bunlar siyah, koyu kahverengi veya mavimsi nodüller veya değişken derecede fibrozis ile çevrili eski

hemoraji içeren küçük kistlerdir. Endometriozis kırmızı implantlar (peteşial, veziküler, polipoid, hemorajik, alev benzeri) seröz veya berrak veziküller, beyaz plaklar veya skarlaşma, sarı kahverengi peritoneal diskolorasyon ve subovarian adhezyonlardan oluşan lezyonlar şeklinde ortaya çıkabilir (52). Laparoskopik izlenimin histolojik confirmasyonu sadece atipik lezyonlar için değil aynı zamanda vakaların %24'ünde histolojik olarak negatif rapor edilen tipik lezyonlar için de endometriozis tanısı yönünden gereklidir (53). Derin endometriozisin hafif formları endometriotik lezyonun altında palpasyon ile veya görünüm olarak normal peritoneum altında palpabl kitlenin bulunması ile özellikle posterior cul-de sac ta saptanabilir. Overiyan endometriozis tanısı her iki overin bütün yüzeylelerinin dikkatli inspeksiyonu ile hızlandırılabilir, ileri derecede hastalık durumunda adhezyonların mevcudiyetinde bu işlem zor olabilir. Süperfisyal ovarian endometrioziste, lezyonlar hem tipik hem de küçüktür. Büyük ovarian endometriotik kistler (endometrioma) sıklıkla overin ön yüzünde lokalize olur ve retraksiyon, pigmentasyon ve posterior peritona adhezyon ile beraberdir. Ovarian endometriotik kistler kalın, visköz koyu kahverengi sıvı (çikolata mayi) içerir ki, bu önceki intraovarian hemorajiden kaynaklanan hemosiderinden oluşur (54). Böyle bir sıvı, hemorajik korpus luteum kistleri veya neoplastik kistlerde de bulunabileceğinden, biopsi, hatta histopatolojik onay için kistin çıkarılması gerekebilir.

1.1.6. Histolojik Bulgular

Mikroskopik olarak endometriotik implantlar hemosiderin yüklü makrofajlar içeren veya içermeyen endometrial bezler ve stromadan oluşurlar (55). Bu geçersiz histolojik kriterlerin kullanılmasının, belirgin oranda daha az endometriozis tanısının konulmasına yol açtığı düşünülmektedir. Biopsi almadaki problemler (küçük veziküller), doku işlemlerindeki değişkenlik (seri kesitler yerine step veya parsiyel), yalancı negatif sonuçlara götürebilir. Endometrial stroma endometriotik bezlerden daha çok endometriozis karakterlerine sahip olabilir. Hemosiderin yüklü makrofajlar veya hemorajili endometrial stroma içeren stromal endometriozis, patogeneizde çok erken bir olayı ifade eder (56). Farklı tiplerde lezyonlar, değişik derecede proliferatif veya sekretuar glandüler aktiviteye sahiptir. Vaskülarizasyon, mitotik aktivite ve endometriozis lezyonlarının üç boyutlu yapısı anahtar faktörlerdir. Derin

endometriozis, yoğun fibröz ve düz kas dokusunun içinde bezler, stromanın proliferasyonu ile karakterize spesifik tip pelvik endometriozis olarak tanımlanır (57).

1.1.7. Mikroskopik Endometriozis

“Mikroskopik endometriozis”, makroskopik olarak normal görünen pelvis peritonunda endometrial bezler ve stromanın varlığı şeklinde tanımlanır. Bu durumun endometriozis histogenezinde ve tedavi sonrası rekürrensinde önemli olduğu düşünülmektedir. Mikroskopik endometriozisin klinik prevalansı tartışmalıdır, çünkü uniform olarak izlenmez. Normal peritonu neyin oluşturduğu konusunda belirlenmemiş kriterler kullanılarak orta ve ciddi endometriozise kadar olan 20 hastada laparotomi sırasında 1-3 cm’lik peritoneal biopsiler elde edilmiştir (58). Düşük güçlü scanning elektron mikroskopi (SEM) ile biopsilerin incelenmesi, ışık mikroskopunda konfirme edilemeyen % 25 vakada şüphenilmeyen mikroskopik endometriozisi ortaya çıkarmıştır. Belirgin hastalık belirtisi olmayan alanlarda ışık mikroskobu ile peritoneal endometriotik odaklar gösterilmiştir. Normal peritonun laparoskopik biopsilerinin seri kesitlerinde % 13- 15 oranında mikroskopik endometriozis gösterilmiştir ve % 6’ında makroskopik hastalık olmadan endometriozis bulunmuştur. Tersine diğer çalışmalar, görünüm olarak normal peritonun 2mm’lik biopsilerinde mikroskopik endometriozisi saptamada başarısız olmuşlardır (59). Normal görünen peritondan daha büyük örneklerin (5-15mm) incelenmesi, çalışılan 55 hastanın sadece 1’inde mikroskopik endometriozisi ortaya çıkarmıştır. Makroskopik olarak normal görünen periton, nadiren mikroskopik endometriozis içermektedir. Diğer yandan bir çalışmada, pelvik ağrı nedeni ile L/S’ye alınan olguların %36’sında görsel olarak endometriozis tespit edilmiş iken, olguların sadece %18’inde histoloji pozitif olarak bulunmuştur (60). Histolojik tanı endometriozisde altın standart olarak kabul edildiğinde, direkt gözle tanı koymanın pozitif tanımlayıcı değeri %45, sensitivitesi %97, negatif tanımlayıcı değeri %99 ve spesivitesi %77’dir (61). Bu nedenle kabul gören görüş endometriozis şüphesi olan bölgelerden biyopsi alınması ile tanının konfirme edilmesidir. Normal görünen bölgelerden biyopsi alınması ise halen tartışmalıdır (62).

1.1.8. Sınıflama

Endometriozis için geçerli evreleme sistemi Amerikan Fertilité Topluluğu (American Fertility Society=AFS)’nun revizyona uğramış şeklidir. İmplantların

görünümü, boyutu, peritoneal ve ovarian implantların derinliği, adneksiyel adhezyonların varlığı, yaygınlığı ve tipi ile cul-de sac obliterasyonuna göre puanlama yapılmaktadır (Tablo 2) (63).

Tablo 2. Amerikan Fertilité Cemiyeti Gözden Geçirilmiş Endometriozis Sınıflandırılması

Periton	ENDOMETRİOZİS	<1cm	1-3cm	>3cm	
	Yüzeyel	1	2	4	
	Derin	2	4	6	
Over	Sağ Yüzeyel	1	2	4	
	Derin	4	16	20	
	Sol Yüzeyel	1	2	4	
	Derin	4	16	20	
	Posterior Cul-de-sac obliterasyon		Parsiyel 4	Tam 40	
Over	ADHEZYONLAR	<1/3	1/3-2/3	>2/3	
	Sağ İnce	1	2	4	
	Yoğun	4	8	16	
	Sol İnce	1	2	4	
	Yoğun	4	8	16	
	Tüp	Sağ İnce	1	2	4
		Yoğun	4*	8*	16
		Sol İnce	1	2	4
Yoğun		4*	8*	16	

* Fallop fimbrial ucu tamamen kapalı ise 16 puan alır. Evre I (Minimal) 1-5 Evre II (Hafif) 6-15 Evre III(Orta) 16-40 Evre IV (ciddi) >40

Bu sistem endometriozis hastalığını yansıtır, fakat ağır veya infertiliteyi göz önünde bulundurmaz, ayrıca gözlemciden kaynaklanan ve gözlemciler arası belirgin farklılıklar söz konusu olabilir. Hastalığın aktivite parametrelerini kapsayan bir klasifikasyon sistemi düşünülmüştür. Yine de AFS'nin revize edilmiş endometriozis klasifikasyonu, spontan evolüsyonu değerlendirmek ve terapötik yaklaşımları karşılaştırmak için uluslararası olarak kabul edilmiş tek sınıflandırma sistemidir.

1.1.9. Spontan Evolusyon

Endometriozis progresif bir hastalık olarak görülür. Seri gözlemler sırasında altı aylık bir dönem sonunda detoriasyon (%47), düzelme (%30) ve eliminasyon (%23) saptanmıştır (64). Bir başka çalışmada, 12 aylık dönemde, ilerleyen endometriozis % 64, düzelen % 27 ve değişmeden kalan olgu oranı % 9 olarak bulunmuştur (65). Yine de endometriozis skor ve evrelemede spontan iyileşme, orijinal tanı konulduktan 6-12 ay sonra yapılan laparoskopik takipte, ne kadınlarda ne de baboonlarda saptanamamıştır. Bir kesitsel çalışmada yaşla, tanımı zor lezyonların insidansının azaldığı bulunmuştur. Bu durum 3 yıllık prospektif çalışmada teyid edilmiştir dahil olan pelvik alanın ve tanımı zor lezyonların hacminin yaşla düştüğü bulunurken, tipik lezyonlarda bu parametrelerin ve infiltrasyon derinliğinin yaşla arttığı gösterilmiştir (39). Kadınlarda, Sinomolgus maymunları ve kemirgenlerde yapılan birçok çalışma gebelik sonrası, endometriozisin düzeldiğini tariflemiştir. Gebelik sırasında endometriozis karakteristikleri değişkendir ve ilk trimesterde lezyonlar büyüme eğilimindedir. Fakat daha sonra regrese olur (66). Baboonlarda yapılan çalışmada endometriotik lezyonların sayısında ve yüzey alanında, gebeliğin ikinci trimesterinde değişiklik saptanamamıştır. Bu sonuçlar üçüncü trimester veya doğum sonrası yararlı bir etkinin potansiyel olarak oluşacağını ekarte etmemiştir. Eksojen verilen östrojen ve progestinler ile yaratılan “psödogebelik durumu” gebelik sırasında endometrial implantların desidualizasyonu sonucu semptomatik iyileşme olacağı inancına dayanır. Bu hipotez yine de desteklenmemiştir.

1.1.10. İnfertilite

Endometriozis infertilite ile güçlü bir şekilde ilişki gösterir. İnfertil kadınların %20 ile %40 'ında endometriozis mevcuttur. Endometriozisle ilişkili infertilite 3 primer mekanizma ile açıklanmıştır. a) Bozulmuş adneksiyal anatomi, b) Oosit gelişimi veya erken embriyogenezin engellenmesi, c) Endometrial reseptivitenin azalması İleri Evre endometriozis için infertilite olağan olmasına karşın erken evre endometriozisin nasıl infertiliteye katkıda bulunduğudır. Erken evre endometriozisli olgularda infertilite sıklığı endometriozis olmayan olgulara göre daha yüksektir. Donör inseminasyon yapılan bayanlarda, erken evre endometriozis varlığında gebelik hızı endometriozis olmayanlara göre daha düşüktür. Erken evre endometriozisde follükülogenez, ovuluar fonksiyonda veya embriyo gelişiminde sapmalar olabilir.

Endometriozisli olgularda %3-19 anovulasyon sıklığı bildirilmiştir (67). Erken evre endometriozisli olgularda, intraperitoneal ortam, endometriozis olmayan olgulara göre sperm ve/veya oosit ve/veya embriyo üzerine toksik olabilir. Erken evre endometriozisli olgularda intraperitoneal sıvı miktarı ve içeriğinde, endometriozis olmayan olgulara göre değişiklikler olabileceği bildirilmiştir. Bu bağlamda erken evre endometrioziste serbest peritoneal sıvı miktarının arttığı bildirilmiştir (68). Erken evre endometrioziste makrofaj sayısı ve salgıladığı sitokin içeriği ve konsantrasyonunda da değişiklikler olduğu bildirilmiştir (69). Endometriozisli olgularda intraperitoneal prostaglandin miktarında artış izlenmiştir (70). Ektopik endometrial implantlar prostaglandin salgılayabilirler. Prostaglandinler tubal motiliteyi ve/veya follikulogenez ve/veya korpus luteum fonksiyonunu olumsuz etkileyebilirler. Endometriozis olgularında infertiliteye yönelik suçlanan bir diğer mekanizma endometrial implantasyon defektidir. Maternal ve embriyonal epitel arası ilişki ve sonuçta başarılı implantasyon bugün için tam açıklanamamıştır. Endometrium reseptivitesinin, implante olacak blastokiste uygun duruma gelmesinde spesifik endometrial peptidler rol oynayabilirler. Luteal faz yetmezliği, endometriozis, hidrosalpinks, tekrarlayan gebelik kayıpları veya açıklanamayan infertilite olgularının bir kısmında endometrial reseptivite kusuru gösterilmiştir. İntegrinler (bir grup hücre adezyon molekülüdür) büyük oranda uterin reseptivite markerları olarak kabul edilir. Vitronektin reseptörü bir alfa-v-beta-3 integrindir ve implantasyon penceresinin başladığı dönemde artar. Bunun ekspresyonu epitelyal estrogen ve progesteron reseptörlerinin down-regülasyonu ile olur. Progesteron reseptörünün selektif kaybı uterin reseptivitenin yerleşmesi ve spesifik büyüme faktörleri ile uygun parakrin ortamın hazırlanması için gereklidir. İntegrinlerin normal paternlerinin kaybı infertiliteye neden olan pek çok durumda izlenmiştir; parakrin ortamın bozulmasına endometriozisle veya tubal hasarla ilgili inflamatuvar sitokinlerin neden olması olasıdır (71).

1.1.11. Tedavi

Endometriozis tedavisinde temel amaç; semptomların kontrolü, hastalığın ilerlemesinin durdurulması ve fertilitenin korunmasıdır. Tedaviyi medikal, cerrahi ya da kombine tedaviler oluşturur.

1.1.11.1. Medikal tedavi

Non-Steroidal antienflamatuar ilaçlar ve oral kontraseptifler

Kronik pelvik ağrılı (3-6 ay süren siklik yada asiklik ağrı) yada dismenore şikayeti ile başvuran olgularda fizik muayene, laboratuvar, görüntüleme metotları ile non-akut jinekolojik bir patoloji (primer dismenore, endometriozis, yada adezyonlar) öngörülüyor ise öncelikle ampirik medikal tedavi planlanmalıdır. Ampirik tedavi olarak ilk tercih NSAID'lar olmalıdır. NSAID ile birlikte düşük doz bir OK verilmesi menstrüal kanamayı azaltması, ovulasyonu inhibe ederek dismenoreyi azalttığı için tercih edilebilir. NSAID ve OK'lar güvenli şekilde uzun süreli kullanılabilir. OK'lar ara verilerek (28 günlük sikluslar) ya da sürekli olarak (hiç menstrüasyon olmaz) kullanılabilir. 28 günlük, 49 günlük ve sürekli kullanım arasında tedavi başarısı, komplikasyonlar ve morbidite bakımından fark bulunmamıştır (72). Sadece sürekli kullanımda kırılma ara kanamaları izlenebilmektedir. NSAID+OK kombinasyonları endometriozise bağlı semptomların etkin şekilde azaltsalar da endometrial implantların gerilediğini gösteren bulgular yoktur (73). Ampirik tedavilere cevap vermeyen olgularda L/S uygulanmalıdır. Ampirik medikal tedaviye dirençli kronik pelvik ağrılı adolesanların %69'unda endometriozis tespit edilmektedir.

Progestinler

Endometriozis tedavisinde kullanılan progestinler Noretidrone asetat (15 mg/gün oral), medroksiprogesteron asetat (MPA) (30-50 mg/gün oral) ve depo medroksi-progesteron asetat (DMPA) (150 mg/1 yada 3 ay). Her bir ajan tek başına endometriozis semptomlarının %80-%100 iyileşmesini sağlar (74). Tedavi dozlarında progestinlerin kilo alımı, bulantı, depresyon ve düzensiz kanama gibi yan etkileri izlenebilir. Riskli olgularda estrojen tedavisi DMPA tedavisine eklenebilir. Endometriozis tedavisinde ilk tercih edilmesi gerek progestinler oral progestinlerdir.

Siproteron asetat

Siproteron asetat (CPA) bir 17-hidroksiprogesteron ürünüdür. Anti-androjenik ve anti-gonadotropik özelliklere sahiptir. Günlük dozu 12.5 mg ile 27.5 mg/gün arasında değişir. 12.5 mg/gün dozunda 6 ay kullanımı ile OK (0.02 mg etinil estradiol+0.15 mg desogestrel) kullanımı arasında etkinlik olarak bir fark tespit edilmemiştir (75). Bu nedenle OK kullanımı kontraendike ya da yan etkilerin ortaya çıktığı durumlarda CPA alternatif olarak kullanılabilir.

Danazol

Danazol bir 17_-etinil testosteron türevidir ve düşük estrogen ve yüksek androjen ortamı yaratarak endometrial atrofiye neden olur. Aynı zamanda immünosupresif etkisi (lenfosit proliferasyon inhibisyonu, antikor üretimini supresyonu) de vardır (76). Plasebo ile karşılaştırıldığında endometriozise bağlı ağrının azalmasında çok etkilidir. Etkili olmasına rağmen oldukça fazla yan etkisi vardır. Bunlar, akne, düzensiz adetler, kilo alımı, sıvı retansiyonu, sıcak basmaları, meme küçülmesi, kas krampları, ses kalınlaşması ve hirsutizm olarak sayılabilir. Bu yan etkilerinden dolayı (ortalama %7 oranında görülür) kullanımı kısıtlıdır.

Gonadotropin-salgiyıcı hormon agonistleri (GnRHa)

GnRHa'leri endometriozis tedavisinde etkili olarak kullanılır. 16 yaş üstündeki adolesanlar da rahatlıkla uygulanabilir iken 16 yaş altındakilerde zorunlu kalmadıkça kullanılmamalıdır. Genellikle depo formları kullanılır. GnRHa olarak leuprolide asetat, nafaralin, buserelin ve goserelin kullanılabilir. Leuprolit 11.25 mg 12 haftalık subkütan veya 3.75 mg 4 haftalık subkütan kullanımı oldukça etkilidir (77). Gestagen lynestrenol 5 mg (oral 2X1) ile GnRH agonist leuprolit asetat (3.75 mg aylık subkütan) 6 aylık tedaviler karşılaştırıldığında, her iki grupta başarı oranları benzer olmakla birlikte, iyileşme oranları GnRHa grubunda daha fazla olarak bulunmuştur (78). Yan etkiler olarak, sıcak basmaları, baş ağrısı, uyku problemleri, duygu değişiklikleri, depresyon, vajinal kuruluk izlenebilir. Bu dozlar ile %90 olguda amenore ve estrogen düşüklüğü mevcut olduğu için kemik mineral dansitede azalmaya neden olmaktadır (79). Bu nedenle GnRHa tedavileri maksimum 6 ay sürmelidir. 6 aylık tedavinin bitimi sonrası sürekli OK veya progestin tedavisi önerilmektedir.

1.1.11.2. Cerrahi tedavi

Medikal tedaviye (NSAID, OK veya DMPA) dirençli kronik pelvik ağrı ya da 3cm'den büyük endometrioma tespit edilen olgularda L/S yapılmalıdır. L/S'de overyan endometriomalar ekstirpe edilmeli endometriozis odakları görüldüğünde cerrahi rezeksiyon veya destrüksiyon yapılmalıdır. Cerrahi endometriozis semptomlarını %38-%100 oranında iyileştirmektedir (80). Endometriozis odaklarının destrüksiyonu için lazer vaporizasyon, unipolar veya bilopar koterizasyon gibi birçok yöntem kullanılabilir. Cerrahi sonrası uzun dönem rekürrens riski nedeni ile

postoperatif dönemde medikal tedaviye devam edilmelidir (81). Medikal tedavi olarak en uygun seçim postoperatif siklik ya da asiklik OK, ya da DMPA (NSAID eklenebilir) uygulamasıdır.

1.2.1 Tenascin

Tenascin yüksek molekül ağırlıklı extraselüler matrix proteini olup embriyogenezis, doku rejenerasyonu ve neoplazide rol almaktadır. Tenascin ailesinin ilk üyesi tenascin-c olup 1980 de bulundu ve şimdi beş üyesi daha bilinmektedir. TN-C, -X, -R, -W ve Y.TN-c disülfid bağları ile bir arada tutulan subünitlerden oluşan hexamer yapıdadır. Her monomeri EGFL benzeri bölge, fibronektin tip 3 benzeri alan ve fibrojen globüler bölge içermektedir. Tenascinin in vivo olarak sinir sistemi ve konnektif dokuda sentezlendiği görülmüştür. İnsanlarda tenascin-c normal olarak vasküler düz kas, kemik, tendon, ligament, karaciğer, meme bezi ve bağırsağın konnektif dokusu komponenti olarak bulunur (82). Fibronektin ve laminin gibi diğer extraselüler matrix proteinlerinin aksine tenascinin ekspresyonu embriyogenezis ve onkogenezis esnasında kısıtlanmaktadır. Bununla birlikte çeşitli adult dokularda repürodüktif hiperplastik proseslere bağlı veya karsinogenezis ve involüsyon gibi patolojik doku formasyonu sonucu yeniden sentezlenir (83).

İn vitro çalışmalara dayanarak tenascinin tümörün invazyonunda mitotik aktivasyonunda ve extraselüler matrix proteinlerinin destrüksiyonunda rol oynadığı keşfedildi. Vasküler endotel hücrelerinin migrasyonunu içeren etkisine bağlı olarak tenascin tümöral angiogenezis ile ilişkilendirildi. Geniş kitlelerce angiogenezisin solid malign tümörlerle ilişkisi olduğu kabul edilmektedir ve öyle görünüyor ki tenascinin angiogeneziste benzer rolü vardır (82). Endometrial Tenascin fonksiyonunun kesin olarak bilinmemesine rağmen hücre adezyonunda rolü olabileceği tahmin edilmektedir. İlave olarak tenascin ekspresyonunun proliferatif faz endometriyomunda sekretuar faza göre daha fazla salgılandığı gösterilmiştir. Bu endometrial rejenasyonda da rolü olabileceğini göstermektedir. Bu bulgular endometrial tenascin ekspresyonunun overian hormonlara bağlı olarak oluşan menstruel siklusun evresi tarafından düzenlendiğini açıklamaktadır. Bununla birlikte bu regülasyonun endometriozis ve kanser dokularında kaybolduğu gösterilmiştir. Bu regülasyonun endometriotik dokuda kaybolmasının endometriozis patolojisinde kritik rolü olabilir (84).

Tenascin ötopik endometriyumun etkileyen hatta endometriyozisli kadınlarda endometrial reseptiviteyi etkileyerek infertilite problemine sebep olabilmektedir (85).

1.2.2. Apelin

1998 yılında tomatoto ve arkadaşları tarafından tanımlanan apelin, ilk olarak sığır midesinden izole edildi. Vücudun çeşitli bölümlerinde endotelial hücrelerinden üretilen bu peptid adipoz dokunun yeni bir üyesidir. Apelin reseptörü ise 7-transmembran reseptörlü Gi-proteine bağlı endojen bir ligand olarak tanımlandı. Hem apelin hem de apelin reseptörünü mRNA kodlamaktadır (86).

Bioaktif bir peptit olan apelin G proteinleri ile kaplı reseptörlerin endojen ligandıdır (APJ). Yapılan hayvan çalışmalarında apelin ve onun reseptörleri olan APJ'nin anjiogenezisten sorumlu olduğu ortaya konmuştur. İnsan umbilikal ven endotel hücrelerine apelin uygulanması sonucu doza bağımlı olarak endotel hücrelerinin migrasyonu, proliferasyonu ve matriksel kapiller formasyonun değişikliği ile anjiogenezisin arttığı görülmüştür. Bütün bu apelin etkileri APJ aktivasyonu ile olmaktadır, çünkü siRNA, uzun sonlanan APJ reseptörlerinin down regülasyonu sebep olarak direkt APJ ye karşı etki gösterir. mRNA ise apelin tarafından indüklenen hücre migrasyonunu artırır (87).

Apelin g-protein kaplı reseptör olan APJ' nin ligandı olup bioaktif bir peptiddir. 77 aa lik bir prekürsörden orjin alan 13-17 ve 36 aa lik farklı apelin peptidleri vardır. Apelin ve APJ m-RNA çeşitli insan ve rat dokularında geniş olarak sentezlenmektedir ve santral sinir sistemi ile periferik dokularda fonksiyonel etkileri bulunmaktadır. Apelinin kardiyovasküler fonksiyon regülasyonunda sıvı hemostazında damar formasyonu ve hücre proliferasyonu fonksiyon olduğu gösterilmiştir. Yakın zamanda apelinin bir adipokin olduğu ve düzeyinin obezitede yükseldiği tanımlanmıştır. Adipoz dokudaki apelin gen ekspresyonunun insülin ve TNF alfa tarafından yükseltildiği gösterildi (88).

1.2.2.1 Apelinin lokalizasyonları

Apelin santral sinir sisteminde ve periferde tespit edildi. Özellikle kalp, akciğer böbrek ve meme glandında yaygın olarak tanımlandı. Apelin adiposit, gastrik mukoza, karaciğerin kupffer hücrelerinde ve endotelde de tespit edildi (89). Földes ve arkadaşlarının çalışmasında, ELİSA ile apelin peptidinin periferik lokalizasyonuna insanda en fazla mide epitel hücrelerinde ve myokard

epitelinde rastlanmıştır. Ayrıca insanda, apelin reseptör mRNA' sı, dalak, timus, prostat, testis, bağırsak, over ve kan hücrelerinin CD4 (+) T hücrelerinde tanımlanmıştır (91).

Moleküler tekniklerle ve immünohistokimyasal yöntemlerle, ratların akciğer ve kalp damarlarında apelin mRNA yüksek miktarda bulunmuştur. Lee, Carroll ve arkadaşları yaptıkları Northern blot analiz ve İn situ hibridizasyon yöntemleri ile de bunları kesinleştirmişlerdir. Ratların böbrek, hipofiz, gland, over ve iskelet kasında da düşük oranda var olduğu tespit edilmiştir (92).

1.2.2.2. Apelin Reseptörü (APJ)

İnsandaki apelin reseptör genleri 11 kromozomda lokalize olup mouse, rat ve monkey ile benzerlik gösterir.

Apelin reseptörü santral sinir sisteminde; serebral korteks, hipotalamus ve hipofiz bezinde bulundu. İmmünohistokimyasal olarak talamus ve hipotalamusda fonksiyonları olduğu gösterildi. Beyin hücrelerinin korteks striatumunda ayrıca dalak, bağırsak ve overde de in situ hibridizasyon ile apelin mRNA'ları tespit edildi. Apelin reseptörleri nöronlarda, oligodendrositlerde, astrositlerde bulunurken, makrofaj ve mikroglialarda tespit edilemedi. Apelin reseptörünün, Anjiotensin-I reseptör genine benzer aminoasitleri vardır. Ancak buna rağmen, Anjiotensin- II reseptörleri, normalde Anjiotensin-I' e bağlanırken benzer olan apelin reseptörüne bağlanmaz. Apelin reseptörü G-inhibitör proteine bağlanarak cAMP oluşumunu inhibe eder. Apelin-13 en potent c AMP inhibitörü iken apelin -36 en potent yarışmalı inhibitördür (92).

1.2.2.3. Apelinin Biyolojik Etkileri

Apelin peptidleri birçok biyolojik fonksiyonları etkilemektedir. Özellikle 1-Nöroendokrin, Kardiyovasküler ve Immün sistem üzerine etkileri vardır. Otokrin, parakrin ve endokrin etkileride bulunmaktadır.

Apelin birçok sistemi etkilese de en önemli etkilerini kardiyovasküler sistem, santral sinir sistemi ve renin anjiotensin sistemi üzerinde göstermektedir. Apelin kronik kalp yetmezliğinde de önemli bir role sahiptir.

Apelinin sıvı elektrolit dengesini düzenlemedeki etkileri belirlenmiştir. Aynı zamanda, HIV ve santral sinir sistemi enfeksiyonlarında coreseptör olarak önemli bir role sahip olduğu Zhou ve ark. yaptığı çalışmada gösterilmiştir (93).

Apelin kan beyin bariyerini doygunluk transportu veya basit diffüzyonla geçebilir. Bu sayede iştah düzenleyen hipotalamik bölgelerde etkilidir. Ratların hipotamusunda yeme alışkanlığını kontrol eden alanlarda, ventromedial nükleus ve paraventriküler bazı alanlarda da apelin mRNA tesbit edilmiştir.

Apelin-13'ün intraserebroventriküler (İCV) enjeksiyonu, beslenmede yiyecek alınımını azaltır. Ancak ratların açlığını azaltmaz. Fakat gündüz verilen apelin-12 ile beslenme stimüle edilir. Bu nedenle apelinin fizyolojik etkileri henüz net değildir. Farelerle yapılan çalışmalarda apelinin yiyecek üzerindeki etkisi açık değildir. Fakat apelinin mide beyin adipoz doku gibi doyum kontrolündeki organlara etkisi açıktır.

Son zamanlarda hem insan hem faredeki adipose dokularında apelin mRNA seviyesi yüksek bulunmuştur. Bu bilgiler ışığında apelin yeni bir adipokine olarak adlandırıldı.

Obez hastalardaki bazal apelin plazma konsantrasyonu önemli ölçüde yüksektir (91). Plazma apelin seviyeleri, BMI ile korelasyon gösterir. Földes ve arkadaşları normal insan plazmasında apelin seviyelerini 89,8 pg/ml bulmuştur. Çalışmada obez hastalardaki apelin seviyesi ise 736 pg/ ml gibi yüksek değerlere sahiptir (90).

1.2.2.4. Apelinin Kardiovasküler Etkisi

Kardiovasküler sistemde 4 çeşit etkisi vardır.

a-Endotel bağımlı vazodilatatör

b-Endotel bağımlı vazokonstriksiyon

c- Pozitif inotropik etkisi

d- Kan basıncına etkisi

Kardiyovasküler sistemde farmakolojik dozlarda kardiyak kontraktiletiyi arttırıcı etkisi vardır.

Apelinin endotel bağımlı vazodilatasyon etkisi ve (+) inotropik etkisi vardır. Apelinler vazodilatör ajanların salınımını uyararak vazodilatasyon etki gösterirler. Apelin c-GMP üzerinden etki ederek nitrik oksit salınımını uyararak bu etkisini oluşturmaktadır. Böylece nitrik oksit damarlardaki etkisi ile vazodilatasyon olmakta ve bunun sonucunda da kan basıncı düşmektedir.

İshida'nın ratlarla yaptığı çalışmasında apelin reseptörü olmayan vasküler düz kasta, nitrik oksit aktivasyonunun olmadığı görüldü. Bu bize apelinin APJ üzerinden etki ettiğini gösterir. Endotel fonksiyonunun olmadığı hücrelerde APJ reseptörleri burada, direkt olarak vasküler düz kasta vazokontraksiyona neden olmaktadır (94).

Apelinin farklı bir etki mekanizması ile vazodilatasyon oluşturma etkisi ise şöyledir.

Renin karaciğerde sentez edilen bir alfa-2 globülin olan anjiotensinojenin etkisi ile amino ucundaki lösin- valin bağını hidroliz eder. Böylece anjiotensin I oluşur. Bir dekapeptid olan anjiotensin I birçok dokuda; özellikle pulmoner vasküler endotelde bulunan dipeptidilkarboksipeptidaz tarafından bir oktapeptid olan anjiotensin II 'ye çevirir. Çünkü bir vazoaktif madde olan anjiotensin II arterioller vazokontraksiyona neden olarak kan basıncını artırmaktadır.

Anjiotensin converting enzim-2 bir karboksipeptidazdır. Apelinin C terminal fenil alanin kısmı, ACE-2 için alternatif bir substrat olur. Bu karboksipeptidaz apelindeki C-terminal fenilalanin rezidülerini parçalar. Yani anjiotensinojen yerine apelin moleküllerini kullanır. Çünkü apelin reseptörünün, Anjiotensin-I reseptör gene benzer aminoasitleri vardır. Böylece aktif anjiotensin 2 oluşamaz ve bunun sonucunda vazodilatasyon ile kan basıncı düşer.

Yapılan deneysel çalışmalarda, ekzojen apelin ile ratlarda arteriyel kan basıncının düştüğü görülmüştür. Apelin-13'ün İV infüzyonu ile sistolik ve diastolik kan basıncının 10 mmHg kadar ratlarda düştüğü kanıtlanmıştır. Yine başka bir çalışmada da apelin 12, 13, 36'nın moleküler ağırlıklarıyla ters orantılı olarak hipotansif etkileri ortaya çıkmıştır. En potent hipotansif olarak da apelin 12 bulunmuştur.

Wistar ratlarına uygulanan İV apelin 13 uygulamasından sonra diastolik ve sistolik kan basıncına etkileri incelenmiştir. Benzer deneylerde bir diğer grup apelin formlarının hipotansif etkileri gözlemlenmiştir. Potent apelin peptidlerinin hipotansif etkileri apelin 12 de doza bağımlıdır. Bunlara NOS inhibitörleri verilerek bu durum düzeltilmiştir.

Apelin düşük dozlarda arterial basıncı çok fazla etkilemez. Ancak yüksek dozda apelin ile bifazik arterial basınç cevabı oluşur. Yani önce hipertansiyon

sonrada hipotansiyon meydana gelir. Bu bifazik etkisini barorefleksler aracılığı ile kalp hızını değiştirerek gerçekleştirir.

Bu bilgilere dayanarak apelinin damar üzerine etkileri;

- 1-NOS aktivasyonuna,
- 2- Apelin dozuna,
- 3-Apelin türüne,
- 4-Deneysel faktörlere bağlı olduğu gösterilmiştir.

Kalpdeki reseptörler üzerinde, ayrıca damarların endotel hücrelerinde etkileri vardır. Yani apelin kardiyak fonksiyonların düzenlenmesinde, hemostaz üzerinde ve damarların proliferasyonunda etkilidir.

1.2.2.5. Sıvı Elektrolit Dengesine Etkisi

ADH hedef doku olan böbreğin distal ve kolektör tüplerinin suya geçirgen olmasını sağlayan bu hormon suyun geri emilimini hızlandırmaktadır. Hormon bu etkisini cAMP üzerinden gösterir. Atılan idrarda Na, Cl, Fosfor, total azot miktarının fazla olması hormonun natridiüretik etkisi olarak değerlendirilmektedir.

Apelin sıvı elektrolit dengesini düzenler. Santral sinir sisteminden salınan apelin vazopressini ve başka mediatörler yoluyla çevre dokuları ve böbreği etkilemektedir. Paraventriküler ve supraoptik nükleuslarda bulunan apelin reseptörleri sinyal yayarak bu etkilerini göstermektedir. Apelinin diüretik etkisi vardır. Apelin 13 plasma ADH seviyelerini % 47'ye kadar düşürmektedir.

Reaux ark. (95) yaptığı çalışmada apelin - 13'ün sıvı hemostazını düzenleme olayları gözlemlendi. Ratlara intraperitoneal verilmesi ile ilk 60 dakika içinde su tüketimi artmıştır.

1.2.2.6. İmmün Yetmezlik Üzerine Etkisi

HIV'in konak hücresi için patojeniteyi belirleyen en önemli yüzey proteini olan CD4 reseptörüdür. HIV enfeksiyonuna co reseptör olan 2 kemokin reseptör vardır. Bunlar

- CCR5 ve
- CXCR4 dür.

Apelinin HIV enfeksiyonunu bloke edici etkisi vardır. HTV' de apelin coreseptör olarak görev almaktadır. Böylece CCR5 ve CXCR4 e bağlanarak virüsün

giriş yerini kapatır. HIV virüsün hücre içine girişini engellediği ve replikasyonunu önlediği Zhou ve Puffer'in yaptıkları çalışmalarda gösterildi. Apelin bu etkisini özellikle beyinde gösterir. HIV' in nörotropik etkisini bloke eder. Yapılan çalışmalarda Apelin 36'nın HIV enfeksiyonu bloke edici etkisi diğer apelinlere göre daha potent olarak bulunmuştur.

1.2.2.7. Endokrin Sistem Üzerine Etkisi

Apelinin ratlarda ayrıca insanlarda periferik ve santral sinir sistemindeki fonksiyonel etkileri genişçe ortaya koyulmuştur.

Yapılan farklı bir çalışmada hipofiz hücrelerinin apelin exprese ettikleri gözlemlendi.

Apelin burada özellikle ACTH ve LH ile birlikte lokalize edilmiştir. İnsitu hibridizasyon ve immünohistokimyasal yöntemler kullanılarak yapılan çalışmada apelin mRNA'nın yüksek exprese edilmesi, ACTH' in salınmasının apelin tarafından düzenlendiği sonucunu bize düşündürür. Bu hipoteze göre ise ön hipofizden ACTH salınımı apelin etkisindedir.

Çalışmada, ACTH seviyeleri radyoimmünoassay yöntemi ile belirlenmiştir. Burada apelin-17 uygulanması ile bazal ACTH sekresyonunun % 41 oranında arttığı gözlemlenmiştir. Bu bilgilere dayanarak potansiyel rolü olan apelinin otokrin parakrin etkili ACTH salınımının üzerine etki ettiği düşünülür. Bu bilgiler apelinin fizyolojik etkilerini araştırmak için daha ileriki çalışmalara ihtiyaç olduğunu gösterir.

Tip-2 diabet; aynı zamanda obesite, dislipidemi ve kardiovasküler hastalıklara eşlik eder. Adipositlerden proinflamatuvar mediatörler salınır. Bu mediatörler bireylerde sistemik inflamasyona ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimine neden olur. Proinflamatuvar mediatörler şunlardır: interlökinler, TNF-alfa, interferon-gama'dır. Adipoz dokudaki apelin salınımı insülin ve TNF- alfa tarafından uyarılmaktadır.

Adipoz dokulardan apelin sentezlenmektedir. Bu nedenle apelinin plazma konsantrasyonu obez kişilerde, zayıf olanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Plazma insülin konsantrasyonu ile adipoz hücrelerindeki apelin mRNA ekspresyonu arasında (+) bir korelasyon vardır.

Adipoz dokulardan salınan apelin, hiperinsülinemik kişilerde ve obeselerde daha fazla salınmaktadır. Adiposit yağ dokusu oranının obezlerde dramatik bir şekilde artışı apelinin daha fazla salınmasına neden olmaktadır. Obez hastalarda hem plazma apelin hemde insülin seviyeleri önemli ölçüde yüksektir (96).

Aç bırakılan ratlarda apelin mRNA seviyesi azalırken, yeniden beslenmeye başlayınca yeniden depolandığı ortaya çıkmıştır.

Boucher ve ark.(96) tarafından yapılan çalışmalarda, plazma apelin konsantrasyonları obez hayvanlarda yüksek bulunmuştur. Buradada apelin ve insülin sekresyonu arasında güçlü bir ilişki olduğu görülmüştür. Çalışmada insülin sayesinde adipoz dokudan sekrete edilen apelin sentezinin, regülasyonunu rapor etmişlerdir. Onlar hiperinsülinemi ve vücut yağ içeriği ile paralel adiposit içerisindeki apelin mRNA konsantrasyonunda bir artış tespit etmişlerdi. Liu ve ark. insülin rezistansı durumunda apelin konsantrasyonunun bir artış gösterdiği, normal BMI ile Tip-2 DM hastalarındaki kan apelin yüksekliğini rapor etmişlerdir. Streptozisin tedavisi alan ratlardaki apelin seviyelerinin insülinle birlikte azaldığı gözlemlenmiştir. Farelerdeki insülin eksikliği, adipositdeki apelinin azalan seviyeleri ile birlikte (97).

Apelinin kardiyovasküler ve glukoz hemostaz kontrolünde fizyolojik rolleri vardır. Apelinin obezlerde fazla üretiminin, Tip- 2 diabet ve kardiyovasküler fonksiyonlar açısından koruyucu etkisi vardır. Apelin Tip- 2 diabetiklerde vazokonstrüktör cevabı azaltır. Bu etkisini ise nitrikoksit sentezini artırarak gerçekleştirmektedir. Apelin bozulmuş yağ metabolizmasını ve obesiteye eşlik eden hastalıkları (Tip-2diabet, KVS hastalıkları) düzeltir. Ratlarda yapılan çalışmalarda apelinin, insülin sekresyonunu inhibe ettiği ve glukoz dengesini sağladığı belirlenmiştir. Bu faydalı adipokinin plazma seviyeleri; kalp bozukluğu, atrial fibrilasyon, koroner kalp hastalığı ile hemodiyaliz hastalığı gibi durumlarda azaldığı gözlemlendi.

Tablo-3. Apelin'in etkileri ve fizyolojik etkileri

Sistem	Etkileri
Kardiyak	Potent, pozitif inotrop Kardiyomyopatili hastalar ve hayvan modellerinde değişen peptit ve reseptör konsantrasyonu.
Vasküler	Kan basıncı düşüklüğü (Neo bağlantılı mekanizmanın kullanımı) Anjiotensin-2 nin basınca karşıt rolü
Hipotalamik ve pitüiter adrenal aks	Apelin reseptörün, adrenaletomi akut ve kronik streste hipotalamik paraventriküler nükleuslardaki artışı ACTH da artan plazma seviyeleri
Pitüiter	Hipotalamik nöronlardan vazopressin salınımının inhibisyonu LH,FSH ve prolaktinin azalan plazma seviyeleri
Hipotalamus	Su tüketimini artırır. Apelin reseptörün hipertonic solüsyon tüketiminden sonra ve su kaybından sonra hipotalamik nükleuslardaki artışı. Isı merkezini uyarır. Ratların besin alımını değiştirir.
GIS	Gastrik hücre proliferasyonun ve kolesistokinin salınımının artışı
Adipoinsüliner aks	Adipokin salınımı insülinle uyarılır. Apelin konsantrasyonu obez kişilerde pozitif korelasyon gösterir. Hızlı insülin cevabını inhiye eder. (i.v. glukoz injeksiyonu ile)

2. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ile Patoloji Anabilim Dalı Kliniğinde Kasım 2008- Eylül 2009 tarihleri arasında, FÜTF Dekanlığı Etik Kurulu tarafından 11.05.2009 1790 kararı ile onaylandıktan sonra başlatıldı. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirilerek, aydınlatılmış onamları alındıktan sonra histopatolojik olarak overiyen ve peritoneal endometriozis tanısı konulan 30 olgu ile kliniğe başvuran laparoskopik ve ultrasonografik olarak tamamen normal pelvik bulgulara sahip 15 gönüllü katılımcı üzerinde yürütüldü.

2.1. Hasta Seçimi ve Takibi

Çalışmaya, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran histopatolojik olarak overiyen ve peritoneal endometriozis tanısı konulan 30 olgu ile kliniğe başvuran laparoskopik ve ultrasonografik olarak tamamen normal pelvik bulgulara sahip 15 gönüllü katılımcı dahil edildi.

Olguların seçiminde, yaş ve BMI (Body Mass Index) sınırlaması yapılarak 18-40 yaşları arasında BMI'yi 18.5-24.9 kg/m² olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm olguların, başlangıçta ayrıntılı medikal, cerrahi, obstetrik ve jinekolojik öyküleri alınıp, fizik muayenesinde; boy, kilo, kan basıncı ölçümleri yapılarak, BMI standart formül olan vücut ağırlığı (kg) / boyun karesi (m²) olarak, hesaplanmıştır. Olguların tümü galaktore yönünden değerlendirilip, tiroid bezi ve pelvik muayeneleri yapılarak kayıtları tutuldu. Çalışmaya dahil edilen endometriozisli olgulardan, yapılan incelemelerde endometriozis dışında overiyen veya adneksiyal kitlesi olan olgular, myom veya polip ile uyumlu laparoskopik ve ultrasonografik bulguları olan ya da malignite şüphesi, Turner sendromu, tıkaçıcı uyku apnesi, epilepsi, kronik böbrek yetmezliği, hipertansiyon, fonksiyonel dispepsi, Diabet ya da Gestasyonel Diyabet öyküsü, gastrik yada intestinal cerrahi öyküsü, hepatik veya hematolojik hastalığı olanlar, son üç ay içinde herhangi bir nedenden dolayı medikal tedavi almış olanlar, Cushing Sendromu, 21 hidroksilaz eksikliği, konjenital adrenal hiperplazisi, tiroid disfonksiyonu, hiperprolaktinemi gibi herhangi bir endokrin bozukluğu olan olgular çalışma dışında tutuldu. Kontrol grubu ise endometriozis dahil diğer pelvik ve endokrinolojik patolojisi olmayan tamamen sağlıklı olgulardan seçildi.

Çalışmaya dahil edilen olgular üç gruba ayrıldı:

Grup I:Laparoskopik ve ultrasonografik olarak pelvik patolojisi olmayan olgular (n:15)

Grup II: Overiyen endometriozisi olan olgular (n:15)

Grup III: Peritoneal endometriozisi olan olgular (n:15)

Grup II ve Grup III'de Endometriozis tanısı için histopatolojik incelemede endometrial gland, stroma ve hemosiderinli makrofajlardan ikisinin varlığı tanı kriterleri için esas alındı.

2.2. Kan ve Doku Örneklerinin Toplanması

Çalışma için grup II ve grup III den operasyon öncesi grup I den ise postoperatif olmak üzere her üç gruptan 5 ml kan örnekleri bir gecelik açlık sonrası alınıp, alınan örnekler 4000 rpm 10 dk oda ısısında santrifüj edildikten sonra tenascin ve apelin miktarlarının doğru ölçülebilmesi amacıyla her bir ml örnek için bir proteaz inhibitörü olan 20-30 µl aprotinin/ml (400 kallikrein inactivator units, KIU) ve 1/10 hacim kadar 1 N HCl eklendi. Bu örnekler çalışılana kadar – 20 °C'de saklandı. Ektopik ve ötopik endometrium doku örnekleri ise cerrahi olarak çıkarılıp Grup II ve Grup III için histopatolojik olarak endometriozis doğrulandıktan sonra eşzamanlı yapılan endometrial doku biopsisi ve Grup I için histopatolojik olarak normal ötopik endometrium örneklerinden her olgu için bir kısım örnek immunohistokimyasal boyama için formolde tespit edilerek saklandı, yaklaşık 15 mg doku ise peptidlerin proteazlar tarafından parçalanmasını önlemek için 100 C⁰ de 5 dakika kaynatma işlemine tabii tutulduktan sonra doku; demir moldta ezilerek PBS (%5, w/v) içerisinde homojenize edildi. Homojenasyon 4000 rpm 10 dk oda ısısında santrifüj edilerek üstte kalan berrak (supernatant) kısım tenascin ve apelin miktarlarının doğru ölçülebilmesi amacıyla her bir ml örnek için bir proteaz inhibitörü olan 20-30 µl aprotinin/ml (400 kallikrein inactivator units, KIU) ve 1/10 hacim kadar 1 N HCl eklendi. Örnekler çalışılana kadar – 20 °C'de saklandı.

2.3. İmmunohistokimyasal Yöntem:

Çalışmaya dahil edilen tüm ektopik ve ötopik endometriyal dokulara Fırat Üniversitesi Patoloji Anabilimdalı laboratuvarında Olguların tenascin ve apelin ekspresyonunu immunohistokimyasal yöntem ile belirlemek için formalin ile fikse parafine gömülü dokulardan Poly-L- Lysine ile kaplı lamlara minör modifikasyonlar (Lab Vision Corporation, USA) ile avidin-biyotin-peroksidaz kompleks (ABC)

tekniki kullanılarak 5 µm kalınlıkta kesitler alındı. Tüm kesitler deparafinize edilmek üzere 15 dakika etüvde 56°C'de bekletildi. 20 dakika içinde 5 ksilden geçirilmek suretiyle devam eden deparafinizasyondan sonra yine 20 dakika içinde İnen alkol serilerinden (%96,%90, %80, %70) geçirilip rehidrate edildi. Distile suda 5 dakika yıkandı. Endojen peroksidaz aktivite % 3' lük Hidrojen Peroksit(H₂O₂) ile 10 dakika bloke edildi. ABC üretim protokolüne uygun olarak hazırlandı. Doku kesitleri mikro dalga fırında Citrate Buffer (ph:6) içerisinde 800 W 5+5 dakika ve 640 W 5 dakika uygulama yapıldı. Mikrodalgadan sonra 20 dakika oda ısısında bekletildi. Sonra 0,01 M Fosfat Buffered Saline (PBS) (Ph:7,4) ile yıkandı. Kesitlerin etrafı kurularak cam kalemi ile çizildi. Nonspesifik antikor bağlanmasını önlemek için 10 dakika bloke edici ajan Ultra V Blok inkübe edildi. Ardından kesitlere rabbit polyclonal to apelin (ab59469) (Abcam Inc.) primer antikor 38 °C'de 30 dakika inkübasyona bırakıldı. Ardından PBS 'de yıkanarak biotinylated Goat Antiserum (Lab Vision Corporation) ile 38°C'de 10 dakika inkübe edildi. Tekrar PBS'de yıkandıktan sonra Streptavidin- Biotin-Peroksidaz kompleks her kesite 10 dakika süre ile inkübe edildi. Kesitler iki defa 5 dakika süre ile PBS 'de yıkandı. Kromogen olarak Aminoetil Karbazol (AEC) damlatılarak 10 dakika süre renk alıncaya kadar inkübasyona bırakıldı. Tüm kesitler çeşme suyunda yıkanarak zıt boyama sağlamak için Mayer Hematoksilende 1-2 dakika bekletildi. 5 dakika çeşme suyunda yıkandıktan sonra dokulara zarar verilmeden kenarları silindi. Kesitler Ultramount ile kapatıldı. Işık mikroskopu altında değerlendirildi. Tenascin ekspresyonunu saptamak için aynı aşamalardan oluşan immunohistokimyasal yöntemde Anti tenascin antikor [(SİGMA Prestige Antibodies), (Lot No: a08982), (0,16 mg/ml dilue)] primer antikor olarak uygulandı. Kesitlerdeki tenascin ve apelin immunhistokimyasal boyanması semikantitatif bir yöntem ile değerlendirildi. Tüm ektopik ve ötopik endometrial dokuların değerlendirilmesinde stromal, glandüler ve luminal hücreler göz önüne alındı. tenascin ve apelin stromal, glandüler ve luminal hücrelerdeki sitoplazmik immun boyanma şiddeti açısından;

0: boyanma yok

+: az boyanma

++: orta yoğunlukta boyanma

+++ : kuvvetli yoğunlukta boyanma olarak değerlendirilmiştir

2.4. Enzim immunoassay (EIA) ve ELISA

Kan, ektojik ve ötopik endometrium dokularından elde edilen örneklerden tenascin düzeyleri; IBL marka (İmmuno-Biological Laboratories Co., Ltd 5-1 Aramachi, Takasaki-Shi, Gunma, 370-0831, JAPAN) Human Tenascin-C large (FNIII-C) kiti kullanılarak üretici firmanın katalogunda belirttiği şekilde çalışıldı.

Kan, ektojik ve ötopik endometrium dokularından elde edilen örneklerden Phoneix Pharmaceuticals, İnc marka Human Apelin (Active) ELISA kiti kullanılarak üretici firmanın katalogunda belirttiği şekilde çalışıldı. Her üç gruptaki tüm olgulardan alınan venöz kan, ektojik ve ötopik endometriyum dokularından elde edilen örneklerde belirlenen tenascin ve apelin düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması yapılarak immunohistokimyasal boyama ile korelasyonu araştırıldı.

2.5. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler için SPSS 12.0 paket programı kullanıldı. Veriler ortalama±standart deviasyon, şeklinde ifade edildi. Grupların karşılaştırılmasında One-Way ANOVA post hock test olarak tukey's testleri kullanıldı $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Grup I; Laparoskopik ve ultrasonografik olarak pelvik patolojisi olmayan 15 olgu, grup II; overiyen endometriozisi olan 15 olgu, grup III; peritoneal endometriozisi olan 15 olgudan oluşuyordu. Demografik özellikleri açısından gruplar karşılaştırıldığında, grup I, grup II ve grup III arasında yaş ortalamaları (29.00±5.34, 31.20±5.53 ve 30.88±5.71), VKİ (22.02±2.24, 22.87±1.39 ve 21.67±1.35) ve bel/kalça çevresi oranı (0.71±0.07, 0.75±0.06 ve 0.74±0.06) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı (p>0.05) saptandı. (Tablo 4)

Tablo 4. Kontrol ve çalışma gruplarının demografik özellikleri.

	GrupI(n:15)	GrupII(n:15)	GrupIII(n:15)	P değeri
Yaş (yıl)	29.00±5.34	31.20±5.53	30.88±5.71	0.225
VKİ (kg/m²)	22.02±2.24	22.87±1.39	21.67±1.35	0.178
Bel/Kalça oranı	0.71±0.07	0.75±0.06	0.74±0.06	0.176

(Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık P<0.05)

(n: olgu sayısı)

3.1. Enzim immunoassay (EIA)

Overiyen endometriyoma, peritoneal endometriozis ve kontrol grubu hastaların proliferatif ve sekretuar faz serum apelin düzeyleri karşılaştırıldığında grup içi ve gruplar arası anlamlı farklılık bulunmadı. (Tablo 5) (p=0>0.05).

Overiyen endometriyoma, peritoneal endometriozis ve kontrol grubu hastaların serum proliferatif ve sekretuar faz tenascin düzeyleri karşılaştırıldığında grup içi ve gruplar arası anlamlı farklılık bulunmadı. (p=0>0.05).(Tablo 6)

Overiyen endometriyoma, peritoneal endometriozis ve kontrol grubu hastaların proliferatif ve sekretuar faz ötopik endometrium doku apelin düzeyleri grup içi karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı. (Tablo7) (p=0>0.05). Ancak proliferatif faz ve sekretuar faz grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında sekresyon fazında proliferatif faza göre anlamlı farklılık bulundu. (Tablo7) (p=0.000).

Tablo 5. Kontrol ve çalışma gruplarının serum proliferatif ve sekretuar faz apelin düzeyleri.(pg/ml)

Serum proliferatif faz				
Örnekler	GrupI(n:6)	GrupII(n:7)	GrupIII(n:9)	P değeri
Apelin	711.83±121.94	715.14±115.26	746.66±132.67	0.972

Serum sekretuar faz				
Örnekler	GrupI(n:9)	GrupII(n:8)	GrupIII(n:6)	P değeri
Apelin	703.11±124.17	735.37±113.07	736.16±115.62	0.975

(Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık *P<0.05) (n: olgu sayısı)

Tablo 6. Kontrol ve çalışma gruplarının serum proliferatif ve sekretuar faz tenascin düzeyleri.(ng/ml)

Serum proliferatif faz				
Örnekler	GrupI(n:6)	GrupII(n:7)	GrupIII(n:9)	P değeri
Tenascin	41.38±7.07	37.25±8.89	38.16±8.10	0.732

Serum sekretuar faz				
Örnekler	GrupI(n:9)	GrupII(n:8)	GrupIII(n:6)	P değeri
Tenascin	38.88±8.61	36.10±9.05	36.08±7.51	0.949

(n:olgu sayısı)

Overiyen endometriyoma, peritoneal endometriozis ve kontrol grubu hastaların proliferatif ve sekretuar faz ötopik endometrium doku tenascin düzeyleri grup içi karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı. ($p=0>0.05$). (Tablo 8). Ancak proliferatif faz ve sekretuar faz grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında sekresyon fazında proliferatif faza göre anlamlı farklılık bulundu. (Tablo 8) ($p=0.000$).

Tablo 7. Kontrol ve çalışma gruplarının ötopik endometrium proliferatif ve sekretuar faz doku apelin düzeyleri.(pg/ml)

Ötopik endometrium proliferatif faz				
Örnekler	GrupI(n:6)	GrupII(n:7)	GrupIII(n:9)	P değeri
Apelin	1317.33±299.18	1192.42±185.58	997.00±388.93	0.079

Ötopik endometrium sekretuar faz				
Örnekler	GrupI(n:9)	GrupII(n:8)	GrupIII(n:6)	P değeri
Apelin	2499.33±207.49	2466.00±174.98	2370.66±207.09	0.512

(n: olgu sayısı)

Tablo 8. Kontrol ve çalışma gruplarının ötopik endometrium proliferatif ve sekretuar faz doku tenascin düzeyleri.(pg/ml)

Ötopik endometrium proliferatif faz				
Örnekler	GrupI(n:6)	GrupII(n:7)	GrupIII(n:9)	P değeri
Tenascin	30.00±8.94	31.42±10.69	34.44±16.66	0.939

Ötopik endometrium sekretuar faz				
Örnekler	GrupI(n:9)	GrupII(n:8)	GrupIII(n:6)	P değeri
Tenascin	311.11±126.92	287.50±112.59	350.00±104.88	0.711

(n: olgu sayısı)

Overiyan endometriyomalı ve peritoneal endometriozisli grupların proliferatif ve sekretuar faz ektopik endometrium doku apelin düzeyleri grup içi karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı. ($p=0>0.05$). (Tablo 9). Ancak proliferatif faz ve sekretuar faz grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında sekresyon fazında proliferatif faza göre anlamlı farklılık bulundu. (Tablo 9) ($p=0.000$).

Tablo 9. Çalışma gruplarının ektopik endometrium proliferatif ve sekretuar faz doku apelin düzeyleri.(pg/ml)

Ektopik endometrium proliferatif faz			
Örnekler	GrupII(n:7)	GrupIII(n:9)	P değeri
Apelin	1196.28±170.62	1182.00±97.82	0.999

Ektopik endometrium sekretuar faz			
Örnekler	GrupII(n:8)	GrupIII(n:6)	P değeri
Apelin	2718.87±418.67	2559.66±265.53	0.660

(n: olgu sayısı)

Overiyan endometriyomalı ve peritoneal endometriozisli grupların proliferatif ve sekretuar faz ektopik endometrium doku tenascin düzeyleri grup içi karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı. ($p=0>0.05$). (Tablo 10). Ancak proliferatif faz ve sekretuar faz grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında sekresyon fazında proliferatif faza göre anlamlı farklılık bulundu. (Tablo 10) ($p=0.000$).

Tablo 10. Çalışma gruplarının ektopik endometrium proliferatif ve sekretuar faz doku tenascin düzeyleri. (ng/ml)

Ektopik endometrium proliferatif faz			
Örnekler	GrupII(n:7)	GrupIII(n:9)	P değeri
Tenascin	34.28±9.75	30.00±12.24	0.828

Ektopik endometrium sekretuar faz			
Örnekler	GrupII(n:8)	GrupIII(n:6)	P değeri
Tenascin	287.50±83.45	283.33±116.90	0.660

(n: olgu sayısı)

Kontrol ve çalışma gruplarının proliferatif faz ötopik ve ektopik endometrium doku apelin düzeyleri grup içi ve gruplar arası karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı. (p=0>0.05).(Tablo 11)

Tablo 11. Kontrol ve çalışma gruplarının proliferatif faz ötopik ve ektopik endometrium doku apelin düzeyleri (pg/ml).

Proliferatif faz	n	Apelin
Grup(I) ötopik	6	1317.33±299.18
Grup(II) ötopik	7	1192.42±183.58
Grup(II) ektopik	7	1196.28±170.62
Grup(III) ötopik	9	1114.77±109.11
Grup(III) ektopik	9	1182.00±97.82
P değeri		0.189

(n: olgu sayısı)

Kontrol ve çalışma gruplarının sekretuar faz ötopik ve ektopik endometrium doku Apelin düzeyleri grup içi ve gruplar arası karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı. (p=0>0.05).(Tablo 12).

Kontrol ve çalışma gruplarının proliferatif ve sekretuar faz ötopik ve ektopik endometrium doku tenascin düzeyleri grup içi ve gruplar arası karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı. (p=0>0.05).(Tablo 13).

Tablo 12. Kontrol ve çalışma gruplarının sekretuvar faz ötopik ve ektopik endometrium doku apelin düzeyleri (pg/ml).

Sekretuvar faz	n	Apelin
Grup(I) ötopik	9	2499.33±207.49
Grup(II) ötopik	8	2466.00±174.98
Grup(II) ektopik	8	2718.87±418.67
Grup(III) ötopik	6	2370.66±207.09
Grup(III) ektopik	6	2559.66±265.53
P değeri		0.132

(n: olgu sayısı)

Tablo 13. Kontrol ve çalışma gruplarının proliferatif ve sekretuvar faz ötopik ve ektopik endometrium doku tenascin düzeyleri (pg/ml).

Proliferatif faz	n	Tenascin
Grup(I) ötopik	6	30.00±8.94
Grup(II) ötopik	7	31.42±10.69
Grup(II) ektopik	7	34.28±9.75
Grup(III) ötopik	9	34.44±16.66
Grup(III) ektopik	9	30.00±12.24
P değeri		0.957

Sekretuvar faz	n	Tenascin
Grup(I) ötopik	9	311.11±126.92
Grup(II) ötopik	8	287.50±112.59
Grup(II) ektopik	8	287.50±83.45
Grup(III) ötopik	6	350.00±104.88
Grup(III) ektopik	6	283.33±116.90
P değeri		0.781

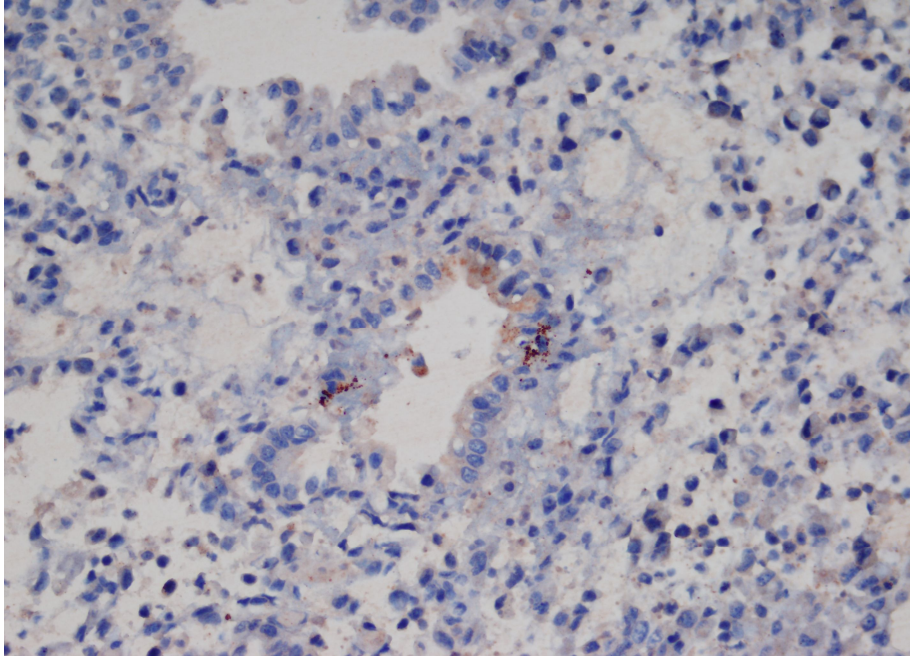
(n:olgu sayısı)

Grup içi ve gruplar arası yapılan apelin ve tenascin ekspresyonu düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı. Ötopik ve ektopik endometrium

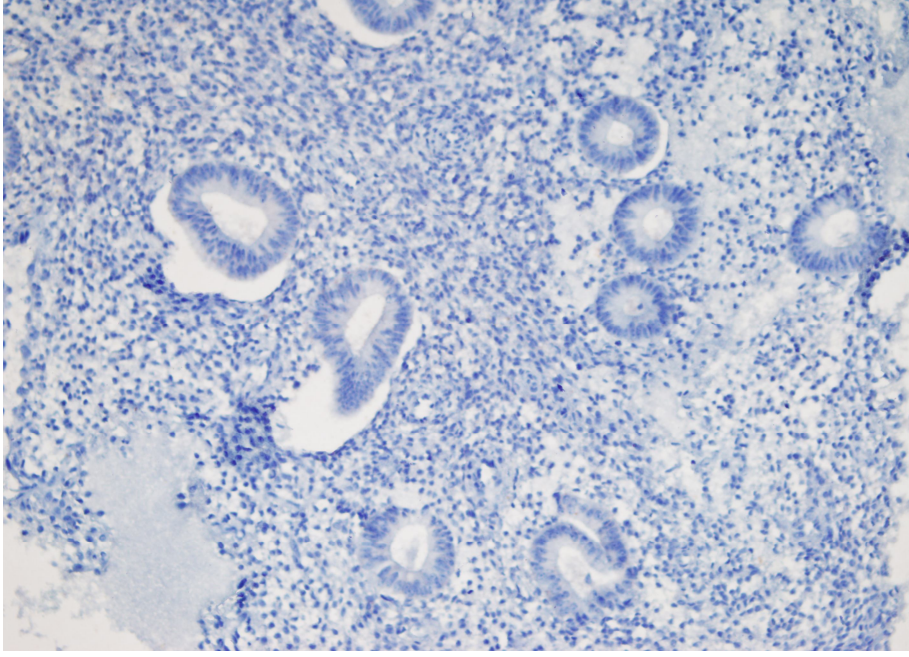
dokusunda sekretuvar fazda proliferatif faza göre anlamlı olarak daha yüksek apelin ve tenascin eksprese edildiği tespit edildi. Grupların serum düzeylerinde sekretuvar ve proliferatif faz arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Apelinin esas üretim yeri adipoz doku olduğundan endometriozisde ekspresyon olmasına rağmen serum düzeylerinde farklılığa neden olmamaktadır.

3.2. İmmunohistokimya

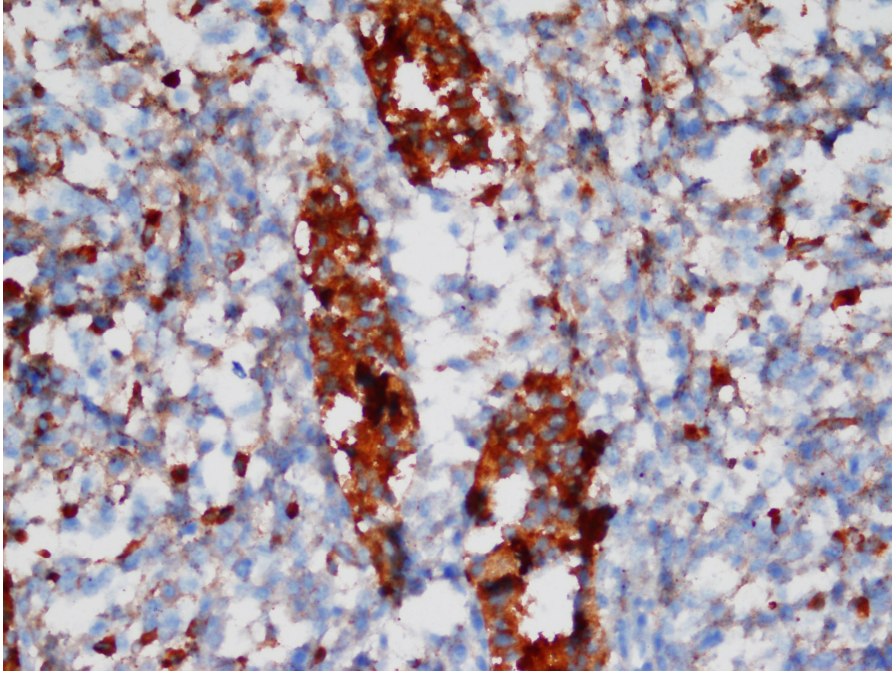
Yapılan analizler sonucunda grup I, grup II ve grup III olgulardaki ötopik endometriumda hem tenascin hem de apelin ekspresyonunun sekretuvar fazda proliferatif faza göre özellikle glandüler hücrelerde daha belirgin olarak eksprese edildiği gözlemlendi. Stromal hücrelerde soluk boyanma olmasına rağmen ekspresyonda siklik varyasyon gözlenmedi (Şekil 1-a, 1-b, 2-a, 2-b, 3-a, 3-b, 4-a, 4-b, 5-a, 5-b, 6-a, 6-b). Grup II (endometrioma) ve grup III (peritoneal endometriozis) ektopik endometriumunda glandüler hücrelerde hem tenascin hem apelin ekspresyonu sekretuvar fazda proliferatif faza göre belirgin olarak gözlemlendi. Stromal hücrelerde soluk boyanma olmasına rağmen ekspresyonda siklik varyasyon gözlenmedi. (Şekil 7-a, 7-b, 8-a, 8-b)



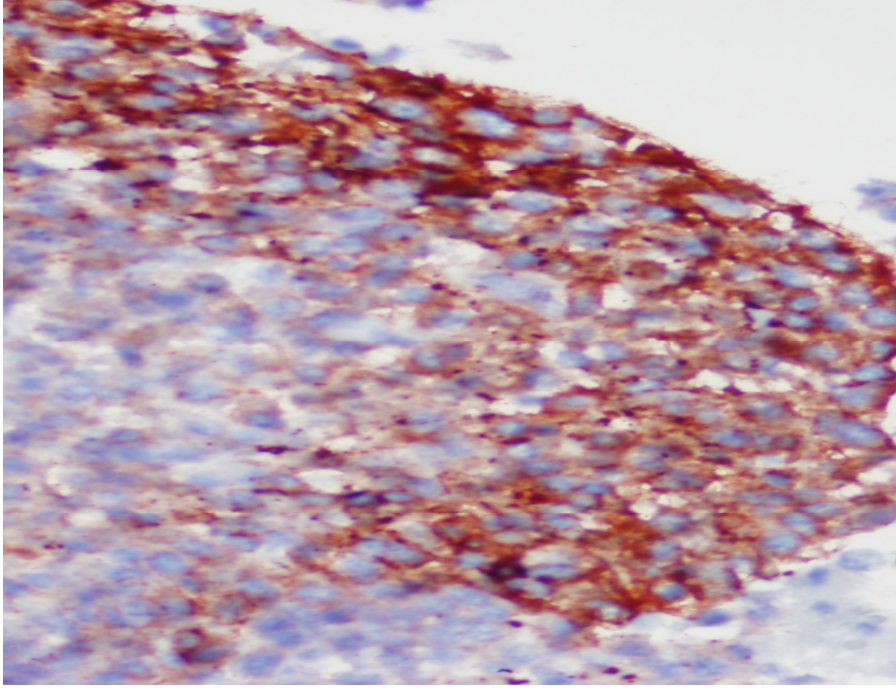
Şekil 1-a. Grup I ötopik sekretuvar faz endometriumda özellikle glandüler hücrelerde pozitif apelin ekspresyonu izlenmektedir. (x400).



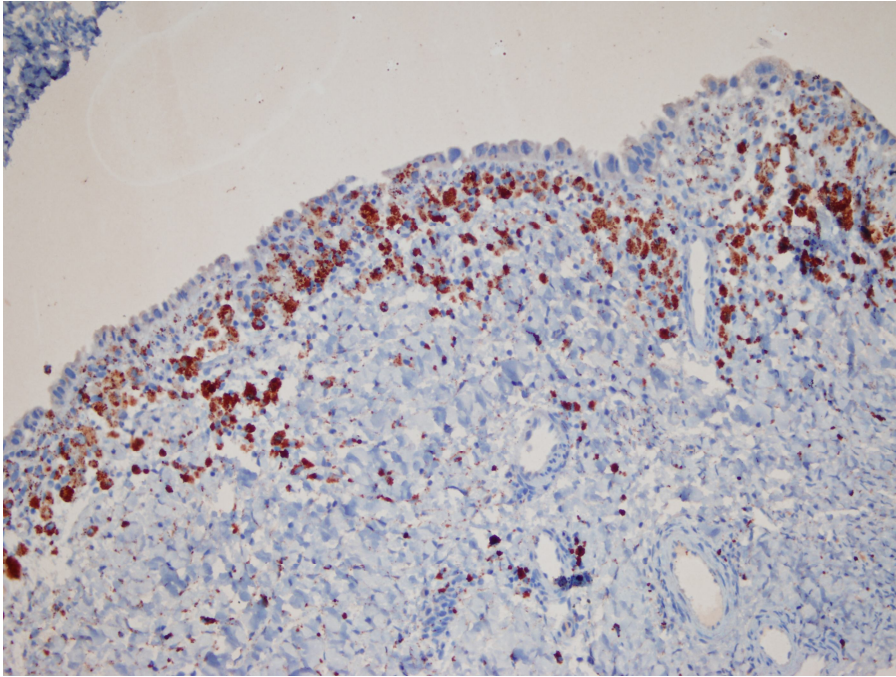
Şekil 1-b. Grup I ötopik proliferatif faz endometriumda glandüler ve stomal hücrelerde zayıf pozitif apelin ekspresyonu izlenmektedir (x200).



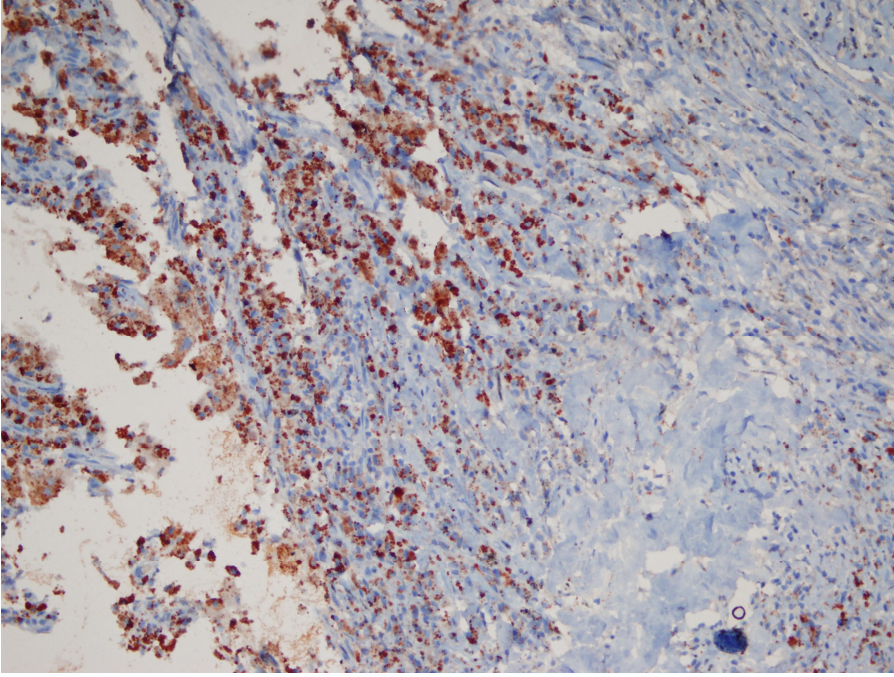
Şekil 2-a. Grup I ötopik sekretuar faz endometriumda özellikle glandüler hücrelerde güçlü pozitif tenascin ekspresyonu izlenmektedir. (x400).



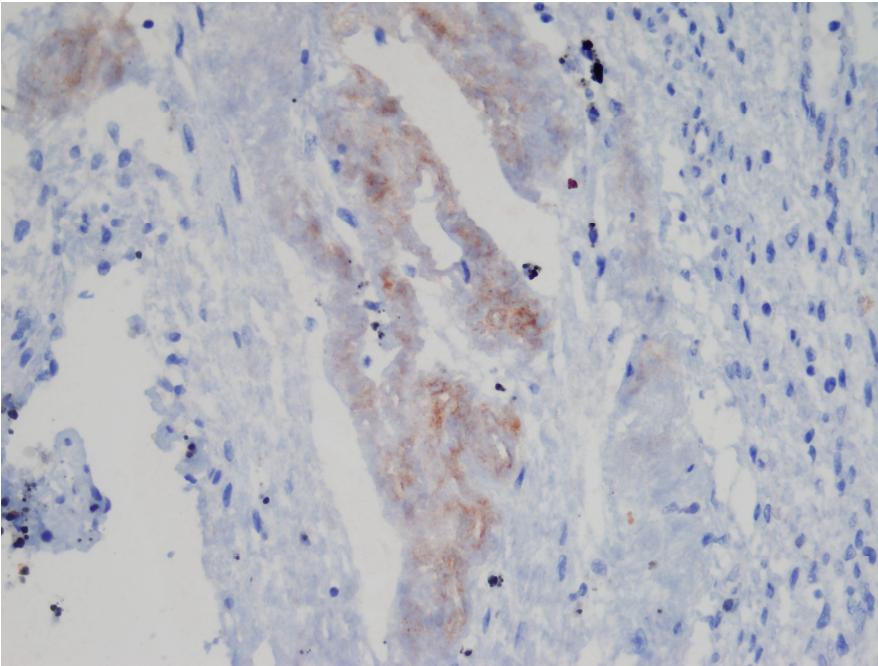
Şekil 2-b. Grup I ötopik proliferatif faz endometriumda glandüler ve stromal hücrelerde güçlü pozitif tenascin ekspresyonu izlenmektedir. (x400).



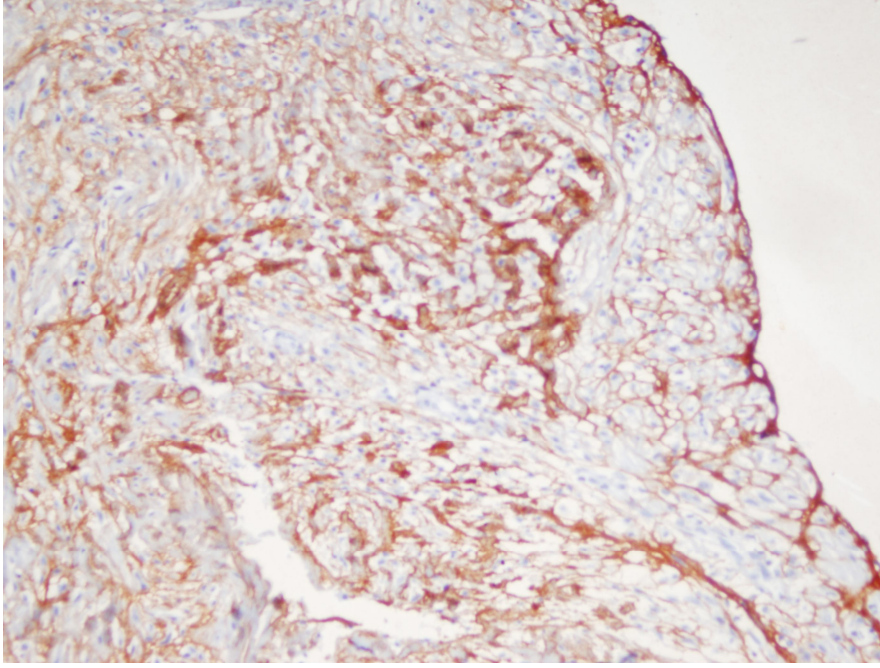
Şekil 3-a. Grup II ötopik sekretuar faz endometriumda güçlü pozitif apelin ekspresyonu izlenmektedir. (x200).



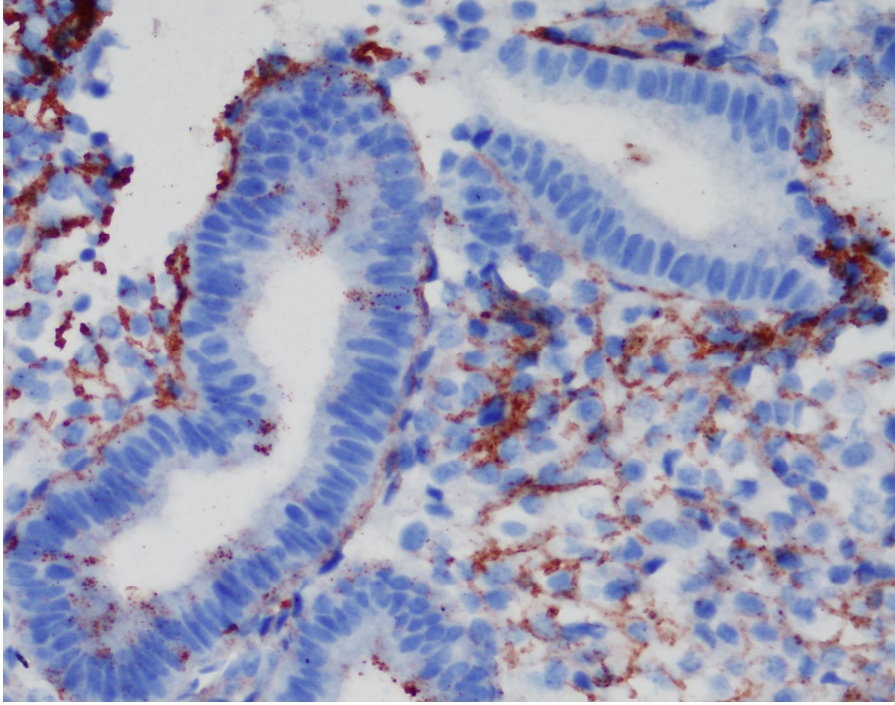
Şekil 3-b. Grup II ötopik proliferatif faz endometriumda hücrelerde güçlü pozitif apelin ekspresyonu izlenmektedir. (x200).



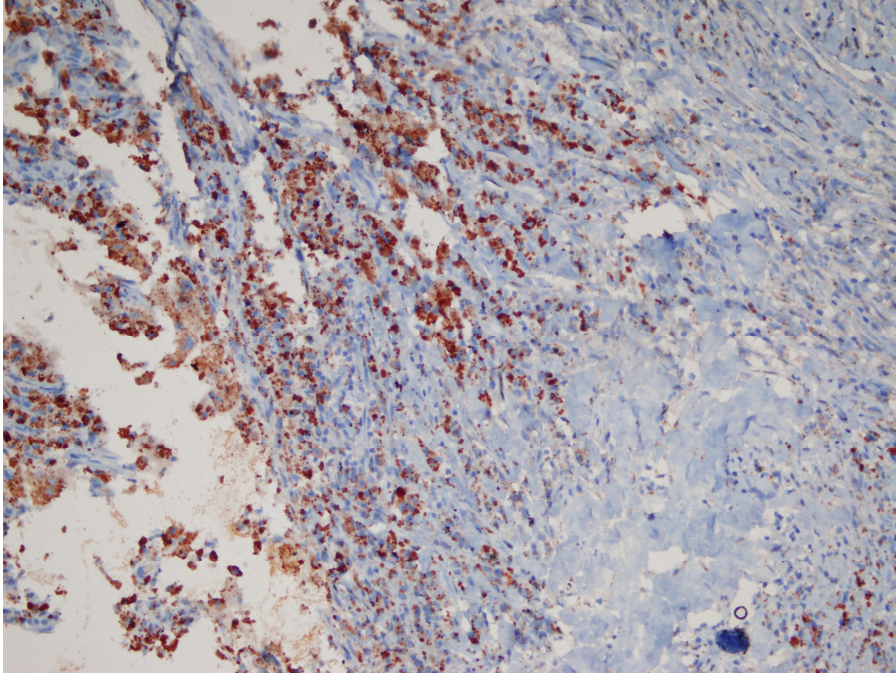
Şekil 4-a. Grup II ötopik sekretuar faz endometriumda özellikle glandüler ve polimorf hücrelerde güçlü pozitif tenascin ekspresyonu izlenmektedir. (x400).



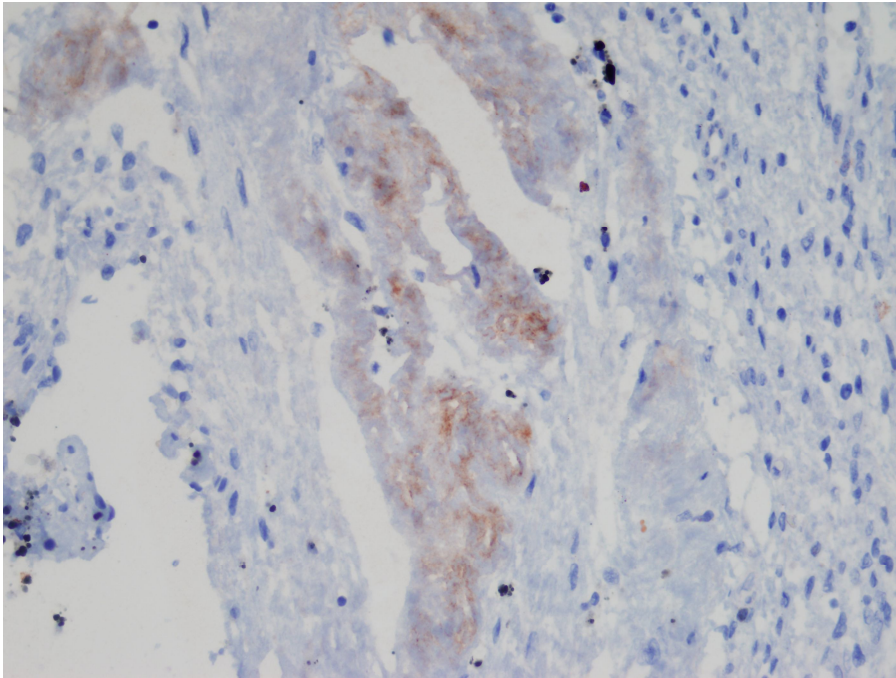
Şekil 4-b. Grup II ötopik proliferatif faz endometriumda glandüler ve stromal hücrelerde güçlü pozitif tenascin ekspresyonu izlenmektedir. (x200).



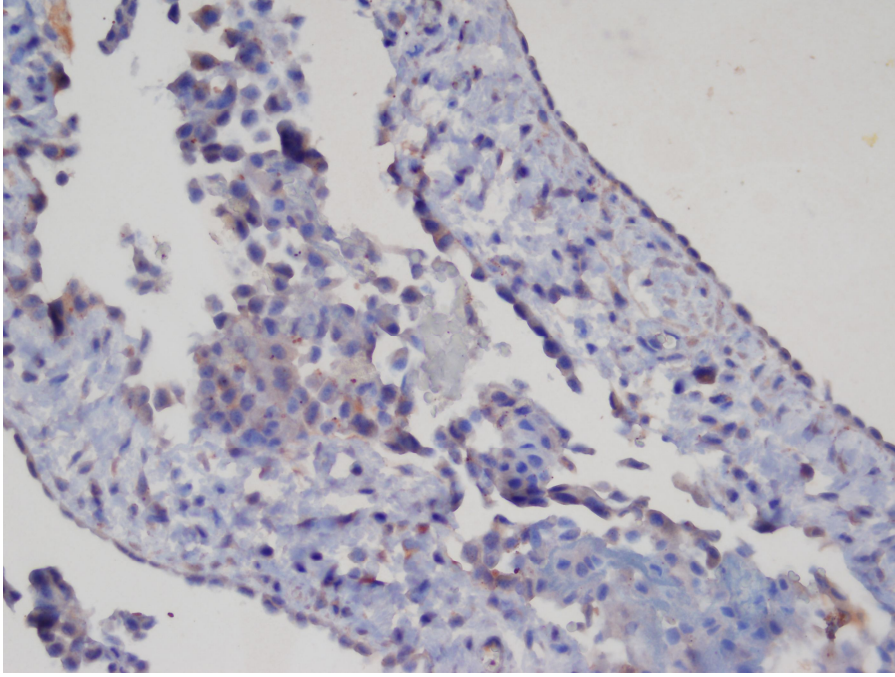
Şekil 5-a: Grup III ötopik sekretuar faz endometriumda özellikle glandüler hücrelerde güçlü pozitif tenascin ekspresyonu izlenmektedir (x400).



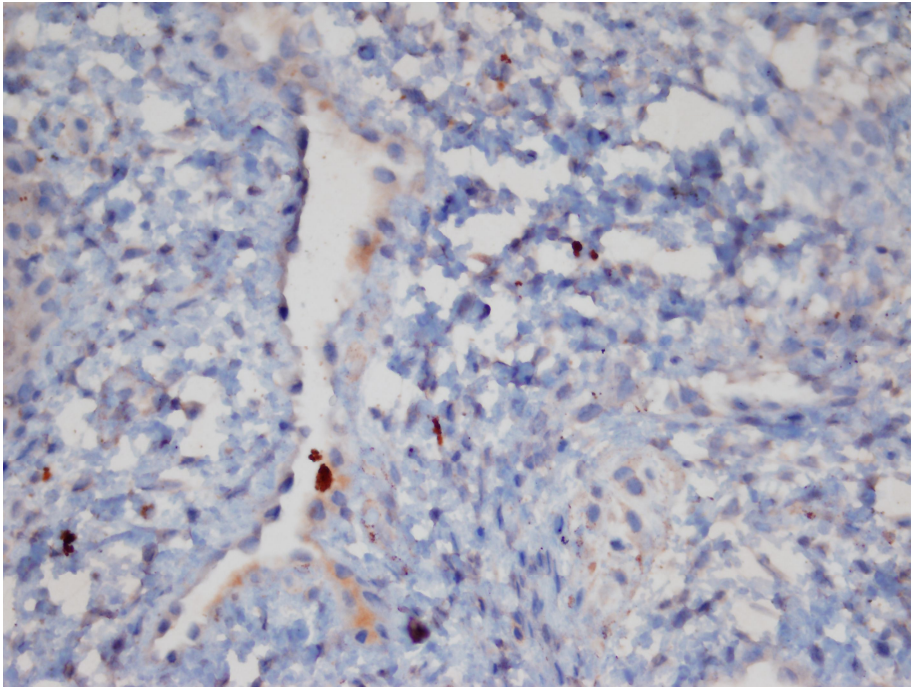
Şekil 5-b: Grup III ötopik proliferatif faz endometriumda glandüler ve stromal hücrelerde güçlü pozitif p16 ekspresyonu izlenmektedir. (x200).



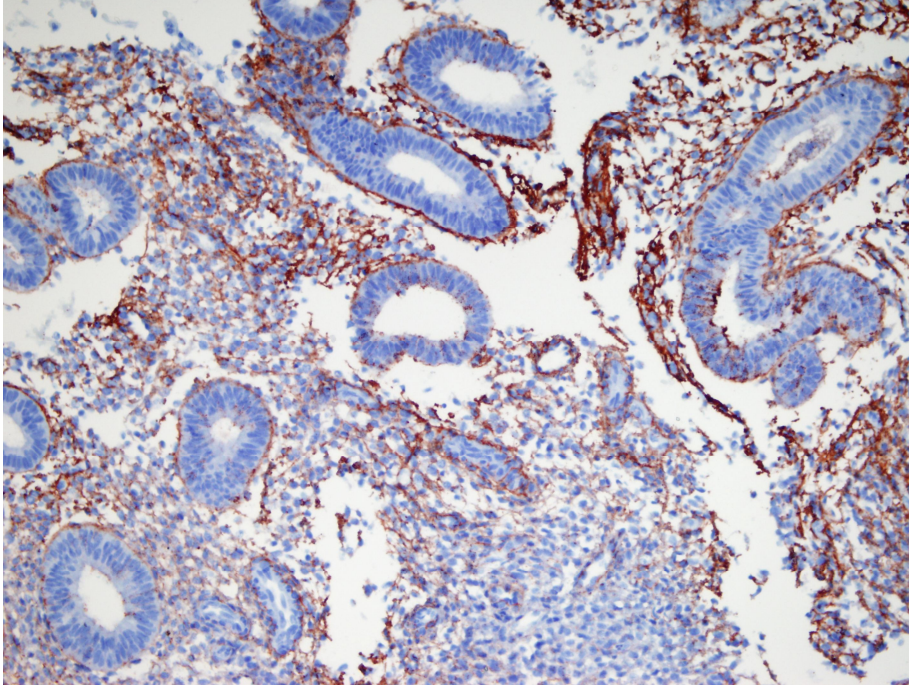
Şekil 6-a. Grup III ötopik sekretuar faz endometriumda özellikle glandüler hücrelerde güçlü pozitif p16 ekspresyonu izlenmektedir (x400).



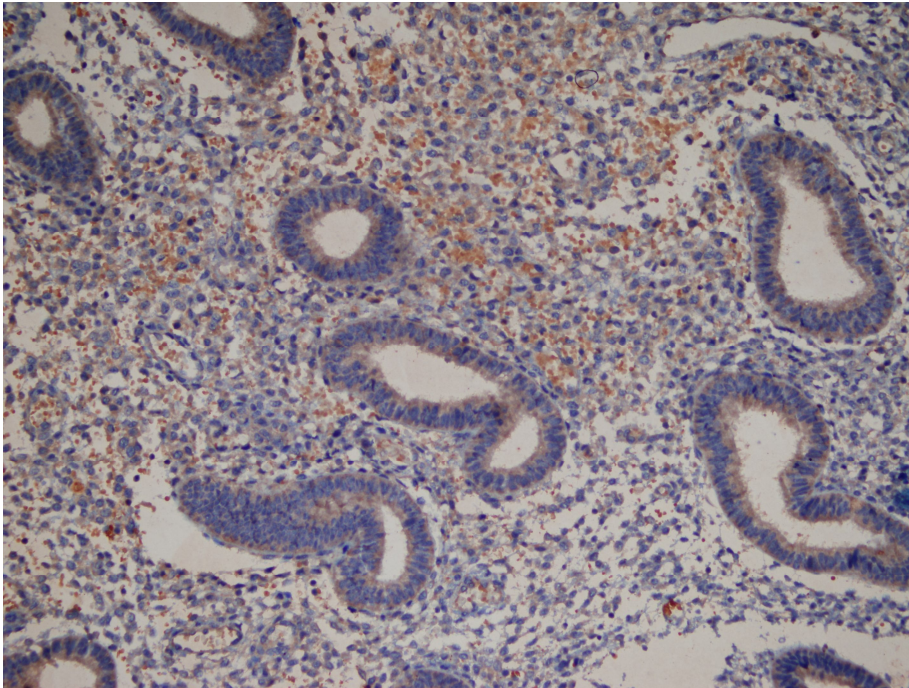
Şekil 6-b. Grup III ötopik proliferatif faz endometriumda glandüler ve stromal hücrelerde zayıf pozitif apelin ekspresyonu izlenmektedir (x400).



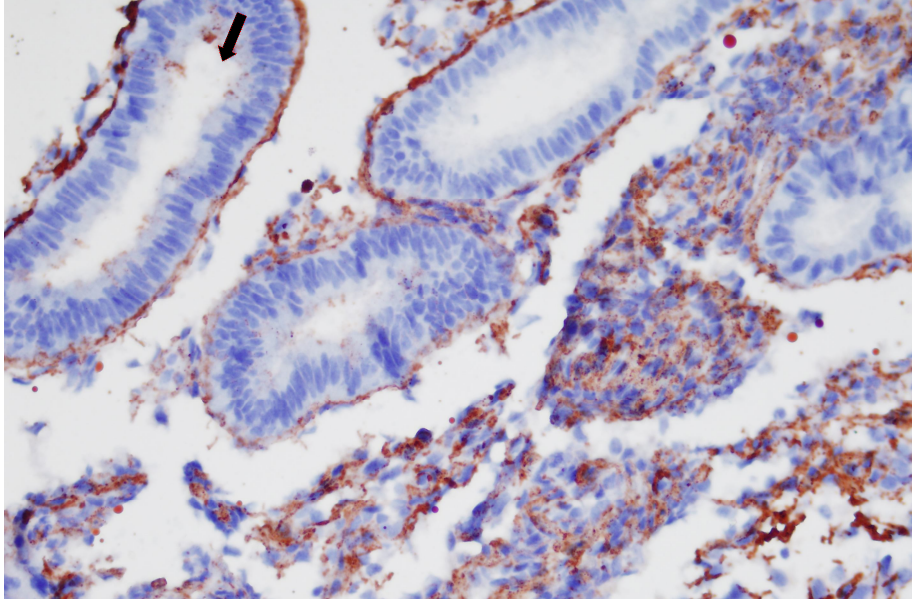
Şekil 7-a. Grup III ektopik (peritoneal endometriozis) endometriumda özellikle glandüler hücrelerde güçlü pozitif apelin ekspresyonu izlenmektedir peritoneal hücrelerde daha hafif pozitiflik izlenmektedir. (x400).



Şekil 7-b. Grup III ektopik (peritoneal endometriozis) endometriumda glandüler güçlü pozitif tenascin ekspresyonu izlenmektedir, peritoneal hücrelerde soluk şekilde ekspresyon izlenmektedir (x200).



Şekil 8-a. Grup II ektopik (overiyan endometrioma) endometriumda luminal ve stromal hücrelerde güçlü pozitif apelin ekspresyonu izlenmektedir. (x200).



Şekil 8-b. Grup II ektopik (overiyen endometrioma) endometriumda luminal hücrelerde zayıf ve stromal hücrelerde güçlü pozitif tenascin ekspresyonu izlenmektedir. (x400).

Tablo 14. İmmunohistokimyasal olarak grupların ortalama apelin ekspresyonu

Örnekler	n	Yaş	Grup I	Grup II	Grup III
Endometrium	15	20-37	++	++	++
Overiyen endometriyoma	15	23-38		++	
Peritoneal endometriozis	15	23-40			++

(n: olgu sayısı)

Tüm gruplarda menstrüel sıklüden bağımsız (proliferatif ve sekretuar faz ayrımı yapılmaksızın) olarak immunohistokimyasal apelin ekspresyonu ++ orta şiddette saptandı. Grup içi ve gruplar arası karşılaştırıldığında farklılık bulunmadı.(tablo-14)

Tablo 15. İmmunohistokimyasal olarak grupların ortalama tenascin ekspresyonu

Örnekler	n	Yaş	Grup I	Grup II	Grup III
Endometrium	15	20-37	++	++	++
Overiyen endometriyoma	15	23-38		++	
Peritoneal endometriozis	15	23-40			++

(n: olgu sayısı)

Tüm gruplarda menstrüel sıklıdsen bağımsız (proliferatif ve sekretuvar faz ayrımı yapılmaksızın) olarak imminohistokimyasal tenascin ekspresyonu ++ orta şiddette saptandı. Grup içi ve gruplar arası istatistiksel farklılık bulunmadı (Tablo 15). Noyes kriterlerine göre endometrial tarihleme yapılarak grupların ötopik endometriumu proliferatif ve sekretuvar faz olarak ayrıldığında proliferatif fazdan sekretuvar faza doğru glandüler hücrelerde apelin ve tenascin immunreaktivitesinin arttığı stromal hücrelerde ise ekspresyonun daha az yoğunlukta, siklikal varyasyonla beraber olmadığı gözlenmiştir (Tablo 16).

Tablo 16. İmmunohistokimyasal olarak grupların ötopik endometrium proliferatif ve sekretuvar faz apelin ve tenascin glandüler hücrelerde ekspresyon şiddeti.

Boy.Şid.	GRUP I (n=15)		GRUP II (n=15)		GRUP III (n=15)	
	Ötop. E.		Ötop.E.		Ötop.E.	
	Prolif.E	Sekr.E	Prolif.E	Sekr.E	Prolif.E	Sekr.E
+	5(+)		6(+)		6(+)	
++	1(++)	3(++)	1(++)	2(++)	3(++)	1(++)
+++	6(+++)		6(+++)		5(+++)	

(n: olgu sayısı)

Noyes kriterlerine göre endometrial tarihleme yapılarak grupların ektopik endometrium doku biopsi örnekleri alındığında immünreaktivite şiddetinin ötopik endometrium proliferatif ve sekretuvar faza göre apelin ve tenascin ekspresyonunun değişiklik göstermediği gözlenmiştir. (Tablo 17)

Tablo 17. İmmunohistokimyasal olarak grupların ektopik endometrium proliferatif ve sekretuvar faz apelin ve tenascin glandüler hücrelerde ekspresyon şiddeti

Boy.Şid.	GRUP II (n=15)		GRUP III (n=15)	
	Ektop. E		Ektop. E	
	Prolif. E	Sekr. E	Prolif. E	Sekr. E
+	6(+)		6(+)	
++	1(++)	2(++)	3(++)	1(++)
+++	6(+++)		5(+++)	

(n: olgu sayısı)

4. TARTIŞMA

Çalışmamızda gruplar kendi içlerinden proliferatif ve sekretuar faz alt gruplarına ayrıldığında gruplar arasında serum apelin ve tenascin düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında gruplar arasında farklılık tespit edilmedi. Her üç grubun sekretuar fazı proliferatif faza göre apelin ve tenascin ELİSA ve immünohistokimyasal yöntem ile anlamlı düzeyde yüksek ekspresyon olduğu bulunmuştur.

Bu çalışmada literatürdeki çalışmalardan farklı olarak overiyen endometrioma ve peritoneal endometirozisli hastaların serum, ötopik ve ektopik endometrium doku örneklerinden apelin ve tenascin düzeyleri ayrı ayrı belirlenmiş olup kontrol grubu serum örnekleri ve ötopik endometrium doku örnekleri ile karşılaştırmıştır. Ayrıca eş zamanlı ektopik ve ötopik endometrium doku örneklerinden immünohistokimyasal olarak apelin ve tenascin ekspresyonu çalışılmıştır. Bu çalışmada ELİSA yöntemi ve İmmünohistokimyasal yöntem ile ilk olarak ektopik endometrium doku örneklerinden apelin ekspresyonu belirlenmiştir. Yine aynı yöntemler ile hem ötopik hem de ektopik endometriumda tenascin ekspresyonu belirlenerek grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması yapılmıştır. İmmünohistokimyasal yöntem ile apelin ve tenascin menstrüal siklus proliferatif fazında sekretuar faza göre ötopik endometrium dokusunda daha az şiddette eksprese edildiği gruplar kendi aralarında sekretuar ve proliferatif faz olarak alt gruplara ayrıldığında belirgin farklılık tespit edildiği gözlemlendi. Grup içi karşılaştırmada proliferatif faz grupları ve sekretuar faz grupları arasında istatistiksel farklılık saptanmadı. Çalışma bu yönleri ile literatürde ilk olma özelliğine sahiptir.

Endometriozis, fonksiyonel endometrial bezlerin ve stromanın uterusdaki normal anatomik lokalizasyonundan farklı bir lokalizasyonda olması olarak tanımlanır. Pelvik ağrı ve infertilite gibi iki önemli klinik probleme neden olan kronik bir jinekolojik hastalıktır. Sampson tarafından etyolojiye yönelik ilk tanımı 77 yıl geçmesine rağmen, insidansı böylesi yüksek bu hastalığın etyoloji ve fizyopatolojisi hala tam açıklanamamıştır. Apelin mRNA ve immünoreaktif apelin mide, beyin, kalp, kan damarları, akciğer, uterus ve over gibi çeşitli dokularda bulundu (98).

Endotel hücrelerinin proliferasyonunu ve migrasyonunu ve kan damarlarının gelişmesini indüklediğinden apelinin güçlü bir angiogenik faktör olduğu belirtilmiştir (99). İn vitro çalışmalara dayanarak tenascinın tümörün invazyonunda, mitotik aktivasyonunda ve extraselüler matrix proteinlerinin destrüksiyonunda rol oynadığı keşfedildi. Vasküler endotel hücrelerinin migrasyonunu içeren etkisine bağlı olarak tenascin tümöral angiogenesis ile ilişkilendirildi (82). Bu peptidlerin angiogenesisi arttırmaları, doku büyümesi ve rejenerasyonunu düzenlemeleri nedeni ile endometriozis fizyopatolojisinde rollerinin olabileceği fikrine yol açmıştır. Literatürde ötopik endometrium doku biopsi örneklerinde apelin, apelin protein mRNA ekspresyonunu araştıran çok az çalışma mevcuttur. Bu peptidin ektopik endometriumda eksprese edilip edilmediği ötopik endometrium ile farklılık olup olmadığı bilinmemektedir. Koumei Shirasuna ve ark.(100) yaptığı çalışmada luteal faz boyunca apelin mRNA sının ekspresyonunun erken luteal faz korpus luteumunda geç faza doğru arttığını ve korpus luteumun gerilemesiyle ekspresyonunun azaldığını bulmuşlar. Bizde çalışmamızda proliferatif fazdan sekretuar faza doğru apelin ekspresyonunun arttığını gözlemledik.

Literatürde, bu çalışmanın tasarımına birebir uyan, sonuçları karşılaştırılabilir benzer bir çalışma bulunmadı. Bundan dolayı tartışma, çalışmanın mihenk taşı olan ötopik ve ektopik endometriumda tenascin ekspresyonunu araştıran klinik çalışmalar ışığında yapıldı. Harrington ve arkadaşları yaptıkları çalışmada normal endometrial örneklemelere benzer olarak, endometriozisli olgularda TN-C 'nin ekspresyonunu proliferatif fazda sekretuar faza göre daha yüksek bulmuşlar (84). Bu çalışmanın aksine Murat Ulukuş ve arkadaşları yaptıkları çalışmada normal endometrial örneklemelerde sekretuar ve proliferatif fazdaki Tenascin C ekspresyonları arasında istatistiksel fark bulamamışlar. Fakat sekretuar fazda göreceli olarak daha fazla eksprese edildiğini bulmuşlar. Dolayısıyla Tenascin C ekspresyonunu sekretuar fazda göreceli olarak yüksek ekspresyonunun implantasyon sürecindeki rolünün endometrium üzerindeki rejeneratif rolünden daha önemli olduğunu düşünmüşler. Eğer Tenascin C'nin endometrium üzerine rejeneratif rolü olmuş olsaydı proliferatif fazda endometrial stromada daha fazla eksprese edilmesi gerekirdi (101).

Bu çalışmada ELİSA yöntemi ile serum, ötopik endometrium doku biopsi örnekleri ve ektopik endometrium doku biopsi örneklerinden menstrüal siklusun

proliferatif ve sekretuar fazlarına göre tenascin ve apelin ekspresyonu araştırılmıştır. Gruplar arası serum ekspresyonda bir farklılık bulunmamıştır. Ancak grupların sekretuar fazında proliferatif faza göre ELİSA yöntemi ile ekspresyonun anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur. İmmunohistokimyasal yöntem ile tüm grupların doku örneklerinde tenascin ve apelin ekspresyonu bakılmıştır. Proliferatif fazdan sekretuar faza doğru özellikle glandüler hücrelerde hem apelin hem de tenascin ekspresyon şiddeti artmış olarak gözlenmiştir. Stromal hücrelerde siklik varyasyon tespit edilmemiştir. Çalışma bu yönü ile tenascin açısından M. Ulukuş ve ark. (101) bulguları ile benzerlik göstermektedir. Bu çalışma bu yönüyle tenascin ile birlikte apelinin de ekspresyonun olduğunu, menstrüal siklusun proliferatif fazından sekretuar fazına doğru ekspresyon şiddetinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığını göstermiştir. Literatür taramasında birçok patolojik dokuda apelin ekspresyonu tespit edilmiş olmasına rağmen ektopik endometrium doku biopsi örneklerinde apelin ekspresyonu ilk bu çalışmada tespit edilmiştir. Proliferatif fazdan sekretuar faza doğru ekspresyon şiddetinin arttığı gözlenmiştir. Ötopik endometrium doku biopsi örneklerinden yaptığımız tenascin çalışmamızın sonuçları M. Ulukuş ve ark. (101) bulguları ile benzerlik göstermektedir. Fakat Harrington ve ark. (84) bulguları ile çakışmaktadır. Diğer araştırmacılardan farklı sonuçlar elde etmemizin nedenleri; çalışmamızın tasarımının farklı olması, olgu sayımızın çok tutulması ve demografik özelliklerinin farklı olması olarak sıralanabilir. Bu çalışmada apelin ile birlikte aynı serum ve doku örneklerinde ELİSA ve immunohistokimyasal yöntem ile tenascin ekspresyonu araştırılmıştır. Apelin ekspresyonu literatürde hem ötopik endometrium hem de ektopik endometrium doku biopsi örneklerinde yapılan ilk çalışma olmuştur. ELİSA yöntemi ile apelin ekspresyonu tıpkı tenascin gibi proliferatif fazdan sekretuar faza doğru ekspresyon şiddeti artışı tespit edilmiş olup grupların menstrüal siklus fazlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık tespit edilmiştir. İmmunohistokimyasal yöntem ile tenascin tıpkı apelin gibi proliferatif fazdan sekretuar faza doğru özellikle glandüler hücrelerde şiddetli ekspresyon gözlenmiş olup (Şekil 1-8 a,b) stromal hücrelerde hafif düzeyde ekspresyon tespit edilmiş olup siklik varyasyon gözlenmemiştir. Apelin ektopik endometrium doku biopsi örneklerinde de ötopik endometrium doku biopsi

örneklerinde tenascin gibi menstrüal siklusun proliferatif fazından sekretuvar fazına doğru ekspresyon şiddetinin arttığı gözlenmiştir.

Bu çalışmada elde edilen veriler genel olarak değerlendirildiğinde şu sonuçlara varıldı:

Ovariyan endometriyoma ile peritoneal endometriozisli hastaların serum örneklerinin; tenascin ve apelin düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında menstrüal siklusun fazlarına göre farklılık olmadığı tespit edilmiştir. İmmunohistokimyasal olarak tenascin ve apelin aynı şekilde ötopik endometrium doku biopsi örneklerinde proliferatif fazdan sekretuvar faza doğru özellikle glandüler hücrelerde ekspresyon şiddetinin arttığı tespit edilmiştir. Apelinin ilk bu çalışmada ektopik endometrium doku biopsi örneklerinde ELİSA ve immunohistokimyasal yöntem ile ekspresyonu saptanmıştır. Yine tenascin ilk bu çalışmada hem ektopik hem de ötopik endometriumda aynı yöntemlerle ekspresyonu saptanmış olup menstrüal siklusun fazlarında gruplar arası ve grup içi karşılaştırmada farklılık tespit edilmemiştir.

Bu çalışma gösterdi ki hem ötopik endometrium hem de ektopik endometrium doku düzeyinde tenascin ve apelin aynı hücrelerde menstrüal siklus fazına göre aynı şiddette ekspresyonun değiştiğini, hastalıklı grupta ekspresyonun olmasına rağmen serum düzeylerindeki tenascin ve apelinin kontrol grubu ile farklılık saptanmamasının nedeni; bu peptitlerin esas üretim yerlerinin vücuttaki başka hücreler olmasındandır. Tenascin ve apelinin hem ötopik endometriumda hem ektopik endometriumda proliferatif fazdan sekretuvar faza doğru ekspresyon şiddetinin artması ve bu fazların grup içi ve gruplar arası karşılaştırmada bir farkın olmaması endometriozisin etyolojisinde Sampson (1) tarafından öne sürülen retrograd menstrüasyon teorisini güçlendirmektedir. Tenascin ve apelinin ötopik endometrium doku biopsi örneklerinde özellikle glandüler hücrelerde siklik varyasyon göstermesi moleküler düzeyde progesteron ile sinerjik etki ile desudializasyonda önemli rol aldığı söylenebilir. Endometrium reseptivitesine yönelik yapılan farklı moleküler çalışmalarda CRF (kortikotropin salgılatıcı faktör) (102), IL-11 (103) ve aktivin A (104) menstrüal siklus fazlarına göre proliferatif fazdan sekretuvar faza doğru ekspresyonda artış gözlemişlerdir. Tenascin ötopik endometriyumu etkileyen hatta endometriyozisli kadınlarda endometrial reseptiviteyi etkileyerek infertilite

problemine sebep olabilmektedir (85). Blastosist implantasyonunun menstrüal siklus midsekretuar fazında olması tenascin ve apelinin endometrial reseptivitede diğer çalışmalarda bakılan moleküller gibi rolünün olabileceği fikrine yol açabilir.

Bu yönüyle değerlendirildiğinde IVF uygulaması yapılan olgularda gebelik oranlarının düşük olması endometrium reseptivitesindeki açıklanamamış fizyopatolojik değişikliklere bağlanmıştır. Moleküler düzeyde daha detaylı ve daha geniş parametrelili çalışmalar endometrial reseptivitenin açıklanmasında yol gösterebilir.

5. KAYNAKLAR

1. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity, *Am J Obstet Gynecol* 1927; 14: 422-469.
2. Liu DTY, Hitchcock A. Endometriosis: its association with retrograde menstruation, dysmenorrhea and tubal pathology. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93: 859-864.
3. Ishimaru T, Masuzaki H. Peritoneal endometriosis: endometrial tissue implantation as its primary etiologic mechanism. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 210-213.
4. Kruitwagen RFPM, Poels LG, Willemsen WN, de Ronde IJ, Jap PH, Rolland R. Endometrial epithelial cells in peritoneal fluid during the early follicular phase. *Fertil Steril* 1991; 55: 297-300.
5. Scott RB, TeLinde RW, Wharton LR Jr. Further studies on experimental endometriosis *Am J Obstet Gynecol* 1953; 66: 1082-1086.
6. Olive DL, Henderson DY. Endometriosis and mullerian anomalies. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 412-415.
7. Gramer DW, Wilson E, Stillman RJ, Berger MJ et al. the relation of endometriosis to menstrual characteristics, smoking and exercise. *JAMA* 1986; 355: 1904-1907.
8. Halme J, Becker S, Hammond MG, Raj SG, Talbert LM. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1993; 64: 151-154.
9. Blumenkrantz MJ, Gallagher N, Bashore RA, Tenckhoff H. Retrograde menstruation in women undergoing chronic peritoneal dialysis. *Obstet Gynecol* 1981; 57: 667-670.

10. Ueki M. Histologic study of endometriosis and examination of lymphatic drainage in and from the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 201-209.
11. Foster DC, Stern JL, Buscema J, Rock JA, Woodruff JD. Pleural and parenchymal pulmonary endometriosis. *Obstet Gynecol* 1981; 58: 552-556.
12. Rock JA, Markham SM. Extra pelvic endometriosis. in: Wilson EA, ed. *Endometriosis*. New York: AR Liss, 1987; 185-206.
13. Metzger DA, Lessey BA, Soper JT, McCarty KS Jr, Haney AF. Hormone-resistant endometriosis following total abdominal hysterectomy and bilateral salpingoophorectomy. correlation with histology and steroid receptor content. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 946-951.
14. Schrodt GR, Alcorn MÖ, Ibanez J. Endometriosis of the male urinary system: a case report. *J Urol* 1980; 124: 722-725.
15. Suginami H. A reappraisal of the coelomic metaplasia theory by reviewing endometriosis occurring in unusual sites and instances. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 214-218.
16. Schifrin BS, Erez S, Moore JG. Teen-age endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 16: 973-978.
17. El-Mahgoub S, Yaseen S. A positive proof for the theory of coelomic metaplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137: 137-140.
18. Merrill JA. Endometrial induction of endometriosis across Millipore filters. *Am J Obstet Gynecol* 1966; 94: 780-789.
19. Simpson JL, Elias S, Malinak LR, Buttram VC. Heritable aspects of endometriosis. 1. Genetics studies. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137: 327-331.
20. Moen MH, Magnus P. The familial risk of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72: 560-564.

21. Grimes DA, LeBolt SA, Grimes KR, Wingo PA. Systemic lupus erythematosus and reproductive function: a case control study. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153: 179-186.
22. Obata K, Moriand SJ, Watson RH, Hitchcock A, Chenevix-Trench G, Thomas EJ and Campbell IG Frequent PTEN/MMAC mutations in endometrioid, but not serous or mucinous epithelial ovarian tumors. 1998; *Cancer Res* 58: 2095-2097.
23. Gurates B, Bulun SE, Endometriosis: the ultimate hormonal disease, *Semin Reprod Med* 2003; 21: 125-129.
24. Noble LS, Simpson ER, Johns A, Bulun SE, Aromatase expression in endometriosis, *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 174-177.
25. Kitawaki J, Noguchi T, Amatsu T, Maeda K, Tsukamoto K, Yamamoto T, Fushiki S, Osawa Y, Honjo H, Expression of aromatase cytochrome P450 protein and Messenger ribonucleic acid in human endometriotic and adenomyotic tissues but not in normal endometrium, *Biol Reprod* 1997;57: 514-519.
26. D'Hooghe TM, Hill JA. Immunobiology of endometriosis. in: Bronston R, Anderson DJ, eds. *Immunology of reproduction*. Cambridge, MA: Blackwell Scientific 1996; 322-356.
27. Aplin AE, Howe A, Alahari SK and Juliano RL Signal transduction and signal modulation by cell adhesion receptors: the role of integrins, cadherins, immunoglobulin-cell adhesion molecules, and selectins. 1998; *Pharmacol Rev* 50: 197-263.
28. Oosterlynck DJ, Meuleman C, Waer M et al.: The natural killer activity of peritoneal fluid lymphocytes decreased in women with endometriosis. *Fertil Steril*, 1995; 58: 290-295.
29. Oosterlynck D, Cornillie FJ, Waer M, Vandeputte M, Koninckx PR. Women with endometriosis show a defect in natural killer cell activity resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium. *Fertil Steril* 1991; 56: 45-51.

30. Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN, Immunobiology of endometriosis, *Fertil Steril* 2001; 75: 1-5.
31. Tanaka E, Sendo E, Kavvago S, Hiroi M. Decreased natural killer activity in women with endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 1992; 34: 27-30.
32. Hirata J, Kikuchi Y, Imazumi E, Tode T, Nagata I. Endometriotic tissues produce immunosuppressive factors. *Gynecol Obstet Invest* 1993; 37: 43-47.
33. Halme J, Becker S, Haskill S. Altered maturation and function of peritoneal macrophages: possible role in pathogenesis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 783- 789.
34. Halme J. Release of tumor necrosis factor-alpha by human peritoneal macrophages in vivo and in vitro. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1718-1725.
35. Zhang R, Wild RA, Ojago JM. Effect of tumor necrosis factor-alpha on adhesion of human endometrial stromal cells to peritoneal mesothelial cells: an in vitro system. *Fertil Steril* 1993; 59: 1196-1201.
36. Healy, DL, Rogers, PA, Hii, L and Wingfield, M, Angiogenesis: a new theory for endometriosis. *Hum Reprod Update* 1988; 4: 736-740
37. Hooghe MT, Debrock S, Hill AJ, Meuleman C. Endometriosis and subfertility: Is the relationship Resolved? *Seminars in REprod. Med.* 2003; 21(2): 243-253.
38. Eskenazi B and Warner ML Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North* 1997; Am 24, 235-238.
39. Sanfillippo JS. Endometriosis in adolescents, in Wilson EA editor. *Endometriosis*. Alan R. Liss Inc. New York. 1987; 161-172.
40. Koninckx PR, Meulaman C, Demeyere S, Lesaffre E, Cornillie FJ. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltratin endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril* 1991; 55: 759-765.

41. Cornillie FJ, Oosterlynck D, Lauweryns JM, Konincks PR. Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance. *Fertil Steril* 1990; 53: 978-983.
42. American Fertility Society: Revised American Fertility Society Classification of Endometriosis. *Fertil Steril* 1985; 43: 351-352.
43. Moen MH. Endometriosis in women with interval sterilization. *Açta Obstet Gynecol Scand* 1987; 66: 451-454.
44. Wheeler JM, Johnston BM, Malinak LR. The relationship of endometriosis to spontaneous abortion. *Fertil Steril* 1983; 39: 656-660.
45. Pittaway DE, Vernon C, Favez JA. Spontaneous abortions in women with endometriosis. *Fertil Steril* 1988; 50: 711-715.
46. Memarzadeh S, Muse jr KN, Fox MD: Endometriosis, Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment, International Edition, USA, 2003, 767-775.
47. Simon C, Martin JC, Pellicer A.: Paracrin regulators of implantation. *Ballieres Pract Res Clin Obstet Gynecol*, 2000, 14: 815-826.
48. Shaw RW: Endometriosis, Blackwell Science Ltd. London, 1995. 48. Harada T, Kubota T and Aso T: Usefulness of CA19-9 versus CA125 for the diagnosis of endometriosis. *Fertility and Sterility* 2002; 78: 733-739.
49. T. Harada, T. Kubota and T. Aso. Usefulness of CA19-9 versus CA125 for the diagnosis of endometriosis. *Fertility and Sterility* 2002;78: 733-739.
50. Mol BW, Bayram N, Lijmer JG et al. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1998; 70: 1101-1108.
51. Bedaiwy MA, Falcone T. Laboratory testing for endometriosis. *Clin Chim Acta* 2004; 340: 41-56.

52. Marcoux S, Mahoux R, Berube S: Laparoscopic Surgery in Infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian collaborative group on endometriosis. *N Engl J Med.* 1997, 24: 217-222.
53. Johnson RM: Endometriosis: the case for only aggressive treatment, *J Reprod Med,* 1998, 43: 309-315.
54. Mencaglia L, Wattiez A: *Manual of gynecological laparoscopic surgery*, ed. endo-press, Tuttlingen, 2001, 53-57.
55. Clements PB. Pathology of endometriosis. *Pathol Annu* 1990; 245-295.
56. Miller J, Shaw R, Casper R et al.: Historical Prospective Cohort Study of the Recurrence of Pain after Discontinuation of Treatment with Danazol or GnRH-a. *Fertil Steril,* 1998, 70: 293-296.
57. Pagidas K, Falcone T, Hemraings R, et al.: Comparison of reoperation for moderate (stage III) and severe (stage IV) endometriosis related infertility with IVF+ET, *Fertil Steril,* 1996, 65: 791-795.
58. Brosens LA, Puttemans PJ. Double-optic laparoscopy. Salpingoscopy, ovarian cystoscopy, and endoovarian surgery with the argon laser. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1989; 3: 595-608.
59. Hayata T, Matsu T, Kawano Y, Matsui N, Miyikawa I. Scanning electron microscopy of endometriotic lesions in the pelvic peritoneum and the histogenesis of endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 1992; 39: 311-319.
60. Kontoravdis A, Hassan E, Hassiakos D et al. Laparoscopic evaluation and management of chronic pelvic pain during adolescence. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1999; 26: 76-77.
61. Walter AJ, Hentz JG, Magtibay PM et al. Endometriosis: correlation between histologic and visual findings at laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 1407-11; discussion 11-13.

62. Laufer MR, Goitein L, BushMet al. Prevalence of endometriosis in adolescent girls with chronic pelvic pain not responding to conventional therapy. *J PediatrAdolescGynecol* 1997; 10: 199-202.
63. The American Society for Reproductive Medicine, Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis, *Fertil Steril* 1997; 67: 819-822.
64. Thomas EJ, Cooke ID. Impact of gestrinone on the course of asymptomatic endometriosis. *BMJ* 1987; 294: 272-274.
65. Mahmood TA, Templeton A. The impact of treatment on the natural history of endometriosis. *Hum Reprod* 1990; 5: 965-970.
66. McArthur JW, Ulfeder H. The effect of pregnancy upon endometriosis. *Obstet Gynecol Surv* 1965; 20: 709-733.
67. Arumugam K, Mamood TA, Kong YF: The association of anovulation and endometriosis in the infertile female. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1989; 29: 350-351.
68. Drake TS, Metz SA, Grunert GM, O'Brian WF. Peritoneal fluid volume in endometriosis. *Fertil Steril* 1980; 34: 280-281.
69. Halme J, Becker S, Wing R. Accentuated cyclic activation of peritoneal macrophages in patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 85-90.
70. Drake TS, O'Brian WF, Ramwell PW, Metz SA. Peritoneal fluid thromboxane B2 and 6-ketoprostaglandin F1 alpha in endometriosis *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140: 401-404.
71. Lessey BA. Endometrial integrins and the establishment of uterine receptivity. *Hum Reprod* 1998; 13: 3578-3580.

72. Sutton CJ, Pooley AS, Ewen SP, Haines P. Follow-up report on a randomized controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal to moderate endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 68: 1070-1074.
73. Lu PY, Ory SJ. Endometriosis: current management. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 453-463.
74. Vercellini P, De Giorgi O, Oldani S et al. Depotmedroxyprogesterone acetate versus an oral contraceptive combined with very-lowdose danazol for long-term treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 396-401.
75. Vercellini P, De Giorgi O, Mosconi P et al. Cyproterone acetate versus a continuous monophasic oral contraceptive in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 77: 52-61.
76. Lessey BA. Medical management of endometriosis and infertility. *Fertil Steril* 2000; 73: 1089-1096.
77. Crosignani PG, De Cecco L, Gastaldi A et al. Leuprolide in a 3-monthly versus a monthly depot formulation for the treatment of symptomatic endometriosis: a pilot study. *Hum Reprod* 1996; 11: 2732-2735.
78. Regidor PA, Regidor M, Schmidt M et al. Prospective randomized study comparing the GnRH-agonist leuprorelin acetate and the gestagen lynestrenol in the treatment of severe endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 2001; 15: 202-209.
79. Dawood MY. Hormonal therapies for endometriosis: implications for bone metabolism. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1994; 159: 22-34.
80. Sutton J ES, Whitelaw N, Haines P. Prospective, randomized, double blind, controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal, mild and moderate endometriosis. *Fertil Steril* 1994; 64: 696-700.

- 81.** Hornstein MD, Hemmings R, Yuzpe AA, Heinrichs WL. Use of nafarelin versus placebo after reductive laparoscopic surgery for endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 68: 860-864.
- 82.** Loverro G, Vacca A, Ribatti D, Roncali L, Selvaggi L: Expression of tenascin is related to angiogenesis in pre-eclampsia., *Eur J Clin Invest.* 1998 May; 28: 373-378
- 83.** Koukoulis GK, Gould VE, Bhattacharyya A, Gould JE, Howedy AA and Virtanen I. Tenascin in normal, reactive, hyperplastic and neoplastic tissues: biologic and pathologic implications. *Hum Pathol.* 1991 Jul;22(7):636-643.
- 84.** Harrington DJ, Lessey BA, Vikram Rai, Berqvist A, Kennedy S, Manek S et al. Tenascin is differentially expressed in endometrium and endometriosis. *J Pathol* 1999; 187: 242-248.
- 85.** The American Fertility Society. Revised American Fertility Society classification of endometriosis:1985. *Fertil Steril* 1985; 43: 351-352.
- 86.** Kleinz MJ., Davenport A.P., 2005. Emerging roles of apelin in biology and medicine. *Pharmacol. Ther.* 107:198-211
- 87.** Kunduzova O, Alet N, Delesque-Touchard N, Millet L, Castan-Laurell I, Muller C, Dray C, Schaeffer P, Herault JP, Savi P, Bono F, Valet P. Apelin/APJ signaling system: a potential link between adipose tissue and endothelial angiogenic processes. *FASEB J.* 2008; 22: 4146-4153.
- 88.** Lee K. D., George S. R., O'Dowd B. F., (2006). Unravelling the roles of the apelin system: prospective therapeutic applications in heart failure and obesity. *Trends in Pharmacological Sciences* Vol.27 No.4: 190-194.
- 89.** Zhong JC, Yu XY., Huang Y., Yung LM., Lau CW.³ Apelin modulates aortic vascular tone via endothelial nitric oxide synthase phosphorylation pathway in diabetic mice. *Cardiovasc Res* 2007; 74: 388-395

90. Földes G., Horkay F., Szokodi L., Vuolteenaho O., İlves M., Lindstedt K.A., Mayranpää M., Samian B., Seres L., Skauma J^P, Takó-Futp 7... Kuskoaho H., Toth M. 2003. Circulating and cardiac levels of apelin, the novel ligand of the orphan receptor APJ, in patients with heart failure. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 308,480-485.
91. Heinonen M.V., Purhonen A.K., Miettinen P., Paakkonen M., Prineas E., Alhava E., Akerman K., Herzog K.H., 2005. Apelin, orexin-A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding. *Regul. Pept.* 130,7-13.
92. Lee D.K., Cheng R., Nguyen T., Fan T., Kariyawasam A.P., Liu Y., Osraon D.H., George S.R., 2000. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *J. Neurochem.* 74: 34-41
93. Zhou N, Zhang X, Fan X, Argyris E, Fang J, Acheampong E, DuBois GC, Pomerantz RJ. The N-terminal domain of APJ, a CNS-based coreceptor for HIV-1, is essential for its receptor function and coreceptor activity. *Virology.* 2003 Dec 5;317(1):84-94.
94. Ishida J., Hashimoto T., Hashimoto Y., Nishiwaki S., Iguchi T., Harada S., et al. Regulatory roles for APJ, a seven-transmembrane receptor related to angiotensin-type I receptor in blood pressure in vivo. *J. Biol Chem.* 2004; 279: 26274-26279.
95. Reaux A, De Mota N, Skultetyova I, Lenkei Z, El Messari S, Gallatz K, Corvol P, Palkovits M, Llorens-Cortès C. Physiological role of a novel neuropeptide, apelin, and its receptor in the rat brain. *J Neurochem.* 2001 May;77(4):1085-1096.
96. Boucher J., Masri B., Daviaud D., Gesta S., Dray C, Guigne C., Mazzucotelli A., et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 2005; 146: 1764-1771.

97. Laurell I.C., Boucher J., Dray C, Daviaud D., Guigne C, Valet P., (2005). Apelin, a novel adipokine over-produced in obesity. *Molecular and Cellular Endocrinology* 245, 7-9
98. Habata Y, Fujii R, Hosoya M, Fukusumi S, Kawamata Y, Hinuma S, Kitada C, Nishizawa N, Murosaki S, Kurokawa T, Onda H, Tatemoto K, Fujino M. Apelin, the natural ligand of the orphan receptor APJ, is abundantly secreted in the colostrum. *Biochim Biophys Acta*. 1999 Oct 13; 1452: 25-35.
99. Atsushi Kasai, Norihito Shintani, Maki Oda, Michiya Kakuda, Hitoshi Hashimoto, Toshio Matsuda, Shuji Hinuma, Akemichi Baba Apelin is a novel angiogenic factor in retinal endothelial cells *Biochemical and Biophysical Research Communications*, Volume 325, Issue 2, 10 December 2004, Pages 395-400.
100. Koumei Shirasuna, Takashi Shimizu, Kohei Sayama, Takayuki Asahi, Motoki Sasaki, Bajram Berisha, Dieter Schams and Akio Miyamoto Expression and localization of apelin and its receptor APJ in the bovine corpus luteum during the estrous cycle and prostaglandin F_{2α}-induced luteolysis *Society for Reproduction and Fertility* 2008 135 519-525
101. Murat Ulukuş, E. Cagnur Ulukuş, Ege N. Tavmergen Goker, Osman Zekioglu, Gursen Gundem, Mustafa Ulukuş, Erol Tavmergen. Tenascin-C expression in endometriosis. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi*. 2005; 2: 85-91
102. Makrigiannakis A, Zoumakis E, Kalantaridou S et al. Participation of maternal and fetal CRH in early phases of human implantation: the role of antalarmin. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 2004; 4: 75–78.
103. Dimitriadis E, Salamonsen LA, Robb L. Expression of interleukin-11 during the human menstrual cycle: coincidence with stromal cell decidualization and relationship to leukaemia inhibitory factor and prolactin. *Mol Hum Reprod* 2000; 6: 907–914.

- 104.** Jones RL, Salamonsen LA, Critchley HO et al. Inhibin and activin subunits are differentially expressed in endometrial cells and leukocytes during the menstrual cycle, in early pregnancy and in women using progestin-only contraception. *Mol Hum Reprod* 2000; 6: 1107–1117.

6. ÖZGEÇMİŞ

Tunceli' de 15.03.1979 tarihinde doğdum. İlköğrenimimi Tunceli'de, orta ve lise öğrenimimi Malatya' da tamamladım. 2002 yılında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. Aynı yıl Tunceli Merkez Sağlık Ocağı'nda pratisyen hekim olarak bir yıl görev yaptım. Takiben İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında bir yıl araştırma görevlisi olarak çalıştım. 2004 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında ihtisasa başladım.