



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN
ŞEHİR HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**ENDOMETRİOZİSLİ KADINLARDA KOAGÜLASYON
PARAMETRELERİNİN VE SİSTEMİK
İNFLAMATUAR ORANLARININ ARAŞTIRILMASI**

Dr. Elvan ÖZTÜRK
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Mart, 2022

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN
ŞEHİR HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

ENDOMETRİOZİSLİ KADINLARDA KOAGÜLASYON
PARAMETRELERİNİN VE SİSTEMİK
İNFLAMATUAR ORANLARININ ARAŞTIRILMASI

Dr. Elvan ÖZTÜRK
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Abdülkadir TURGUT

İSTANBUL
Mart, 2022

ONAY

İstanbul Göztepe Profesör Doktor Süleyman YALÇIN Şehir Hastanesi Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Elvan ÖZTÜRK ün hazırladığı ve jüri önünde savunduğu “**ENDOMETRİOZİSLİ KADINLARDA KOAGÜLASYON PARAMETRELERİNİN VE SİSTEMİK İNFLAMATUAR ORANLARININ ARAŞTIRILMASI**” başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Abdülkadir TURGUT

.....

Üyeler:

.....

.....

.....

Tez Savunma Tarihi: 09.03.2022

Yazar Bildirimi

“ENDOMETRİOZİSLİ KADINLARDA KOAGÜLASYON PARAMETRELERİNİN VE SİSTEMİK İNFLAMATUAR ORANLARININ ARAŞTIRILMASI” isimli uzmanlık tezinde Dr. Elvan ÖZTÜRK;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Mart, 2022

İmza:

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Elvan ÖZTÜRK



Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini en iyi şekilde aktaran, çalışkanlığı ve özverisini örnek aldığım, meslek hayatımda önümdeki yıllar boyunca da bana desteğini esirgemeyeceğini bildiğim değerli hocam Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Ateş Karateke'ye sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dinamik vizyonu, bilgi birikimi ve insan ilişkileri ile her zaman örnek aldığım sayın hocam Prof. Dr. Abdülkadir TURGUT a asistanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmalarım süresince bana olan katkılarından dolayı saygılarımı sunarak teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimde akademik yazı yazma sanatı ile tanıştıran ve tez çalışmalarım dahil tüm çalışmalarımda desteğini esirgemeyen uzmanım Op. Dr. Meryem HOCAOĞLU'na sevgilerimi sunarak teşekkürü bir borç bilirim.

Her daim bilgilerini sabırla aktaran, hasta yönetimi ve hasta ilişkileri anlamında çok şey öğrendiğim, eğitim sorumlumuz olarak her zaman desteğini hissettiğim değerli uzmanım Doç. Dr. Reyhan AYAZ BİLİR e sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince hasta takibi ve cerrahi nosyon anlamında bana katkılarından dolayı Doç. Dr. Mehmet KÜÇÜKBAŞ a şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki becerilerimin gelişmesine katkısı olan Op. Dr. Oğuz Devrim YARDIMCI, Op. Dr. Gamze ERDEM, Op. Dr. Canan SATIR ÖZEL, Op. Dr. Ergül DEMİRÇİVİ, Doç. Dr. Taner GÜNAY VE Op. Dr. Cemalettin ÖZARPACI ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim sürecim boyunca emekleri ve üzerimdeki hakları büyük olan Op. Dr. Nurettin Yücel CEYLAN, Op. Dr. Eralp ÇEVİKER ve tüm kıdemlilerime, beraber kliniğin yükünü çektiğimiz her zorlandığımda yanımda olan Op. Dr. Özge KINLI, Dr. Rojda GÜNGÖRDÜ, Op. Dr. Sertaç UDUM, Dr. Nisan Helin DÖNMEZ, Dr. İlayda Loçlar KARAALP e ve ismini yazmakla bitiremeyeceğim çok sevdiğim asistan arkadaşlarım ve birlikte çalıştığımız ebe, hemşire ve hastanemizin diğer çalışanlarına teşekkür ederim.

Beni yetiştirip bugünlere getiren, sevgi ve şefkatlerini hep derinden hissettiğim, eğitimin, çalışkanlığın, dürüstlüğün ve emek vermenin önemini öğreten canım annem ve babam Sabahat YAĞIMLI ve İsmail YAĞIMLI'ya,

verdiğim her kararda arkamda olan desteğini ve sevgisini hep hissettiğim ablam Tuğba GÜL'e, tıp fakültesi dahil olmak üzere asistanlık sürecimde birlikte yol aldığım, tecrübeleriyle yolumu aydınlatmaya çalışan eşim Dr. Öğr. Üyesi Fatih ÖZTÜRK'e ve canım kızım Ayşe Defne ÖZTÜRK'e sevgilerimi sunarak sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Elvan ÖZTÜRK



Özet

ENDOMETRİOZİSLİ KADINLARDA KOAGÜLASYON PARAMETRELERİNİN VE SİSTEMİK İNFLAMATUAR ORANLARININ ARAŞTIRILMASI

Amaç: Endometriozisi olan kadınlarda, normal pelvik anatomisi olan sağlıklı kadınlara kıyasla inflamatuvar belirteçlerin (c reaktif protein, NLR, PLR) ve pıhtılaşma parametrelerinin (PT, APTT, INR, PLT) düzeylerini ve bunların korelasyonlarını belirlemek ve bu parametrelerin tanı için yardımcı biyobelirteçler olarak nasıl kullanılabileceğini araştırmak hedeflendi.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif bu çalışma, laparotomi veya laparoskopik cerrahi ile ameliyat olmuş endometriozis tanısı alan (n:101) ve endometriozis veya herhangi bir jinekolojik hastalığı olmayan kontrasepsiyon amacıyla tüp ligasyonu uygulanan sağlıklı kontrol (n:101) olmak üzere 202 katılımcı ile gerçekleştirildi. Hasta ve kontrol grupları için dahil edilme kriterleri içinde 18-50 yaşta reproduktif çağda olmak, normal karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerine sahip olmak yer aldı. Endometriozis tanısı, pelvik lezyonların laparotomi veya laparoskopik cerrahi ile gözle görülmesi ve ektopik endometrial gland ve stromal dokunun histopatolojik olarak kanıtlanması ile kondu. Endometriozis evrelemesi, revize-ASRM kalsifikasyonuna göre cerrahi operasyon notları incelenerek yapıldı. Kontrol grubu, kontrasepsiyon amacıyla laparoskopik bilateral tüp ligasyonu yapılan, tubal patoloji nedeniyle cerrahiye alınan ve histopatolojik olarak endometriozis olmadığı kanıtlanan sağlıklı olgulardan oluştu. Dışlama kriterleri içinde, postmenopozal dönem, son 3 ay içinde oral kontraseptif, steroid hormon, antidiyabetik, glukokortikoid, antineoplastik ajan kullanmış olmak, akut veya kronik devamlı inflamatuvar hastalık varlığı, bilinen koagülasyon anomalisi, otoimmün ve/veya diğer sistemik hastalık varlığı, cerrahi zamanında anti-platelet veya antikoagulan tedavi alınması, jinekolojik veya jinekolojik olmayan malignite varlığı, servikal intraepitelyal neoplazi, endometriyal hiperplazi ve borderline over tümörü tanısı ve sigara kullanımı yer aldı. Dahil edilen hastaların antropometrik ve demografik parametreleri kayıt edildi. Hastalarda koagülasyon ve inflamatuvar parametreleri olarak protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, INR (international

normalized ratio), trombosit, MPV, RDW, PDW, nötrofil sayıları, lenfosit sayıları, nötrofil/lenfosit oranları, platelet/lenfosit oranları, c reaktif protein ve CA125 değerleri kayıt edilip sonuçlar incelendi.

Bulgular: Kontrol grubunun gravide ve parite değerleri endometriozis hastalarına göre anlamlı daha yüksek ($p<0,001$) bulundu. Endometriozisli hastalarda dismenore ($p<0,001$), adenomyozis ($p=0,002$) ve endometrioma ($p<0,001$), PLT ($p=0,003$), RDW ($p=0,004$), PLR ($p<0,001$) ve CA125 ($p=0,016$) değerleri kontrol grubuna göre anlamlı daha yüksek izlendi. Endometriozisli hastalar evrelerine göre değerlendirildiğinde evre 3-4 olan hastalarda endometriomanın daha sık görüldüğü saptandı ($p<0,001$). Hastalarda laboratuvar parametrelerinin endometriozisi tahmininde ayırt edici performansının belirlenmesi amacıyla ROC analizi yapıldı ve PLT (AUC=0,619 [%95 GA: 0,548-0,686]; $p=0,002$; Şekil 1), RDW (AUC=0,618 [%95 GA: 0,548-0,686]; $p=0,003$; Şekil 2), PLR (AUC=0,648 [%95 GA: 0,578-0,714]; $p<0,001$; Şekil 3) ve CA125 (AUC=0,820 [%95 GA: 0,733-0,888]; $p=0,005$; Şekil 4) endometriozis için ayırt edici faktör olarak belirlendi. Hastalarda endometriozis oluşumunu etkileyen risk faktörleri çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile artan yaş (OR: 1,094; %95 GA: 1,035-1,157; $p=0,002$), azalan gravide (OR: 0,708; %95 GA: 0,517-0,969; $p=0,031$), azalan parite (OR: 0,593; %95 GA: 0,371-0,949; $p=0,029$) ve artan PLR değerlerinin (OR: 1,018; %95 GA: 1,007-1,029; $p=0,001$) endometriozis riskini arttırdığı gözlemlendi.

Sonuç: Endometriozis formları olan kadınların gebelik ve doğum oranlarının sağlıklı kadınlara oranla daha düşük olduğu, dismenore şikayetinin belirgin anlamlı olduğu bulundu. CA125 değerinin endometriozis için güçlü bir belirteç olduğunu doğruladı. Hastalarda koagülasyon ve inflamatuvar parametrelerinden PLT, RDW ve PLR sonuçlarıyla endometriozisin ilişkili olduğu sonucuna ulaşıldı. Yaş ile PT ve INR arasında negatif yönde zayıf bir korelasyon sonucuna ulaşıldı. Endometriozisli hastalarda inflamatuvar belirteçlerin ve koagülasyon parametrelerinin düzeylerini ve korelasyonunu belirlemek için daha geniş hasta gruplarında çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Endometriozis, Endometrioma, Tanı, Gravide-parite, İnflamasyon, Koagülasyon.

Abstract

INVESTIGATION OF THE ROLE OF COAGULATION PARAMETERS AND SYSTEMIC INFLAMMATORY RATIOS IN WOMEN WITH ENDOMETRIOSIS

Aim: It was aimed to determine the levels of inflammatory markers (crp, NLR, PLR) and coagulation parameters (PT, APTT, INR, PLT) and their correlations in women with endometriosis compared to healthy women with normal pelvic anatomy, and to investigate how these parameters can be used as adjunctive biomarkers for diagnosis.

Material and method: This retrospective study was conducted with 202 participants, including endometriosis (n: 101) who underwent laparotomy or laparoscopic surgery, and healthy control (n: 101) who underwent tubal ligation for contraception without endometriosis or any gynecological disease. Patients aged 18-50 years, non-pregnant, with no known hepatic or renal dysfunction were included. Due to the possibility of interaction with serum CA125 levels and hematological parameters; patients above reproductive age, those who have received medical treatment for endometriosis before, those with a history of pelvic surgery, those with a history of pelvic inflammatory disease, patients with pathological examination of the operation material, myoma uteri, adenomyosis, endometrial polyp, endometrial hyperplasia or borderline ovarian tumor, infectious disease or patients with chronic or acute inflammatory disease, smokers, patients with autoimmune or systemic disorders, and patients with gynecological or non-gynecological malignancies were excluded from the study. The classification of the American Society for Reproductive Medicine was used for the classification of patients with endometriosis. Anthropometric and demographic parameters of the included patients were recorded. Coagulation and inflammatory parameters in patients are prothrombin time, activated partial thromboplastin time, INR (international normalized ratio), platelet, MPV, RDW, PDW, neutrophil counts, lymphocyte counts, neutrophil/ lymphocyte ratios, platelet/lymphocyte ratios, c reactive protein and CA125 values were recorded and the results were analyzed.

Results: Gravity and parity values of the control group were found to be significantly higher than those of the endometriosis patients ($p<0.001$). In patients with endometriosis, dysmenorrhea ($p<0.001$), adenomyosis ($p=0.002$) and endometrioma ($p<0.001$), PLT ($p=0.003$), RDW ($p=0.004$), PLR ($p<0.001$) and CA125 ($p=0.016$) values were significantly higher than the control group. When patients with endometriosis were evaluated according to their stages, it was found that endometrioma was more common in patients with stage 3-4 ($p<0.001$). ROC analysis was performed to determine the differential performance of laboratory parameters in predicting endometriosis in patients, and PLT (AUC=0.619 [95% CI: 0.548-0.686]; $p=0.002$; Figure 1), RDW (AUC=0.618 [95% CI: 0.548-0.686]); $p=0.003$; Figure 2), PLR (AUC=0.648 [95% CI: 0.578-0.714]; $p<0.001$; Figure 3) and CA125 (AUC=0.820 [95% CI: 0.733-0.888]; $p=0.005$; Figure 4) was determined as the distinguishing factor for endometriosis. The risk factors affecting the formation of endometriosis in patients were increased by multivariate logistic regression analysis (OR: 1.094; 95% CI: 1.035-1.157; $p=0.002$), decreasing gravity (OR: 0.708; 95% CI: 0.517-0.969; $p=0.031$), decreasing parity (OR: 0.593; 95% CI: 0.371-0.949; $p=0.029$) and increasing PLR values (OR: 1.018; 95% CI: 1.007-1.029; $p=0.001$) were observed to increase the risk of endometriosis.

Conclusions: It was found that the pregnancy and delivery rates of women with endometriosis forms were lower than healthy women, and dysmenorrhea complaint was significantly significant. Confirmed that CA125 value is a strong marker for endometriosis. It was concluded that the coagulation and inflammatory parameters of the patients were associated with PLT, RDW and PLR results and endometriosis. There was a weak negative correlation between age and PT and INR. Studies with larger patient groups are needed to determine the levels and correlations of inflammatory markers and coagulation parameters in patients with endometriosis.

Keywords Endometriosis, Endometrioma, Diagnosis, Gravidity-parity, Inflammation, Coagulation.

İçindekiler

Tablo Listesi	xii
Şekil Listesi	xiii
Kısaltmalar	xiv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 PREVALANS.....	3
2.2 RİSK FAKTÖRLERİ	3
2.3 PATOGENEZ.....	4
2.3.1 Retrograd Menstrüasyon Teorisi.....	4
2.3.2 Çölomik Metaplazi Teorisi	4
2.3.3 Embriyonik Kalıntı Teorisi.....	5
2.3.4 Transplantasyon Teorisi	5
2.3.5 Lenfovasküler Metastaz Teorileri	5
2.3.6 Endometriyal Kök Hücre Teorisi.....	5
2.4 ENDOMETRİOZİS VE İMMUN SİSTEM-İNFLAMASYON İLİŞKİSİ	6
2.4.1 Hücrel İmmünite.....	6
2.4.1.1 Doğal Öldürücü (Natural Killer; NK) Hücreler	7
2.4.1.2 Makrofajlar	7
2.4.1.3 Nötrofiller	7
2.4.1.4 Lenfositler.....	8
2.4.2 Hümorale İmmünite.....	9
2.4.3 Sitokinler ve Büyüme Faktörleri.....	9
2.5 ENDOMETRİOZİS VE KOAGÜLASYON.....	11
2.6 ENDOMETRİOZİS VE GENETİK FAKTÖRLER	11
2.7 ENDOMETRİOZİS VE MOLEKÜLER MEKANİZMALAR	12
2.8 ÖSTROJENİN ENDOMETRİOZİS ÜZERİNE ETKİSİ	13
2.9 PROSTOGLANDİNLERİN ENDOMETRİOZİS ÜZERİNE ETKİSİ	14
2.10 PROGESTERONUN ENDOMETRİOZİS ÜZERİNE ETKİSİ.....	14
2.11 ENDOMETRİOZİS SEMPTOMLARI	15
2.12 ENDOMETRİOZİS TANISI	16
2.12.1 CA 125.....	17
2.12.2 Görüntüleme.....	18
2.12.3 Cerrahi Tanı.....	18
2.13 SINIFLAMA	19
2.14 ENDOMETRİOZİS TEDAVİSİ.....	25
2.14.1 Ağrı Tedavisi	25

2.14.2 İnfertilite Tedavisi.....	28
3. GEREÇ ve YÖNTEM	29
3.1 HASTA VE KONTROL GRUBU SEÇİMİ- ÇALIŞMA PROTOKOLÜ ...	29
3.2 BİYOKİMYASAL ANALİZLER	30
3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ	30
3.3.1 Güç Analizi	30
3.3.2 İstatistiksel Analiz.....	31
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	44
Kaynaklar	52
Ek A. Etik Kurul Onay Formu	70

Tablo Listesi

4.1:	Endometriozis grubundaki hastaların klinik ve demografik özellikleri	32
4.2:	Endometriozis grubundaki hastaların laboratuvar bulguları.....	33
4 3:	Kontrol grubundaki hastaların klinik ve demografik özellikleri	34
4.4:	Kontrol grubundaki hastaların laboratuvar bulguları	34
4.5:	Endometriozis ve kontrol grubunun klinik ve demografik özellikleri	35
4.6:	Endometriozis ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları	36
4.7:	Endometriozis grubundaki hastaların evreye göre klinik ve demografik özellikleri.....	36
4.8:	Endometriozis grubundaki hastaların evreye göre laboratuvar bulguları.....	37
4.9:	Endometriozis grubundaki hastaların klinik parametreleri ile laboratuvar bulguları arasındaki korelasyon.....	38
4.10:	Endometriozis grubundaki hastaların klinik parametrelerine göre laboratuvar bulguları.....	39
4.11:	Laboratuvar parametrelerinin endometriozisi kontrol grubundan ayırt edici performansı.....	40
4.12:	Endometriozis varlığını etkileyen faktörlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile belirlenmesi	43

Şekil Listesi

2.1:	Amerikan fertilite topluluğunun oluşturduğu değiştirilmiş endometriozis klasifikasyonu.....	20
2.2:	Endometriozis fertilite indeksi	22
2.3:	Enzian sınıflandırması.....	24
4.1:	Endometriozisin belirlenmesinde PLT için ROC eğrisi	41
4.2:	Endometriozisin belirlenmesinde RDW için ROC eğrisi	41
4.3:	Endometriozisin belirlenmesinde PLR için ROC eğrisi.....	42
4.4:	Endometriozisin belirlenmesinde CA125 için ROC eğrisi.....	42

ASRM.....	Amerikan Üreme Tıbbi Derneği
AUC	Eğri altında kalan alan
BTL.....	Bilateral Tüp Ligasyonu
CA-125	Kanser Antijeni-125
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
COX.....	Cyclooxygenase/ Siklooksijenaz
CRP	C-Reaktif Protein
DİE	Derin İnfiltratif Endometriozis
EFİ.....	Endometriozis Fertilite İndeksi
ER a-b (ESR)	Östrojen Reseptörü a-b
ESH	Endometrial Stromal Hücreler
FGF-2	Fibroblast Büyüme Faktörü-2
GnRH.....	Gonadotropine Releasing Hormone
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule 1
IG G.....	İmmünglobulin G
IL-1, 1b, 6, 8	İnterlökin 1, 1b, 6, 8
IUI	İntrauterin İnseminasyon
IVF.....	Invitro Fertilizasyon
KOK.....	Kombine Oral Kontraseptifler
LH.....	Luteinizan Hormon
LUNA	Laparoskopik Uterosakral Sinir Ablasyonu
MHC	Majör Histokompatibilite Kompleksi
MICA-MICB.....	MHC sınıf I zinciriyle ilişkili protein A ve B
MPA.....	Medroksiprogesteron Asetat
MRI.....	Magnetik Rezonans Görüntülemesi
NK	Natural Killer
NSAİİ	Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaçlar
PGE2- F2a	Prostaglandin E2- F2a
PGE2	Prostaglandin E2
R-ASRM	Revised American Society for Reproductive Medicine
TNF.....	Tümör Nekroz Faktör
VKİ	Vücut Kitle İndeksi

GİRİŞ ve AMAÇ

Endometriozis, endometrial glandüler doku ve stromanın uterin kavite dışında yer alması olarak tanımlanmaktadır. Endometriozis lezyonları en sık pelvik periton, overler ve uterosakral ligamanlar üzerinde bulunmakla birlikte nadir de olsa perikardiyum, plevra, akciğer ve hatta beyin gibi birçok dokuda endometriozis lezyonlarına rastlanabilir. Endometriozis benign, genellikle progresif ve bazen nükslerle seyreden proinflatuar sitokin ve kemokinlerin artışı ile ilişkili kronik inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilir (1). Endometriozisin etiyopatogenezi çeşitli teoriler öne sürülmesine karşın halen tam olarak açıklanamamıştır. Etiyopatogenezinde immunolojik sistem, endokrin sistem, genetik ve çevresel faktörlerin rol aldığı, multifaktöriyal orijinli bir hastalık olduğu düşünülür (2).

Endometriozis prevalansı azımsanmayacak kadar yüksektir. Doğurganlık çağındaki asemptomatik kadınlarda endometriozis görülme sıklığı %6-11 arasında değişmektedir. Bu oran infertil kadınlar %20-50 iken pelvik ağrı şikayetiyle başvuran kadınlarda ise %40-50 olarak saptanır (3).

Endometriozis tanısında altın standart yöntem ektopik endometrial gland ve stromal dokunun histopatolojik olarak kanıtlanmasıdır (4). Tanıda radyolojik görüntüleme yöntemleri, laboratuvar testleri ve hastalarda görülen semptom ve bulgular yol gösterici olsa da kesin tanı halen invaziv yöntemler ile konulmaktadır. Kesin tanısının maliyeti yüksek olan ve hastalara daha fazla morbidite getiren laparaskopi veya laparotomi gibi cerrahi girişimler ile konulması nedeniyle literatürde rastanan çok sayıda çalışmada, endometriozisin non-invaziv tanısında kan veya serumda bakılabilen sensitivite ve spesifitesi yüksek biobelirteçler araştırılmaktadır (5).

Bunlara örnek olarak endometriozisli hastalarda endometrial lezyon, endometriotik kist sıvısı ve periton sıvısında interlökin (IL) 1b, IL6 ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) gibi inflamautavar biobelirteçlerin ekspresyon düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Ayrıca son yıllarda yapılan az sayıda çalışmada endometriozisli hastaların kanında fibrinojen ve trombositler dahil pıhtılaşma parametrelerinin arttığı literatüre sunulmuştur (6). Bu sayede, pıhtılaşma faktörlerinin hem endometriozis etiyopatogenezi aydınlatmada hem de hastalığın tanısında diagnostik non-invazif biobelirteç olarak rolü ortaya konmaya çalışılmıştır.

Yapılan bu retrospektif kohort çalışmada, C-reaktif protein, nötrofil lenfosit oranı (NLR), platelet lenfosit oranı (PLR) gibi inflamatuvar belirteçlerin ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), protrombin zamanının (PT), INR, platelet sayımı gibi pıhtılaşma parametrelerinin kan düzeylerinin endometriozisli kadınlar ile sağlıklı kadınlarda karşılaştırılması ile bu belirteçlerin endometriozis etiyopatogenezi ve hastalığın klinik semptomları ile ilişkisini ortaya koymak ve hastalığın non-invazif tanısında biobelirteç olarak araştırmak amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

Endometriozis, pelvik periton, overler ve rektovajinal septum başta olmak üzere ektopik yerleşimlerde endometrial bez ve stromanın varlığı olarak tanımlanmaktadır. İlk olarak 1927 yılında Sampson tarafından tanımlanmıştır. Lezyonlar asıl olarak pelviste bulunur; ancak barsak, diyafram ve plevral boşluk dahil olmak üzere birçok bölgede de görülebilir. Endometriozis sıklıkla reproduktif çağda kadınlarda gözlenen östrojen bağımlı kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Benign bir hastalık olarak kabul edilir; ancak dismenore, dispareni, kronik pelvik ağrı, anormal uterin kanama ve/veya infertilite gibi morbidite ve hayat kalitesinde azalma yapan çok sayıda semptom ve bulgu ile prezente olabilir (7).

2.1 PREVALANS

Endometriozis reproduktif dönemdeki kadınların yaklaşık %5-15'inde, infertilite ile başvuran kadınların yaklaşık %40'ında, reproduktif dönemde pelvik ağrısı olan kadınların %12-32'sinde, kronik pelvik ağrısı veya dismenoresi olan adolesanların %50'sinde saptanmaktadır. Tanı yaşı ortalama 25-30 dur. En sık Asya ırkında görülmektedir. Premenarşial dönemde az oranda rastlanılmaktadır. Endometriozis nedenli cerrahi operasyon geçiren hastaların yalnızca %5'i postmenapozal dönemde olup bu kişilerin genellikle östrojen tedavisi alan hastalar olduğu bilinmektedir (8).

2.2 RİSK FAKTÖRLERİ

Erken menarş, kısa menstrüel sikluslar, nulliparite, düşük vücut kitle indeksi, alkol ve kafein kullanımı, kızıl saçlı olmak, yağlı ve kırmızı etli diyet, zayıf ve uzun boylu olmak, Müllerian anomali varlığı, dioksin ve poliklorinat

bifenil maruziyeti endometriozis riskini arttırır. Gebelik ise riski azaltan bir faktör olarak kabul edilir. Paritenin artması, laktasyon süresinin uzun olması (özellikle doğum sonrası ilk 5 yıl için geçerli olduğu görülmüştür), artmış bel kalça oranı, siyah ırk, düzenli egzersiz yapmak ve in utero sigara maruziyetinin de riski azalttığı görülmüştür (9). Endometrioziste yüksek ailesel geçiş izlenmiş olup, 1. derece akrabada endometriozis olması hastalığa yakalanma riskini 7-10 kat arttırır (10).

2.3 PATOGENEZ

Endometriotik implantların kökeni ve endometriozisin patogenezi uzun süredir araştırma alanı olmuştur. Tüm hastalardaki endometriozis etiopatogenezinin tek bir teori ile ortaya konmasının zor olduğu düşünülür. Retrograd menstrüasyon, çöломik metaplazi, embriyonik kalıntı teorisi ve lenfovasküler metastaz teorisi dahil olmak üzere birçok hipotez araştırılmıştır (1).

2.3.1 Retrograd Menstrüasyon Teorisi

Retrograd menstrüasyon teorisi halen günümüzde en çok kabul gören teori olup bu teoriye göre endometrial dokunun fallop tüpleri yoluyla periton boşluğuna retrograd menstrüasyonu sonucunda endometriotik implantların pelvise ekildiği varsayılmaktadır (11). Menstrüel dönemde peritoneal sıvıdan elde edilen endometrial hücrelerin kültürde çoğaltılabilmesi ve peritonun mezotelyal yüzeyine tutunup penetre olabilmesi (12), kanaması fazla olan ve siklusu kısa olan kadınlarda endometriozisin daha sık görülmesi (13), menstrüel akım obstrüksiyonunun olduğu imperfore hymen, servikal stenoz gibi dişi genital sistem anomalilerinde endometriozise daha fazla rastlanması (14) retrograd yayılım teorisini destekler.

2.3.2 Çöломik Metaplazi Teorisi

1919'da Meyer tarafından ileri sürülen çöломik metaplazi teorisine göre periton ve plevrada bulunan çöломik epitel kaynaklı mezotelyal hücrelerde hormonal, çevresel veya enfeksiyöz bazı uyarıların etkisiyle metaplastik değişiklikler olduğu savunulmuştur (15). İndüksiyon teorisi ise çöломik metaplazi teorisinin uzantısıdır ve buna göre menstrüel akım veya başka bir

uyarı periton hücrelerinin çölemik metaplaziye gitmesine neden olmaktadır. Bu teori, premenarşiyal kızlarda, orşiyektomi olmuş ve östrojen tedavisi alan erkekler ve Müllerian agenezisi olan hastalardaki endometriozis varlığını açıklamaktadır (16).

2.3.3 Embriyonik Kalıntı Teorisi

Bu teori, periton boşluğu içindeki Müllerian kökenli hücrelerin, uygun uyaranlarla karşılaştığında endometrial doku oluşturmak için uyarılabileceğini öne sürmektedir (17). Bu hipotez, rektovajinal septumun endometriozisinin yanı sıra embriyonik Müllerian sistemin gelişim yolu boyunca herhangi bir yerde varlığını açıklayabilir. Ayrıca, bu teori ile erkeklerde nadir görülen endometriozis varlığı da açıklanabilir; çünkü aslında erkek fetüs başlangıçta erkek genomunun aktivasyonu ile sonradan gerileyen dişi embriyolojik yapılar geliştirir.

2.3.4 Transplantasyon Teorisi

Transplantasyon teorisinde ise menstruasyon esnasında endometrial hücrelerin tubalardan ilerleyip peritona doküldüğü, pelvisle implante olduğu ve sonuç olarak endometriotik odakların oluştuğu savunulur. Sezaryen, pelvik cerrahi veya epizyotomi gibi girişimsel işlemler sırasında endometrial dokunun iatrojenik ekilmesi ile ekilen alanda endometriozis oluşumu direkt transplantasyon teorisi ile desteklenmektedir (18).

2.3.5 Lenfovasküler Metastaz Teorileri

Endometrial hücrelerin lenfatik ve hematojen yayılımı yoluyla pelvisten uzak bölgelere yayılabileceği düşünülmektedir. Böylece endometrioziste görülebilen beyin, akciğer, lenf düğümleri, ekstremiteler ve karın duvarı gibi pelvis dışı uzak bölgelerde endometriozis varlığı açıklanabilir (19).

2.3.6 Endometriyal Kök Hücre Teorisi

Alternatif bir teori, kemik iliğinden kaynaklanan ekstrauterin kök/progenitör hücrelerin herhangi bir yerde endometriotik dokuya farklılaşabileceğini öne sürmektedir. Leyendecker ve ark. progenitör potansiyeli ile zenginleştirilmiş endometrial bazal tabak hücrelerinin endometriozisli hastalarda menstruasyon ile döküldüğünü; bu hücrelerin ektopik lezyonlara ve pelvik

boşluğa transtubal göçe yol açabileceğini öne sürmüştür (20). Ektopik endometriotik dokunun, hormon yanıtını devam ettirmesi ve inflamasyon, proliferasyon ve rejenerasyona uğrayabilmesi kök hücrelerin patogeneizde yer aldığı fikrini değerli kılmaktadır (21).

2.4 ENDOMETRİOZİS VE İMMUN SİSTEM-İNFLAMASYON İLİŞKİSİ

Endometrioziste, artralji, baş ağrısı, miyalji, allerjiler, egzama, hipotiroidizm, fibromiyalji ve vajinal candida enfeksiyonuna yatkınlık gibi klinik durumların daha sık izlenmesi, endometriozisin otoimmün hastalıklarla ilişki olduğunu düşündürmektedir (22). Yapılan çalışmalarda romatoid artrit, sistemik lupus eritematozis, Sjögren sendromu, multipl skleroz gibi hastalıkları olan kadınlarda endometriozis prevalansının endometriozisi olmayan kadınlara nazaran daha yüksek olduğu bulunmuştur (23). Endometriozis patogenezinde hem hücrel immunitede hem de antikor bağımlı immün fonksiyonlarda anormallik olduğu bilinmektedir. Retrograd menstrüel akım kadınların %90'ında gerçekleşir ve endometrial hücreler peritona ulaşırlar; ancak kolaylıkla implante olamazlar ve apoptoz yoluyla yok edilirler (24). Buradaki inflamatuvar sürecin, asıl olarak periton sıvısında sitokin salgılayan aktive makrofajların değişen seviyeleri ve fonksiyonları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Endometriozisli hastalarda endometrial lezyon, endometriotik kist sıvısı ve periton sıvısında immuniteden sorumlu hücre ve çeşitli sitokinlerin ekspresyon düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Hastaların periferik kanındaki NLR ve PLR da artmıştır. Bu farklı inflamatuvar ve pıhtılaşma araçları, endometriozisin gelişimi ile ilişkili yolları tanımlayabilir (25).

2.4.1 Hücrel İmmünite

Endometrioziste hücrel immünitinin baskılanmış olduğu ilk olarak endometriozisli rhesus maymunlarında gözlenmiştir (16). Azalmış hücrel immünitinin peritonda bulunan mevcut endometriotik hücrelerin implantasyonuna yardımcı olduğu düşünülmektedir.

2.4.1.1 Doğal Öldürücü (Natural Killer; NK) Hücreler

Doğal öldürücü hücreler (NK), antikor bağımlı immünitede Ig G bağlanmış hücreleri ortadan kaldırırken; antikor bağımsız immünitede ise üzerindeki ters etki eden reseptörleri ile sitotoksik aktivasyonu veya baskılanmayı sağlarlar. Endometriozisli kadınlarda NK hücrelerinde sitotoksik aktivitenin azalmış olduğu bilinmektedir (18). Bu azalmanın nedeni olarak NK hücrelerinde bulunan öldürücü baskılayan reseptör (killing inhibitory receptor) ekspresyonunun artışı gösterilmiştir (26). Böylece NK hücrelerinin sitotoksitesinde izlenen azalma sebebiyle peritonda bulunan endometrial hücreler daha uzun süre yaşamayı başararak tutunma ihtimallerini artırır.

2.4.1.2 Makrofajlar

Periton içindeki esas immün hücreler makrofajlardır. Makrofajların asıl görevleri retrograd mensturasyon sonrasında peritona ulaşan hücresel artıkları ve apoptoza uğramış hücreleri ortadan kaldırmaktır. Makrofajlar, fagositoz yapabilmeleri için matriks metalloproteinazlar (MMP) ve reseptör CD36 ekspresyonu yaparlar. Matriks metalloproteinazlar ve CD36 hücresel artıkların yıkımı (27) ve temizlenmesinde rol almaktadır (28,29). Sağlıklı kadınlara göre endometriozisli hastaların periton sıvılarında makrofajların sayısı daha fazla olmasına rağmen endometriozis dokusunda makrofajların MMP-9 aktivitesi ve ekspresyonu azalmış olarak izlenmiştir (30, 31). Ayrıca, endometriozisli hastaların peritonlarında yer alan makrofajlarda, süpürücü reseptör olan CD36 da azalmış olarak izlenmektedir (32). Bu durum, fagositik aktivitenin azalmasına ve hücresel artıkların temizlenmesinde azalmaya neden olmaktadır (33). Böylece endometriozisli hastalarda makrofajların fagositik yeteneklerindeki azalmanın endometriozisin oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir.

2.4.1.3 Nötrofiller

Dolaşımda izlenen granülositlerin yaklaşık %90'ı olan ve endometriozisli kadınların periton sıvılarında da sayısı artan nötrofiller patojenlere karşı immün sistemin en birincil savunma mekanizması olmalarının yanı sıra dokunun tekrar şekillenmesinde ve anjiyogeneizde de önemli rol oynarlar. Bu

nedenle, endometriozisin patogenezinde yer aldıkları düşünülmektedir. Bu teoriyi destekleyen başka bir bulgu nötrofillerin, hematopoezis ve yara iyileşmesi fonksiyonlarında etkili olmalarıdır (34). Endometrioziste laktoferrin ve miyeloperoksidaz konsantrasyonlarında azalmaya bağlı olarak nötrofil disfonksiyonunun gerçekleştiği düşünülmektedir (35). Son zamanlarda, nötrofillerin Th17 hücrelerine enflamasyon yanıtı olarak birçok dokuya taşındığı ve aktive olduğu düşünülmektedir. Hirata ve ark. yaptıkları iki farklı çalışmada Th17 hücrelerinin, interlökin (IL)-17 üretiminin artmasıyla endometriotik dokulara taşındığı bildirilmiştir (36).

2.4.1.4 Lenfositler

T lenfositler, hem B lenfositlerin antikor bağımlı yanıtına yardımcı olarak hem de makrofajları aktive ederek veya direkt sitotoksik etki göstererek etki ederler. Endometriozis patogenezinde periferik dolaşımdaki lenfosit sayısının azaldığı ve otolog endometrial hücrelerin temizlenmesinde katkısı olan lenfositlerin sitotoksik etkilerinin zayıfladığı bilinir (37). Ancak periton sıvısı ve endometriotik lezyonlarda lenfosit sayıları artmış olarak bulunmuştur (38).

Endometrioziste hücrel immuniteden sorumlu hücrelerde fonksiyon ve sayı bakımından değişiklikler izlenir. Ayrıca endometriozis patofizyolojisinde, ektopik endometrial hücrelerin lökositler tarafından tanınmasının çeşitli mekanizmalarla bozulmasının da rol aldığı düşünülmektedir. Hücreler arası adezyon molekülü-1 (intercellular adesion molecule-1; ICAM-1) artışı bu mekanizmalardan biridir. Sağlıklı kişilerde ICAM-1 hücre yüzeyinde bulunur ve lökositlerin, fonksiyonlarını uygun şekilde yerine getirebilmesi için gerekli olan lökosit fonksiyon ilişkili antijen-1 (LFA-1)'e bağlanmasına neden olan bir moleküldür. ICAM'ın hücre dışı kısmının yıkımı sonrasında dolaşımda hücreler arası adezyon molekülü-1saptanır. Hücreler arası adezyon molekülü, lökositler üzerindeki LFA-1'e bağlanıp lökositlerin ICAM-1'e bağlanma kapasitesini azaltarak lökositlerin aktive olmasını önler. Endometriozisli hastalarda stromal hücreler normal endometrial hücrelere göre daha fazla soluble (s) ICAM-1 üreterek immün sistemden kaçmaktadır (39). Ayrıca, Fas taşıyan immün hücrelere Fas-ligand (FasL) ekspresyonu yapan hücrelerin bağlanmasıyla bu hücrelerin apoptozusa gidişi gerçekleşir.

Endometriozisli hastaların peritonunda, endometrial stromal hücreler FasL ekspresyonunu arttırmış olup bu mekanizma ile aktive immün hücrelerin apoptozuna neden olur. Böylece endometriotik hücrelerin immün sistemden kaçabilmesi mümkün olur (40, 41).

2.4.2 Hümorale İmmünite

Endometrioziste hücresele immunitenin yanı sıra humoral immunitede de değişiklikler izlenmekte olup, görülen antikor bağımlı immünolojik anormallikler içinde B lenfosit fonksiyonlarında artış, poliklonal olarak B lenfositlerde aktivasyon, endometrial antijenlere karşı gelişen IgG ve Ig A artışı, ektopik endometriyumda izlenen IgG ve kompleman birikmesi, peritoneal sıvıda kompleman artışı, insan koryonik gonadotropin reseptörü ve karbonik anhidraz enzimi artışı, CA-125 ve serum transferrin artışı, alpha-2-Heremans Schmid glikoproteinlerine karşı oluşan antikorlar, Thomsen-Friedenreich benzeri karbonhidrat antijene karşı oluşan antikorların varlığı yer alır (42).

2.4.3 Sitokinler ve Büyüme Faktörleri

Sitokinler ve büyüme faktörleri, lökositler ve diğer hücreler tarafından hücre dışı ortama salınan, otokrin veya parakrin olarak etkili, immün sistemde haberci olarak kemotaksis, mitoz, anjiyogeneze ve diferansiasyonda görev alan çözünebilir protein ve glikoprotein ailesidir. Hücresele immün sistemde meydana gelen bozukluklar peritoneal kaviteye retrograd olarak geçen endometrial hücrelerin temizlenmesinde sorunlar oluşturur. Sitokinler ve büyüme faktörleri de bu hücrelerin peritoneal yüzeye bağlanmasını kolaylaştırıp proliferasyonu ve anjiyogenezi uyararak ektopik endometriumun implantasyonunu ve büyümesini destekler.

IL-1, inflamatuvar ve immün yanıtlarda görev alan bir sitokindir ve aktive edilmiş monositler ve makrofajlar, T ve B lenfositleri ve NK hücreleri tarafından salgılanır. IL-1 endometriozisli kadınların periton sıvısında tanımlanmıştır ve endometriozis kaynaklı stromal hücrelerde IL-1 reseptör ekspresyonu arttığı gözlenmiştir (43). IL-1, anjiyogenik faktörlerin (vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8)) salgılanmasını uyararak endometriozis gelişimine katkıda bulunur ve

endometriotik hücrelerden hücre içi ICAM-1 salınımını indükleyerek NK ve diğer immün sisteme ait hücrelerin tanıma bölgelerinde yarışma yoluyla endometrial hücrelerin immün sistemden kaçışını sağlar (44).

IL-8, mezotelyal hücreler, makrofajlar, endometrial ve diğer hücreler tarafından üretilir ve oldukça güçlü bir anjiyogenik sitokindir. IL-8'in peritoneal sıvı seviyeleri, endometriozisi olan hastalarda yükselir ve hastalığın ciddiyeti ile ilişkilidir (45). IL-8, endometriotik implantlardan eksprese edilir ve IL-1 tarafından üretimi artırılır (46). IL-8, endometrial stromal hücrelerin ekstraselüler matriks proteinlerine yapışmasını sağlar. Matriks metalloproteinaz aktivitesini ve doz bağımlı bir şekilde endometrial stromal hücre proliferasyonunu uyarır. Bu mekanizmaların tamamı ektopik endometriumun implantasyonunu ve büyümesini artırıcı etkiye sahiptir (47).

TNF-a, makrofajlar, lenfositler ve NK hücreleri tarafından üretilen diğer bir inflamatuvar sitokindir. TNF-a'nın IL-1 tarafından yapımı artırılır ve ötopik endometrial epitel hücrelerinde eksprese edilir. Peritondaki sıvı konsantrasyonları endometriozisli hastalarda artar ve hastalığın evresi ile ilişkilidir (48). TNF-a sayesinde endometrial stromal hücrelerin mezotelyal hücrelere yapışması artmış olup, endometriozisli hastalarda ektopik endometriyumun peritona bağlanmasını kolaylaştırabileceği düşünülmektedir.

Ektopik endometriyumun implantasyonu ve büyüebilmesi için oksijen ve kan desteğine ihtiyaç vardır. VEGF, monositler ve makrofajlar tarafından üretilen lokal anjiyogenezin önemli bir mediatörüdür (49). VEGF, vasküler endotelyal hücrelerin proliferasyonunu uyarır. VEGF'in esas üretim yeri endometrial glandlardır; östrojen ve IL-1 dahil olmak üzere çeşitli faktörlerle üretimi artırılır (49). Endometriozisli hastalarda peritoneal sıvıdaki VEGF konsantrasyonları artmıştır ve hastalığın ileri evrelerinde yüksek düzeydedir (50).

2.5 ENDOMETRİOZİS VE KOAGÜLASYON

Endometriozisli kadınlarda kardiyovasküler morbiditede artış olduğu bulunmuştur. Sağlıklı kadınlara kıyasla daha yaygın oranda miyokard enfarktüsü, anjina pectoris ve koroner baypas greft müdahalesi saptanmıştır (51). Hastalıkla ilişkili potansiyel bir hiperkoagulabilite durumunu destekleyen pıhtılaşma ve fibrinoliz parametrelerinde değişiklikler olduğu saptanmıştır (52). Trombositler, hasar ve inflamasyon bölgesindeki konakçı yanıtı ile pıhtılaşma arasında fonksiyonel bağlantıyı sağlayan ilk immünomodülatör hücrelerdir. Monositler ve nötrofiller, inflamasyona ikincil artan doku faktörünün ekspresyonu ile pıhtılaşmaya katkıda bulunur. Dolaşımdaki diğer hücreler de inflamatuvar koşullar tarafından trombotik bir statusa doğru kayarlar. Ayrıca, aktive edilmiş hallerinde, nötrofiller, antibakteriyel özelliği yanı sıra, güçlü bir pıhtılaşma reaktivatörüdür. Bu iki sistem doğrultusunda endometriozisten etkilenen hastalarda trombosit sayısının arttığı aPTT ve PT'nin kısaldığı, fibrinojen seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. Bazı çalışmalar endometriozisli kadınlarda PLR'nin arttığını belgelemiştir (53). Doku faktörü (TF) ve proteinazla aktive olan reseptörler gibi pıhtılaşma kaskatında rol oynayan diğer faktörlerin de endometrioziste değiştiği rapor edilmiştir (54).

2.6 ENDOMETRİOZİS VE GENETİK FAKTÖRLER

Endometriozis genellikle monozigotik ve dizigotik ikiz çiftlerinde görülür ve etkilenen ikiz olmayan kız kardeşlerde de benzer bir başlangıç yaşı gösterir. Hastalık, etkilenen kadınların birinci derece akrabalarında genel popülasyona göre 6-7 kat daha yaygındır (55, 56). Endometriozisin her biri küçük bir etki boyutuna sahip birden fazla lokus içeren karmaşık bir poligenik hastalık olduğu düşünülmektedir. Son zamanlarda, dirençli endometriozisli bir hasta grubunda K-ras geninde polimorfizm saptanmıştır. K-ras, çeşitli kanserlerde mutasyona uğramış, hücre proliferasyonuna neden olan bir sinyal transdüksiyon molekülüdür. Endometriozisli kadınların ötopik endometriumunda da KRAS ekspresyonunda artış bulunmuştur. Bu polimorfizmin, endometriozisli hastalarda patolojinin agresif seyri ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (57).

2.7 ENDOMETRİOZİS VE MOLEKÜLER MEKANİZMALAR

Endometriozisin moleküler mekanizmasının, endometriozis gelişimine yatkınlığı artıran genlerin endometrial hücrelerin ayrışmasında, peritoneal alanlara invazyonunda, proliferasyonunda, neovaskülarizasyonunda veya inflamatuvar cevabında etkili olduğu düşünülmektedir. Ektopik endometrial implantlar sağlıklı endometrium dokusu ile kıyaslandığında anormal miktarda östrojen, prostaglandin ve sitokin üretmektedir (58-60). Bu veriler, oluşan anormalliklerin endometriozisli hastaların endometriumunda hücre sağkalımı, ektopik implantasyon, proliferasyon ve kronik inflamasyona yol açan birtakım değişikliklere sebep olduğunu göstermektedir.

Retrograd menstrüasyon çoğu kadında görülmesine rağmen endometriozis çok azında gelişmektedir. Retrograd menstrüasyon sonrası oluşan endometrial sağkalımının immun sistem disfonksiyonu veya endometriozisli hastaların ötopik endometriumunda meydana gelen moleküler bir anormallikten ileri gelebileceği düşünülmektedir (59). Endometriozisli kadınlardan alınan ektopik endometriyal hücrelerin, apoptoza dirençli olduğu görülmüştür (60).

Sağlıklı kadınlarda, prostoglandin sentezini düzenleyen siklooksijenaz-2 (COX-2) ve östrojen sentezini düzenleyen aromataz enzimlerinin aktivitelerinin düşük olması sebebiyle endometrial östrojen ve prostoglandin E2 (PGE2) düzeyleri de düşüktür. Siklusun sekretuar döneminde progesteron, 17 B hidroksisteroid dehidrogenaz (17BHSD) ı uyararak östrodiolün daha az potent bir östrojen olan östrona dönüştürülmesini sağlar. Aromataz ve COX-2 aktivitesi, endometriozisli hastalarda ektopik endometrial implantlarda daha fazla olmak üzere ötopik endometriumda da artış göstermektedir. Hastalarda doku östradiol seviyeleri, artmış aromataz aktivitesi ve azalmış 17BHSD aktivitesine bağlı olarak yüksektir (61). Endometriozisli kadınlarda ötopik ve ektopik endometrium normal endometriumdan yüksek miktarda lokal östrojen ve prostaglandin üretimi ve progesteronun etkilerine karşı gelişen direnç nedeniyle ayrılmaktadır.

2.8 ÖSTROJENİN ENDOMETRİOZİS ÜZERİNE ETKİSİ

Endometriozis genellikle menarş ile başlar ve menapoz sonrası regrese olma eğilimindedir; bu durum da endometriozis patogeneğinde östrojenin yerinin başlıca kanıtıdır (62). Östrojen sağlıklı kadınlarda overlerden salınarak dolaşıma geçer; ovulasyon sırasında direk olarak peritoneal kaviteye ilerler ve cilt ve yağ dokuda androjenlerin dönüşümü ile üretilir. Ancak endometriozisli hastalarda endometriotik dokulardan lokal olarak yüksek seviyelerde östrojen üretilir (63).

Endometriotik dokularda yine yüksek lokal prostoglandin E2 üretimi, endometriotik stromal hücrelerde kolesterolden östradiol sentezi için gerekli olan steroidojenik enzimleri kodlayan genlerden özellikle steroidojenik akut düzenleyici proteini (*STAR*) ve *CYP19A1* (aromataz)'ın ekspresyonunu uyarır (64). Hem ötopik hem de ektopik endometriumda EP1, EP2, EP3 VE EP4 olarak adlandırılan PGE2 reseptörlerinin tüm subtipleri sentezlenir. Endometriotik stromal hücrelerde EP2 reseptör aktivasyonu, intraselüler siklik adenosin monofosfat (cAMP) seviyesini *STAR* ve *CYP19A1* gen ekspresyonunu indükleyerek artırır (65). PGE2 ve cAMP; *STAR* ve aromataz seviyelerini normal endometrial stromal hücrelerde arttırmazken, endometriotik stromal hücrelerde artırır (66).

Bu gözlemler ortaya koymuştur ki, endometriotik stromal hücrelerdeki PGE2 ve cAMP bağımlı steroidogenez, normal endometrial hücrelerde bulunmayan bir takım ters yönlü efektörlere ihtiyaç duyar. Normal endometrial dokuda bulunmayıp, endometriotik dokudaki başlıca ters yönlü efektör steroidojenik faktör-1 (SF-1) dir (67). PGE2'nin etkisiyle endometriotik stromal hücrelerde, SF-1, *STAR* ve *CYP19A1*'in promotörleri ile etkileşime giren ve ekspresyonlarını indükleyen bir transkripsiyonel komplekse bağlanır ve onu birleştirir (68). Normal endometrial stromal hücrelerde, PGE2'ye herhangi bir steroidojenik yanıtın olmaması, SF-1'in yokluğuna *STAR* ve *CYP19A1* gen promotörlerinin transkripsiyonel inhibitörlerinin varlığına bağlanabilir.

2.9 PROSTOGLANDİNLERİN ENDOMETRİOZİS ÜZERİNE ETKİSİ

Prostaglandinler, inflamasyon ve ağrıda lokal olarak üretilen hormonlardır. Endometriozisli hastaların endometriotik odaklarında en çok üretilen prostoglandinler PGE2 hem de prostaglandin F2α (PGF2α) dır (69). PGF2α, vazokonstriksiyon ve miyometriyal kasılmaları uyarak ağrı ve dismenoreye sebep olur. Prostaglandin H2 (PGH2) üretimi, myometrium, endometrium ve endometriotik dokularda iki izoformu olan COX tarafından katalize edilir (70). COX-1, bazal prostaglandin sentezinden sorumluyken COX-2 inflamasyonda görev alır. PGH2, hücreye spesifik enzimler tarafından uterus, PGF2α'ya ve PGE2'ye dönüştürülür (69).

Endometriotik dokudaki artmış PGE2 seviyeleri, yüksek sitokin, metalloproteinaz ve kemokin üretimi ile giden klasik bir inflamatuvar yanıtı indükler. Artmış olan IL-1β, IL-6 ve TNF-α, dökülen endometriyal dokunun peritoneal yüzeylere adezyonunu sağlar. Proteolitik membran metalloproteinazları ise olmalarını sağlayarak etki eder. Monosit kemoatraktan protein 1, IL-8 ve RANTES gibi artmış kemokinler granülosit, NK hücresi ve makrofajları uyarak etki ederler (71).

2.10 PROGESTERONUN ENDOMETRİOZİS ÜZERİNE ETKİSİ

Progesteron sağlıklı kadınlarda stromada desidualizasyona katkıda bulunur. Stromada retinoik asit üretimini uyarak anti-östrojen görevi görür, bu daha sonra epitelde 17βHSD aktivitesini indükler ve estradiolün daha az güçlü östrojen olan estrona dönüştürülmesine neden olur (72). Ancak endometriotik stromal hücrelerde, progesteron retinoik asit üretimini indükleyemez, böylece epitelyal 17βHSD aktivitesi azalır (73) ve sonuç olarak doku östradiol seviyeleri yükselir. Progesteron etkilerini PR-A ve PR-B reseptörleri üzerinden gösterir. Normal menstrüel siklus sırasında östradiolün PR üretimini indüklediğini gösteren PR-A ve PR-B seviyeleri proliferatif fazda artar ve ovulasyondan sonra azalır (74). Endometriotik dokularda PR-B ekspresyonu PR- A ya göre daha fazla azalmıştır; sonuç olarak endometriotik dokularda progesteron direnci oluşur.

2.11 ENDOMETRİOZİS SEMPTOMLARI

Endometriozis bazı olgularda asemptomatik seyredebilen bir hastalıktır. Endometriozis ile ilişkili en yaygın semptomlardan biri ağrıdır ve genellikle bilateraldir. Endometrioziste, pelvik ağrı çoğunlukla kroniktir ve vakaların yarısından çoğunda dismenore ile ilişkilidir; ayrıca disparoni, derin pelvik ağrı ve alt karın ağrısı (sırt/kasık ağrısı olsun veya olmasın) da sıklıkla görülür (74). Ağrı zaman içerisinde kötüleşip form değiştirebilir. Mesane ve bağırsak semptomları genellikle sıklık formdadır (75). Endometriozis ile ilişkili ağrı, üç mekanizmayla açıklanmaktadır; menstrüasyon esnasında endometriotik odaklardan olan kanamaların direk veya indirek etkisi, peritondaki inflamatuvar sitokinlerin etkileri ve pelvik sinir uçlarının direk infiltrasyonu. Bununla birlikte nöral inflamasyon veya invazyon, derin infiltrate endometriozisli kadınlarda ağrıyı açıklayabilir ancak yüzeysel peritoneal endometriozis veya endometrioması olan kadınlarda farklı bir mekanizmanın ağrı oluşumunda etkili olduğu düşünülmektedir (76). Hafif endometriozisle ilişkili ağrı daha çok peritoneal implantların içinde fokal kanamayla veya endometriozisli kadınların periton sıvısında daha fazla sayıda makrofaj ve inflamatuvar sitokinlerin etkilerinden kaynaklanan iltihaplanma ile ilgilidir. Ancak, pelvik endometriozisin evresi ile ağrı arasında direkt bir ilişki yoktur (77).

Pelvis dışı endometriozis hastalarında lokalizasyona bağlı olarak semptom oluşur. Mesane tutulumu olan hastalarda ani sıkışma hissi, idrara sık çıkma, hematüri, dizüri görülebilir. Gastrointestinal tutulumu olan hastalar ise diskezya, rektal kanama ve konstipasyonla başvurabilirler. Pulmoner endometriozisli hastalarda ise katamenial hemoptizi ve dispne ile karşılaşılabilir (78).

İnfertilite şikâyeti ile başvuran hastaların yaklaşık %40-50 sinde endometriozise rastlanırken, endometriozis tanısı alan hastaların yaklaşık %30 u infertildir (79). Endometriozisin infertilite ile ilişkisinin patogenezi hakkında farklı görüşler vardır. Peritoneal sıvıdaki kronik inflamasyonun fertilizasyonu ve ovaryen fonksiyonları bozduğu ve pelvik adezyonlara neden olduğu düşünülmektedir (80). Ayrıca endometriozisin tubal geçişi, folikül

gelişimini ve endometrial fonksiyonları bozarak infertiliteye katkı sağladığı da düşünülmektedir (81).

Yapılan çalışmalarda endometriozisli hastalardan alınan oositler sağlıklı kadınlardan alınan oositlerle kıyaslandığında oosit kalitesinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak oosit kaynaklı olduğu düşünülen daha yüksek oranda anormal embriyolojik gelişim ve gelişen blastomer sayısında azalma olduğu tespit edilmiştir (82).

2.12 ENDOMETRİOZİS TANISI

Endometriozisin altın standart tanısı lezyonların cerrahi olarak gözlenip, ektopik endometrial bezler ve stromanın histolojik olarak kanıtlanmasıdır. Sağlıklı kadınlar ve endometriozisli kadınlar ile yapılan prospektif bir çalışmada, semptomların başlangıcı ile endometriozis tanısı arasında 6-7 yıllık bir gecikme olduğu saptanmıştır (83). Endometriozis hastalığının teşhisi için henüz laparoskopiye alternatif olabilecek noninvaziv bir test yoktur. Halihazırdaki araştırmalar, endometriozisin potansiyel biyobelirteçlerini belirleyebilmek için devam etmektedir (84). Endometriozisin en sık görülen semptomu olan pelvik ağrı kendini dismenore, menstrüel olmayan pelvik ağrı (NMPP), disparoni, diskezya şeklinde gösterebilir. Klinik semptomlar arasında siklik bağırsak veya mesane semptomları, infertilite ve kronik yorgunluk da yer alır. 2008 yılında endometriozis tanılı 1000 hastayla yapılan bir araştırmada, dismenore (%79) ve pelvik ağrının (%69) tanıya götüren en yaygın semptomlar olduğu görülmüştür (85). Pelvik ağrı ile başvuran hasta grubunda endometriozis dışında mutlaka pelvik inflamatuvar hastalık, ovaryan kist, irritabl barsak sendromu, interstisyel sistit, fibromyalji gibi durumlar da göz önünde bulundurulmalıdır. Yeni başlayan, ilerleyici veya şiddetli dismenore ve ağrıda akla önce endometriozis gelmelidir (86). Endometriozise bağlı dismenore menses öncesi başlar ve menses dönemi boyunca devam eder. Dismenorede ağrı genellikle diffüz, şiddetli, pelviste derin yerleşimli, künt vasıfta olurken, rektal baskı, bulantı ve diyareyle ilişkili olabilir. Derin infiltratif endometriozisi olan kadınlarda disparoni ve ağrılı dışkılama görülebilir (87).

Endometriozisli hastalarda semptomların şiddeti, hastalığın derecesi ile korelasyon göstermez. Erken evre hastalığı olanlarda semptomlar çok şiddetli olabilirken, ileri evre hastalığı olan hastalar asemptomatik olabilmektedir. Ancak, derin endometrioziste, semptomların şiddeti genellikle hastalığın derinliği ve büyüklüğü ile ilişkilidir. Ekstra pelvik endometrioziste, semptomlar tutulum yeriyle ilişkili olarak genellikle siklik şekildedir (88).

Endometriozisli hastalarda fizik muayene bulguları çeşitlilik gösterebilir. Dış genital bölge normal görünümündedir. Spekulum muayenesi yapıldığında, posterior fornikte mavi renkli implantlar veya kanayabilen kırmızı proliferatif lezyonlar izlenebilir (89). Derin infiltratif endometrioziste rektovajinal septum tutulumu olması halinde, implantlar palpe edilebilir; ancak bu imlantlar çoğunlukla gözle görünen belirgin bir bulgu gösterilemeyebilir. Uterus genellikle retrovert pozisyonudadır ve mobilitisi azalmıştır. Endometrioması olan hastalarda muayenede hassas ve fiks bir adneksiyel kitle saptanabilir. Uterosakral ligamentlerin sertliği, kalınlaşması ve noduler yapısı çoğunlukla tek fiziksel bulgudur. Menstrüel siklus sırasında yapılan fizik muayene bulguları en yüksek tanısal sensitiviteye sahiptir. Ancak hala hiçbir fizik muayene bulgusu endometriozis tanısında altın standart olan cerrahiyle karşılaştırıldığında, yeterli sensitivite, spesifite ve prediktif değere sahip değildir.

2.12.1 CA 125

CA-125, endometrium dahil tüm çöломik epitelin türevleri tarafından eksprese edilen bir hücre yüzey antijenidir. Epitelyal over kanseri olan hastaların takibinde kullanılan bir belirteç olarak bilinmektedir. İleri evre endometriozisi hastalarda CA-125 seviyeleri genellikle yüksek saptanmaktadır: ancak erken gebelikte, normal menstrüasyon sırasında ve akut pelvik inflamatuvar hastalığı veya leiomyoması olan kadınlarda da yükselir. Dolayısıyla CA-125 seviyesi, endometriozis tanısında tarama testi olarak kullanılması için yeterli sensitivite ve spesifiteye sahip değildir (90). Çalışmalar, endometrioziste CA-125 ile hastalığı evresi arasında pozitif yönde korelasyon olduğunu göstermektedir. CA-125 tanıda tek başına kullanılmasa da, transvajinal ultrason (TVUS) ile beraber değerlendirildiğinde benign ovaryen kist ve endometrioma ayırımında yol gösterici olabilir.

2.12.2 Görüntüleme

Endometriozis tanısında görüntüleme yöntemlerinden hiçbirisi direkt gözle değerlendirme ve biyopsinin yerini alamamıştır. Pek çok kılavuz, endometriozis düşünülen kadınlarda TVUSG’i ilk adım olarak önerir. İki boyutlu (2D) TVUSG ile endometriomadan şüphelenilebilir. Peritoneal implant, pelvik adezyon gibi durumları görüntülemeye etkinliği kısıtlıdır. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki 2D ve 3D TVUS’nin etkin kullanımı ile pelvik endometriozis lezyonları sonografik olarak tanımlanabilmektedir. Endometriomaların özellikleri değişkenlik gösterse de ultrasonda tipik olarak keskin bir ekojenik kapsülle çevrili yaygın düşük dereceli internal ekolara (buzlu cam) sahip kistik yapılar olarak görünürler. Bazılarında bir ila dört arası sayıda lokül veya kalınlaşmış nodüler duvarlar vardır; solid alan genellikle içermezler (91).

Manyetik rezonans görüntüleme de (MRI) TVUSG gibi over endometriomalarının saptanması ve diğer kistik over kitlelerinden ayırt edilmesinde yardımcı olabilir. Küçük peritoneal lezyonları görüntülemeye TVUSG’den oldukça üstündür; ancak cerrahi olarak saptanan lezyonların sadece %30-40’ını tanımlamaktadır. Histopatolojik olarak tanımlanan hastalığı saptamada %70 sensitivite ve %75 spesifiteye sahiptir (92).

MRG ve TVUSG arasındaki önemli bir fark, akut kanama ile dejenere kan ürünlerini MRI’nın daha güvenilir bir şekilde ayırt edebilmesidir. Endometriomalar, T1 ağırlıklı kesitlerde genellikle homojen yüksek sinyal intensitesi ve T2 ağırlıklı görüntülerde hipointens sinyal “gölgeleme” sergilerken, akut kanama hem T1 hem de T2 ağırlıklı görüntülerde düşük sinyal intensitesi gösterir (93). Ayrıca sigmoid, ilioçekal ve ürolojik sistemde yerleşik lezyonların teşhisi için transrektal USG, bilgisayarlı tomografi, ürografi, sintigrafi gibi yöntemler de kullanılabilir.

2.12.3 Cerrahi Tanı

Laparoskopi ve eksize edilen lezyonların histolojik incelemesi endometriozis tanısı için altın standart olmuştur (94). Eksize edilen materyalin histolojik görünümü endometrial gland, stroma ve hemosiderin yüklü makrofajları içerir. Laparoskopi sırasında görülen klasik implant görüntüsü mavi-siyah renkli barut yanığı (powderburn) lezyonlardır. Bu lezyonlar hemosiderin

içeren eritrositleri barındırır. Bu lezyonlar genellikle ovaryen fossa ve overe, “culde-sac”ın peritoneal yüzeylerine ve uterosakral ligamentlere yerleşir ve değişik derecelerde fibrozis oluşturur (95). Bunun yanısıra cerrahide atipik lezyonlara da sık rastlanılır; beyaz ve opak, kırmızı ve alev benzeri veya veziküler görünümde olabilirler. Pigmente lezyonlar ileri evre hastalığa işaret ederken beyaz ve opak olan lezyonlar ise erken dönemlerde görülür, fazla semptom göstermezler. Endometriomalar ise genellikle pürüzsüz, düzgün yüzeyli, koyu renkli çikolata benzeri, yoğun içerikli sıvı içeren kistlerdir. Endometriomaya genellikle peritoneal implant eşlik eder (95).

2.13 SINIFLAMA

Endometriozisin çok komplike bir hastalık olması sebebiyle sınıflandırılması oldukça zordur. Hastalığın tedavisi ve prognozunun, hastalığın evresi gözetilerek belirlenmesi sebebiyle hem dağılımını hem de şiddetini içeren bir sınıflama sisteminin kullanılması oldukça önemlidir. Amerikan Fertilité Topluluğu (AFS) 1979 yılında (Günümüzde ismi Amerika Üreme Tıbbı Derneği (ASRM) olarak değişmiştir) hastalığı sınıflandırabilmek için laparoskopi veya laparotomideki cerrahi bulgulara dayandırılan bir sınıflama sistemi oluşturmuştur. Dernek, lezyonların ve adhezyonların boyutuna, derinliğine, konumuna ve posterior “cul-de-sac” obliterasyonuna göre bir puan skorlama sistemi oluşturmuştur. Bu sınıflama sistemi 1985’te ve 1997’de tekrar düzenlenmiştir. Revize edilmiş sınıflama sisteminin güncel hali en yaygın kabul edilen sınıflama metodudur ancak infertilite ve ağrı ile ilişkili semptom ve bulguların dahil edilmemesi gibi bazı kısıtlamalar vardır (96). Klinik pratikte sıklıkla kullanılan endometriozis sınıflaması açıklayıcı ve nispeten sadeleştirilmiştir:

- Evre I (1-5 puan) Minimal Endometriozis: Peritoneal yüzeylerde izole ve belirgin şekilde adezyon bulgusu olmayan lezyonlar.
- Evre II (6-15 puan) Hafif Endometriozis: Toplamda 5 cm’den küçük ve ciddi bir adezyona sahip olmayan periton yüzeyinde ve overlerde yaygın yüzeyel hastalık olması.

- Evre III (16-40 puan) Orta Dereceli Endometriozis: Fallop tüpü ve/veya overleri içeren adezyonla seyredebilen yüzeyel ve invazif multifokal hastalık.
- Evre IV (>40 puan) Ciddi Endometriozis: Büyük ovaryen endometriomaları dahil over, fallop tüpü ve douglasta yoğun adezyonlarla ilişkili yüzeyel ve invaze multifokal hastalık.

AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE REVİZE ENDOMETRİOZİS SINIFLANDIRMASI ENDOMETRİOZİS 1985

Hasta Adı : _____ Tarih: _____

Evre I (Minimal): 1-5 Laparoskopi _____ Laparotomi _____ Görüntüleme _____
 Evre II (Hafif): 6-15 Önerilen Tedavi _____
 Evre III (Orta): 16-40 _____
 Evre IV (Şiddetli): >40 _____
 Toplam _____ Prognoz _____

Endometriozis		<1 cm	1-3 cm	>3 cm
periton	yüzeyel	1	2	4
	derin	2	4	6
over	yüzeyel	1	2	4
	derin	4	16	20
	yüzeyel	1	2	4
	derin	4	16	20
	Posterior cul de sac obliterasyonu	Parsiyel 4	komplet 40	
	adezyon	<1/3 tutulum	1/3-2/3 tutulum	>2/3 tutulum
over	film	1	2	4
	dens	4	8	16
	film	1	2	4
	dens	4	8	16
Tüp	film	1	2	4
	dens	4	8	16
	film	1	2	4
	dens	4	8	16

* Fallopian Tübün Fimbrial Ucu Tamamen Kapalı İse 16 Puan Verilir.

Endometriozis Varsa: _____ İlgili Patoloji: _____

Normal Over ve Tubalarda

L R



Anormal Over ve Tubalarda

L R



Şekil 2.1: Amerikan fertilite topluluğunun oluşturduğu değiştirilmiş endometriozis klasifikasyonu

2010 yılında Adamson ve Pasta tarafından “Endometriozis Fertilite İndeksi (EFI)” adında başka bir sınıflandırma sistemi yayınlanmıştır. Bu sistem diğer sınıflandırmalardan farklı olarak cerrahi evrelemesi ve tedavi sonrası IVF dışı gebelik oranlarını öngörür (97). Temelde hastanın hikayesi ve cerrahi faktörler olmak üzere iki kısımdan oluşur. Bu sınıflandırma sistemi tanımlanırken hasta anamnezinde özellikle yaş, infertilite süresi, gebelik öyküsü gibi parametreler ve erkek partner ile ilgili faktörler, endometriozise dair önceki tedaviler gibi diğer parametreler göz önünde bulundurulmuştur. İntraoperatif olarak tüp, fimbria ve over cerrah tarafından değerlendirilerek fonksiyonel olarak şiddetli, orta, hafif disfonksiyon ve normal olarak (sırasıyla 1,2,3,4 puan) skorlanmıştır. Bu skor; tüpün over üzerinde hareket etme kapasitesi, spermin uterusu geçişi, yumurta ve embriyo için gerekli ortam sağlanması ve embriyonun uterusu geçişi; fimbriyanın over üzerinde hareket etme ve yumurta toplama yeteneği, overlerin folikül geliştirme, barındırma ve bunların fimbria tarafından alınmasına izin verme yeteneği ile ilgili bilgi verir. Bütün parametreler hesaplanarak 0’dan 10’a kadar kötüden iyiye doğru bir EFI skoru oluşturulur. EFI skoru operasyon sonrası 36 aylık kümülatif gebelik oranlarını öngörür ve bu oran %10’dan (EFI 0-3) en yüksek %75’e (EFI 9-10) kadar değişebilir (98).

Endometriozis Fertilite İndeksi (EFI)

Cerrahi Form

Cerrahi Sonunda En Az Fonksiyon Skoru

Skor	Tanım	Sol	Sağ
4 = Normal			
3 = Hafif Disfonksiyon			
2 = Orta Disfonksiyon			
1 = Ciddi Disfonksiyon			
0 = Yok veya Afonksiyonel			

Fallopian Tüp

Fimbria

Over

En Düşük Skor

Sol

Sağ

LF Skoru

Endometriozis Fertilite İndeksi (EFI)

Anamnez Faktörü			Cerrahi Faktör		
Faktör	Tanım	Puan	Faktör	Tanım	Puan
Yaş	Yaş ≤ 35 ise	2	LF skoru	LF skoru=7-8 (yüksek skor)	3
	36 - 39 ise	1		LF skoru =4-6 (orta skor)	2
	≥40 ise	0		LF skoru= 1-3 (düşük skor)	0
İnertilite Süresi	≤3 yıl	2	AFS Endometriozis Skoru	AFS Endometriozis Lezyon skoru<16	1
	>3 yıl	0		AFS Endometriozis Lezyon skoru≥16	0
Önceki Gebelik	Önceki Gebelik Hikayesi Varsa	1	AFS Toplam Skoru	AFS toplam skor<71	1
	Önceki Gebelik Hikayesi Yoksa	0		AFS toplam skor≥71	0
Toplam anamnez faktörü			Toplam cerrahi faktör		

EFI= TOPLAM ANAMNEZ FAKTÖRÜ+ TOPLAM CERRAHİ FAKTÖR:

+ =

Anamnez Cerrahi EFI Skoru

EFI Skoru Tarafından Öngörülen Gebelik Yüzdesi

Şekil 2.2: Endometriozis fertilite indeksi

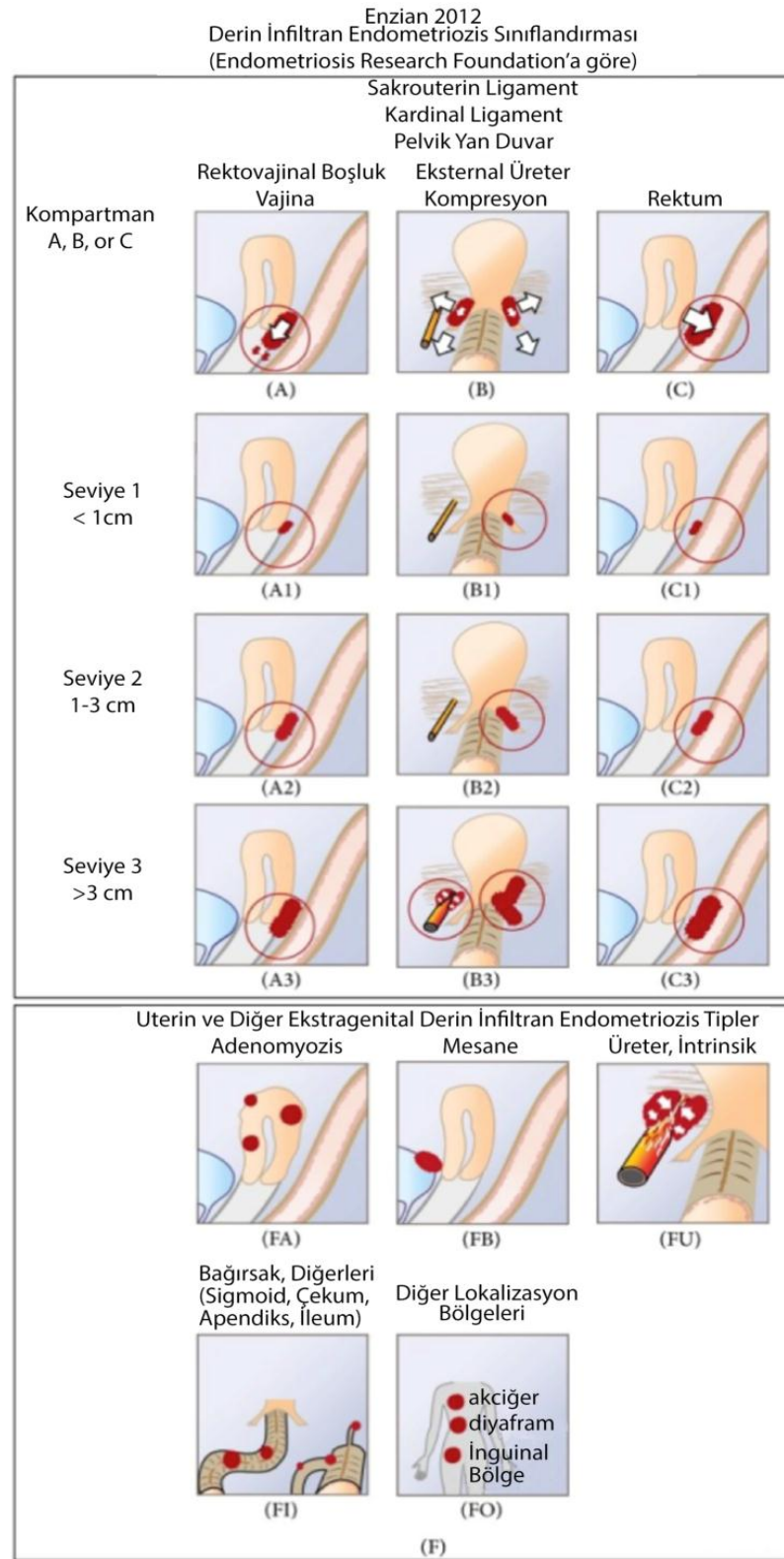
Bir başka sınıflama sistemi ise derin infiltratif lezyonları daha iyi tanımlayabilmek için 2005'te oluşturulan Enzian sınıflandırma sistemidir. 2010 ve 2011 yılında revizyon yapılmıştır. Bu sistemde ilk olarak retroperitoneal yapılar 3'e ayrılmıştır (98).

- Kompartman A: Rektovajinal septum ve vajina
- Kompartman B: Sakrouterin ligament ve pelvik yan duvarlar
- Kompartman C: Rektum ve sigmoid kolon.

İkinci olarak lezyonun derinliğine göre evreleme yapılmıştır:

- Evre 1: <1 cm invazyon
- Evre 2: 1-3 cm arası invazyon
- Evre 3: >3 cm invazyon

Gerçek pelvis dışında kalan invazyonlar veya organ invazyonlarına farklı bir harfler verilmiştir (98). F: uzak (far/foreign) anlamında kullanılır. FA = adenomyozis, FB = mesane tutulumu, FU = üreterin intrinsik tutulumu, FI = rektosigmoid bileşkeye kadar olan barsak tutulumu ve FO = diğer, karın duvarı tutulumu vb.)



Şekil 2.3: Enzian sınıflandırması

2.14 ENDOMETRİOZİS TEDAVİSİ

Endometriozis tedavisinde hastanın ana şikayetinin ne olduğu konusu son derece önemlidir. Tedavi kararı kişiye özel olarak verilir. Hastanın yaşı, semptomların şiddeti, fertilité istemi, menopozal durumu gibi faktörler dikkate alınarak planlanmaktadır. ASRM, endometriozisin hayat boyu takip gerektiren kronik bir hastalık olarak değerlendirilmesi gerektiğini, medikal tedavi kullanımının desteklenip ve tekrarlayan cerrahi oranlarının azaltılması gerektiğini savunmaktadır (99).

2.14.1 Ağrı Tedavisi

Endometriozis öntanılı pelvik ağrısı olan ve cerrahi tedavi için endikasyonu olmayan kadınlar, cerrahi bir tanı koymadan önce ampirik medikal tedavi ile etkin bir şekilde yönetilebilir. Başlangıç ampirik medikal tedavi non-steroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ) ve kombine veya sadece progestin içeren oral kontraseptif ilaçları (OKS) içerir. Bu tedavi hem yan etki azlığı hem de birçok hastada ağrı şikayetini azaltması nedeniyle tercih edilir. Endometriotik doku doğal endometriuma kıyasla daha fazla COX-2 salgılar. NSAİİ'ler siklooksijenazı inhibe edip prostaglandin üretimine etki ederek ağrıyı azaltır. Uzun dönem ciddi kardiyovasküler riskleri nedeni ile en az dozda ve en kısa sürede kullanımı daha sağlıklıdır. Fertilité istemi olan hastalarda da NSAİİ kullanılabilir ancak çalışmalarda non-selektif ve selektif COX-2 inhibitörlerin ratlarda ovulasyon gecikmesine ve folikül rüptüründe başarısızlığa neden olduklarının bilinmesi nedeniyle tercih edilmezler (100). Östrojen-progestin içeren preparatlar kontrasepsiyon istemi ve hafif semptomları olan hastalarda başlangıç için iyi bir alternatif olabilir. Kombine oral kontraseptiflerin (KOK) hangi şekilde (klasik olarak devamlı ya da siklik) verilmesi gerektiği net değildir. Devamlı kullanımında, ağrının giderilmesi adına tedavinin etkinliği yaklaşık %60-70 arasındadır (101). OKS'ler endometriozisin progresyonunu engellemek açısından da yararlıdır. Over fonksiyonlarının hormonal olarak 6 ay baskılanması endometriozise bağlı ağrı tedavisinde etkilidir. KOK'lar uzun dönem kullanımda en güvenilir alternatiftir. Endometrioma boyutunda da gerileme sağladıkları bilinir. Çalışmalarda genellikle monofazik KOK'lar tercih edilmiştir. Hedef amenore oluşturup endometrial dokuları desidualize edip yalancı gebelik durumu

oluşturmaktır. Hedef olağan siklik hormonal durumu baskılayıp dinamik olmayan bir endometrium oluşturmaktır (102).

Progestinler endometrial dokunun desidualizasyonu ve atrofisine neden olurlar. Medroksiprogesteron asetat (MPA) üzerinde en çok çalışma olan moleküldür. Laparoskopi ile kontrolü sağlandığında ve sonrasında MPA kullanımında lezyonlarda gerileme gösterilmiştir. Hastalar 3-4 ay sonrasında ağrı açısından tekrar değerlendirilir. Eğer hasta tedaviden fayda görüyorsa çocuk istemi olana kadar veya menapoza kadar tedaviye devam edilir. Ağrı şikayetinde azalma olmadıysa diğer östrojen-progestin kombinasyonları, depo medroksiprogesteron asetat (3 ayda) kullanılabilir. Ağrı tedavisinde depo MPA oldukça başarılı olmasına rağmen özellikle infertil hasta grubu için tercih edilmez; ayrıca uzun süren amenore ve anovulasyon yapması, kemik mineral yoğunluğu azaltması gibi yan etkileri nedeniyle klinik pratikte genellikle tercih edilmez. MPA'nın kullanım süresinin 2 yıla kısıtlanması gerektiği düşünülmektedir (103).

Dienogest, son yıllarda endometrioizde ağrı tedavisinde oldukça başarılı olduğu ve daha az yan etkilere sahip olduğu randomize kontrollü çalışmalar ile kanıtlanmış bir moleküldür. Etonergestrel, megestrol, didrogesteron ve lenestrol kullanılan diğer progestinlerdir (104).

Progestinler başarısız olursa ardından gelecek tedavi gondotropin salgılayıcı hormon (GnRH) analogları olabilir; ancak GnRH analoglarını ilk basamak tedavi olarak sunan çalışmalar da mevcuttur (105). Bu ilaçların genellikle depo formları tercih edilir. Hipofizdeki GnRH reseptörlerine bağlanıp LH ve FSH salınımını sağlarlar. Uzun süreli uyarılma reseptörlerin kaybı ve “downregülasyon” ile sonuçlanarak, hipoöstrojenik etki ve amenoreye neden olur. Geri dönüşümlü psödomenapoza yol açar. Sıcak basmaları, uykusuzluk, vajinal kuruluk, azalmış libido, baş ağrısı ve osteoporoz en önemli yan etkileridir. Triptorelin dışında löprolid, buserelin, nafarelin histrelin, gosrel, deslorelin ve triptorelin endometriozis tedavisinde ruhsatlı GnRH analoglarıdır (106). GnRH agonisti ile oluşan hipoöstrojenemik tabloda gelişen vazomotor semptomları ve kemik kaybını engellemek amacıyla “add back” tedavi uygulanabilir. Bu rejimde, günlük GnRH agonist ile beraber düşük doz progestin, östrojen-progestin kombinasyonları ve hatta tibolon verilebilir. Bu tedavi ile endometrioze bağlı ağrının kontrol altında

tutulması sağlanarak sürekli GnRH agonist ile tedavi sonrasında kemik dansitesi korunarak östrojen eksikliğine bağlı semptomlarda da azalma sağlanmaktadır (107).

Endometriozis tedavisinde danazolden de bahsedilir. Danazol, GnRH ve gonadotropin sekresyonunu suprese edip, steroidogenezi direk inhibe ederek, östrojen ve progesteronun metabolik temizlenmesini artırır; serbest testosteron seviyesini arttırarak androjen yüksekliği ve hipoöstrojenik duruma yol açar. Genellikle düşük dozdan başlanıp amenore oluşuncaya kadar tedrici olarak arttırılır. Ancak ciddi yan etkilere sebep olması kullanımını sınırlar (108).

Aromataz inhibitörleri, oral GnRH antagonistleri, östrojen reseptör modölatörleri ve progesteron antagonistleri ise yeni tedavi şekilleridir (109, 110).

Hormonal olmayan medikal tedavi ajanları ise TNF-alfa antagonistleri, pentoksifilin, peroksizom proliferatör aktive reseptör gama agonistleri, COX-2 inhibitörleri, lökotrien reseptör antagonistleri, antianjiyogenik ajanlar ve kinaz inhibitörleri olarak sıralanabilir.

Medikal tedavi ile sonuç alınamayan ağrı varlığında laparoskopi yapılmalıdır. Cerrahi tedavinin amacı görülen tüm endometriotik implantların ve ilgili adezyonların çıkarılması ve normal anatominin yeniden sağlanmasıdır. Hastanın çocuk istemine ve yaşına göre histerektomi için hasta değerlendirilir. Postoperatif etkiyi uzatmak veya varsa kalan dokuların yapacağı belirtileri engellemek adına genellikle cerrahi sonrası hormonal supresyona devam edilir. Ağrı için medikal tedavi dışında geçmiş yıllarda sıklıkla kullanılan ancak günümüzde klinik pratikte pek tercih sebebi olmayan laparoskopik uterosakral sinir ablasyonu (LUNA) ve presakral nörektomi (PSN) işlemleri tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalarda, özellikler LUNA'nın endometriozise bağlı dismenorenin tedavisinde efektif olmadığı; dismenorenin uzun dönem rekürrensini azaltmadığı gösterildiği için tercih edilmez (111).

2.14.2 İnfertilite Tedavisi

Endometrioziste infertilite tedavisi, hastanın yaşı, hastalığın patogenezi, evresi, over ve tubaların etkilenme durumu, önceki tedaviler ve hastanın öncelikleri gibi çok sayıda faktör gözönünde bulundurarak belirlenir. Başarı oranlarının düşük olması nedeniyle endometriozisli infertil olguda gözlemsel yaklaşım, daha çok erken evre hastalıkta ve 35 yaşından küçük kadınlarda düşünülür. Fertilite açısından medikal tedavilerin net bir yararı gösterilememiştir. Ancak, in vitro fertilizasyon (IVF) öncesi GnRH analogları kullanan hastaların canlı doğum oranlarının arttığı gösterilmiştir (112).

Endometriozise bağlı semptomatik infertil hastalarda diagnostik laparoskopi evreleme amaçlı yapılmalı, aynı seansta lezyonlara ablasyon uygulanmalı ya da rezeke edilmelidir. Cerrahi tedavi seçilen hastalarda cerrahi sonrası gebelik oranlarında artış meydana gelmiştir. Cerrahi sonrası başarısızlık olursa yardımcı üreme teknikleri rekürren cerrahiye tercih edilmelidir (113).

Minimal- hafif derece asemptomatik endometriozisin infertilite açısından cerrahi tedavisi tartışmaya açık bir konu olup yardımcı üreme teknikleri ile tedavi seçeneği daha ön planda tercih edilir (114).

GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 HASTA VE KONTROL GRUBU SEÇİMİ- ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Bu retrospektif kohort çalışma, Göztepe Profesör Doktor Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Ocak 2015-Aralık 2021 tarihlerinde yürütüldü. Bu araştırmanın protokolu, Göztepe Profesör Doktor Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Etik Kurul Komitesi tarafından onaylandı (Karar no: 2022/0029). Dahil edilme kriterleri göz önünde tutularak çalışmaya alınan katılımcılar iki gruba ayrıldı: endometriozis tanısı olan kadınlar (hasta grubu) (n=101) ve endometriozisi olmayan sağlıklı kadınlar (kontrol grubu) (n=101). Hasta ve kontrol grupları için dahil edilme kriterleri içinde 18-50 yaşta reproduktif çağda olmak, normal karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerine sahip olmak yer aldı. Endometriozis tanısı, pelvik lezyonların laparotomi veya laparoskopik cerrahi ile gözle görülmesi ve ektopik endometrial gland ve stromal dokunun histopatolojik olarak kanıtlanması ile kondu. Endometriozis evrelemesi, revize-ASRM kalsifikasyonuna göre cerrahi operasyon notları incelenerek yapıldı. Kontrol grubu, kontrasepsiyon amacıyla laparoskopik bilateral tüp ligasyonu yapılan, tubal patoloji nedeniyle cerrahiye alınan ve histopatolojik olarak endometriozis olmadığı kanıtlanan sağlıklı olgulardan oluştu. Dışlama kriterleri içinde, postmenopozal dönem, son 3 ay içinde oral kontraseptif, steroid hormon, antidiyabetik, glukokortikoid, antineoplastik ajan kullanmış olmak, akut veya kronik devamlı inflamatuvar hastalık varlığı, bilinen koagülasyon anomalisi, otoimmün ve/veya diğer sistemik hastalık varlığı, cerrahi zamanında anti-platelet veya antikoagulan tedavi alınması,

jinekolojik veya jinekolojik olmayan malignite varlığı, servikal intraepitelyal neoplazi, endometriyal hiperplazi ve borderline over tümörü tanısı ve sigara kullanımı yer aldı.

Çalışma katılımcılarına ait antropometrik ve demografik parametreler ile klinik, patolojik, cerrahi ve postoperatif takip bilgilerine hastanemizde kullanılmakta olan NUCLEUS Medical Bilgi Sistemi (MONAD Yazılım ve Danışmanlık) ve hasta dosyaları incelenerek erişildi. Elde edilen bilgilere göre katılımcılara ait yaş, boy, ağırlık, BMI, gravide, parite, infertilite, dismenore, adenomyozis, endometrioma ve hastalığın evresi verileri kaydedildi.

3.2 BİYOKİMYASAL ANALİZLER

Çalışma katılımcılarından rutin preoperatif değerlendirme için alınan testlerin sonuçları incelenerek nötrofil sayımı, trombosit sayımı, RDW, PDW, lenfosit sayımı, MPV, gibi tam kan sayımı parametreleri, aPTT, PT, INR gibi koagülasyon parametreleri ile CRP ve CA-125 gibi biyokimyasal parametreler kaydedildi. Elde edilen bu sonuçlar kullanılarak nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesi (nötrofil /lenfosit) ile NLR; platelet sayısının lenfosit sayısına bölünmesi (platelet/lenfosit) ile de PLR hesaplandı. Hastalardan preoperatif değerlendirme için alınan tüm kan testleri Göztepe Profesör Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Biyokimya Labaratuvarı'nda çalışıldı. Tam kan sayımları fotometrik impedans ve flow sitometrik yöntem ile Mindray BC-6800 Plus'ta analiz edildi Koagülasyon parametreleri STA Compact Max(STAGO, France) otoanalizöründe vizkosite bazlı tespit sistemi mekanik metod ile değerlendirildi. CRP ölçümü, kemilüminesans yöntemi ile Roche Cobas C 8000 cihazında yapıldı. CA-125 düzeyleri ise İSTLAB Merkezinde 0-35 U/ml referans aralığında ECLIA (Electrochemilüminence immunoassay) yöntemi ile Roche COBAS 8000 e811 modülde çalışıldı.

3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

3.3.1 Güç Analizi

Bu araştırmada örneklem büyüklüğünün hesaplanmasında G*Power 3.1.9 programı kullanılmıştır. Orta düzey etki büyüklüğü $d=0,50$, %95 istatistiksel

güç ve 0,05 hata payı için çalışmaya dahil edilmesi gereken minimum örneklem sayısı kontrol grubu için 88 ve hasta grubu için 88 olmak üzere toplam 176 olarak belirlenmiştir. Kayıp veya eksik verilerin de olacağı göz önünde bulundurularak kontrol grubuna 101 ve endometriozis grubuna 101 hasta dahil edilmiştir.

3.3.2 İstatistiksel Analiz

Kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%), normal dağılan sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS) ve dağılmayanlar medyan (IQR: 25-75. persentil) değerleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Pearson Ki-kare ve Fisher's Exact test ile incelenmiştir. Normal dağılım varsayımı Shapiro Wilk testi ile kontrol edilmiştir. İki grubun parametrik olmayan karşılaştırılmasında Mann-Whitney U test, parametrik karşılaştırılmasında Independent t-test kullanılmıştır. Endometriozis grubunda hastalık evresine göre laboratuvar parametreleri yaşa göre kontrol edilerek one-way ANCOVA ile karşılaştırılmıştır. Endometriozis grubundaki hastaların klinik parametreleri ile laboratuvar bulguları arasındaki ilişki Spearman ve Pearson korelasyon testi ile değerlendirilmiştir. Endometriozisin öngörülmesinde hastaları laboratuvar parametrelerine göre ayırt etmek ve kesim noktası belirlemek için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapılmış ve analiz sonuçları Eğri Altında Kalan Alan (AUC), kesim (cut-off) noktaları, duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif tahmin değeri, pozitif ve negatif olabilirlik oranı ve %95 güven aralıkları ile sunulmuştur. Parametrelerin optimal kesim noktaları Youden indeks ile hesaplanmıştır. Hastalarda endometriozis ile ilişkili bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesi için çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmış ve tek değişkenli analizlerde $p < 0,1$ çıkan değişkenler çok değişkenli modele dahil edilmiştir. Elde edilen sonuçlar Odds oranı (OR) ve %95 güven aralıkları ile sunulmuştur. Tüm analizler IBM SPSS 23.0 paket programı (IBM Corp., Armonk, NY) ile yapılmış ve 0,05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamız Ocak 2015-Aralık 2021 tarihleri arasında Göztepe Profesör Doktor Süleyman YALÇIN Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran 101 çalışma grubu ve 101 kontrol grubu olgusu olmak üzere toplam 202 olgu üzerinde yapılmıştır.

Endometriozisli hastaların ortalama yaşı $38,81 \pm 7,91$ yıl ve BMI değeri $26,2 \pm 4,07$ kg/m²'dir. Hastaların medyan gravide ve parite değerleri sırasıyla; 1 (IQR: 0-3) ve 1 (IQR: 0-2) olarak bulundu. 1 hastada infertilite gözlemlendi. Hastaların %39,6'sında dismonore, %12,9'unda adenomyozis ve %84,2'sinde endometrioma mevcuttu. 26 hasta (%25,7) evre 1-2 ve 75 hasta (%74,3) evre 3-4'tü. Endometriozis grubundaki hastaların klinik ve demografik özelliklerine ait bilgiler Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1: Endometriozis grubundaki hastaların klinik ve demografik özellikleri

Değişkenler	Endometriozis hastaları (n=101)
Yaş (yıl), <i>ort</i> ± <i>SS</i>	38,81±7,91
Boy (cm), <i>ort</i> ± <i>SS</i>	161,79±6,24
Ağırlık (kg), <i>ort</i> ± <i>SS</i>	68,5±10,89
BMI (kg/m ²), <i>ort</i> ± <i>SS</i>	26,2±4,07
Gravide, <i>medyan</i> (<i>IQR</i>)	1(0-3)
Parite, <i>medyan</i> (<i>IQR</i>)	1(0-2)
İnfertilite, <i>n</i> (%)	1(1)
Dismenore, <i>n</i> (%)	40(39,6)
Adenomyozis, <i>n</i> (%)	13(12,9)
Endometrioma, <i>n</i> (%)	85(84,2)
Evre, <i>n</i> (%)	
Evre 1-2	26(25,7)
Evre 3-4	75(74,3)

Endometriozis grubundaki hastaların ortalama APTT ve MPV değerleri sırasıyla; $30,15 \pm 2,32$ ve $9,02 \pm 1,7$ 'ydi. Hastaların medyan PT değeri 13,4 (IQR: 13-14), INR değeri 1,02 (IQR: 0,99-1,07), PLT değeri 282 (IQR: 246-335), RDW değeri 14,4 (IQR: 13,3-16,1), PDW değeri 16,5 (IQR: 16-17,4), nötrofil değeri 4,52 (IQR: 3,42-5,74), lenfosit değeri 2 (IQR: 1,7-2,4), NLR değeri 2,07 (IQR: 1,76-2,9), PLR değeri 140,77 (IQR: 112,11-182), CRP değeri 0,2 (IQR: 0,1-0,6) ve CA125 değeri 46,6 (IQR: 32,9-84) olarak belirlendi. Endometriozis grubundaki hastaların laboratuvar bulgularına ilişkin tanımlayıcı istatistikler Tablo 4.2'de sunulmuştur.

Tablo 4.2: Endometriozis grubundaki hastaların laboratuvar bulguları

Değişkenler	Ort $\pm$ SS	Medyan(IQR)
PT	13,57 $\pm$ 0,82	13,4(13-14)
APTT	30,15 $\pm$ 2,32	30,2(28,4-32,1)
INR	1,04 $\pm$ 0,08	1,02(0,99-1,07)
PLT	295,59 $\pm$ 74,67	282(246-335)
MPV	9,02 $\pm$ 1,7	9,1(7,7-10,1)
RDW	15,16 $\pm$ 2,8	14,4(13,3-16,1)
PDW	16,83 $\pm$ 1,22	16,5(16-17,4)
Nötrofil	4,83 $\pm$ 1,88	4,52(3,42-5,74)
Lenfosit	2,12 $\pm$ 0,66	2(1,7-2,4)
NLR	2,44 $\pm$ 1,23	2,07(1,76-2,9)
PLR	150,93 $\pm$ 56,23	140,77(112,11-182)
CRP	1,01 $\pm$ 3,09	0,2(0,1-0,6)
CA125	131,41 $\pm$ 400,88	46,6(32,9-84)

Kontrol grubundaki hastaların yaş ortalaması $37,16 \pm 5,36$ yıl ve BMI ortalaması $25,83 \pm 3,84$ kg/m² olarak hesaplandı. Kontrol grubunun medyan gravide değerinin 3 (IQR: 2-4) ve parite değerinin 2 (IQR: 2-3) olduğu saptandı. 6 kişide (%5,9) infertilite ve 1 kişide (%1) adenomyozis mevcuttu. Kontrol grubundaki hastaların klinik ve demografik özelliklerine ait bilgiler Tablo 4.3'te sunulmuştur.

Tablo 4 3: Kontrol grubundaki hastaların klinik ve demografik özellikleri

Değişkenler	Kontrol (n=101)
Yaş (yıl), <i>ort</i> ±SS	37,16±5,36
Boy (cm), <i>ort</i> ±SS	163,1±4,61
Ağırlık (kg), <i>ort</i> ±SS	68,71±10,58
BMI (kg/m ²), <i>ort</i> ±SS	25,83±3,84
Gravide, <i>medyan</i> (IQR)	3(2-4)
Parite, <i>medyan</i> (IQR)	2(2-3)
İnfertilite, <i>n</i> (%)	6(5,9)
Adenomyozis, <i>n</i> (%)	1(1)

Kontrol grubundaki hastaların ortalama APTT değeri 30,38±2,62 ve MPV değeri 9,32±1,43'tü. Kontrol grubunun medyan PT değeri 13,5 (IQR: 13-14), INR değeri 1,03 (IQR: 0,98-1,08), PLT değeri 261 (IQR: 219-302), RDW değeri 13,6 (IQR: 12,9-14,9), PDW değeri 16,2 (IQR: 15,8-17,2), nötrofil değeri 4,25 (IQR: 3,7-5,14), lenfosit değeri 2,2 (IQR: 1,8-2,6), NLR değeri 2,04 (IQR: 1,56-2,52), PLR değeri 118,8 (IQR: 95,76-140,45), CRP değeri 0,12 (IQR: 0,1-0,29) ve CA125 değeri 12,7 (IQR: 11,5-20,5) olarak hesaplandı. Kontrol grubundaki hastaların laboratuvar bulgularına ilişkin tanımlayıcı istatistikler Tablo 4.4'te verilmiştir.

Tablo 4.4: Kontrol grubundaki hastaların laboratuvar bulguları

Değişkenler	Ort±SS	Medyan(IQR)
PT	13,55±0,93	13,5(13-14)
APTT	30,38±2,62	30,4(28,8-32,2)
INR	1,04±0,08	1,03(0,98-1,08)
PLT	264,4±65,36	261(219-302)
MPV	9,32±1,43	9,5(8,5-10,2)
RDW	14,57±3,64	13,6(12,9-14,9)
PDW	16,49±1,51	16,2(15,8-17,2)
Nötrofil	4,57±1,4	4,25(3,7-5,14)
Lenfosit	2,27±0,68	2,2(1,8-2,6)
NLR	2,16±0,83	2,04(1,56-2,52)
PLR	124,36±41,58	118,8(95,76-140,45)
CRP	0,32±0,59	0,12(0,1-0,29)
CA125	23,1±21,34	12,7(11,5-20,5)

Kontrol ve endometriozis grubundaki hastaların yaş ($p=0,084$), boy ($p=0,092$), ağırlık ($p=0,888$) ve BMI ($p=0,499$) ortalamaları istatistiksel açıdan benzerdi. Kontrol grubunun gravide ve parite değerleri endometriozis hastalarına göre anlamlı daha yüksekti ($p<0,001$). Grupların infertilite oranları açısından

anlamli farklilik gözlenmedi ($p=0,118$). Endometriozisli hastalarda dismenore ($p<0,001$), adenomyozis ($p=0,002$) ve endometrioma ($p<0,001$) oranları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksekti. Endometriozis hastalarının %74,3'ü evre 3-4'tü. Endometriozis ve kontrol grubunun klinik ve demografik özellikleri Tablo 4.5'te karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.5: Endometriozis ve kontrol grubunun klinik ve demografik özellikleri

Değişkenler	Kontrol (n=101)	Endometriozis hastaları (n=101)	p
Yaş (yıl), <i>ort±SS</i>	37,16±5,36	38,81±7,91	0,084
Boy (cm), <i>ort±SS</i>	163,1±4,61	161,79±6,24	0,092
Ağırlık (kg), <i>ort±SS</i>	68,71±10,58	68,5±10,89	0,888
BMI (kg/m ²), <i>ort±SS</i>	25,83±3,84	26,2±4,07	0,499
Gravide, <i>medyan(IQR)</i>	3(2-4)	1(0-3)	<0,001
Parite, <i>medyan(IQR)</i>	2(2-3)	1(0-2)	<0,001
İnfertilite, <i>n(%)</i>	6(5,9)	1(1)	0,118
Dismenore, <i>n(%)</i>	0(0)	40(39,6)	<0,001
Adenomyozis, <i>n(%)</i>	1(1)	13(12,9)	0,002
Endometrioma, <i>n(%)</i>	0(0)	85(84,2)	<0,001
Evre, <i>n(%)</i>			
Evre 1-2	-	26(25,7)	-
Evre 3-4	-	75(74,3)	-

Independent t-test, Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test.

Çalışma gruplarına göre hastaların PT ($p=0,931$), APTT ($p=0,510$), INR ($p=0,827$), MPV ($p=0,180$), PDW ($p=0,090$), nötrofil ($p=0,708$), lenfosit ($p=0,088$), NLR ($p=0,229$) ve CRP ($p=0,132$) değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Endometriozis hastalarının PLT ($p=0,003$), RDW ($p=0,004$), PLR ($p<0,001$) ve CA125 ($p=0,016$) değerleri kontrol grubuna göre anlamlı daha yüksek izlendi. Endometriozis ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları Tablo 4.6'da karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.6: Endometriozis ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları

Değişkenler	Kontrol (n=101)	Endometriozis hastaları (n=101)	p
	Medyan(IQR)	Medyan(IQR)	
PT	13,5(13-14)	13,4(13-14)	0,931
APTT*	30,38±2,62	30,15±2,32	0,510
INR	1,03(0,98-1,08)	1,02(0,99-1,07)	0,827
PLT	261(219-302)	282(246-335)	0,003
MPV*	9,32±1,43	9,02±1,7	0,180
RDW	13,6(12,9-14,9)	14,4(13,3-16,1)	0,004
PDW	16,2(15,8-17,2)	16,5(16-17,4)	0,090
Nötrofil	4,25(3,7-5,14)	4,52(3,42-5,74)	0,708
Lenfosit	2,2(1,8-2,6)	2(1,7-2,4)	0,088
NLR	2,04(1,56-2,52)	2,07(1,76-2,9)	0,229
PLR	118,8(95,76-140,45)	140,77(112,11-182)	<0,001
CRP	0,12(0,1-0,29)	0,2(0,1-0,6)	0,132
CA125	12,7(11,5-20,5)	46,6(32,9-84)	0,016

*Ort±SS ile verilmiştir. Mann-Whitney U test, Independent t-test.

Endometriozis grubunda hastalık evresine göre boy ($p=0,357$), ağırlık ($p=0,442$) ve BMI ($p=0,189$) ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi. Evre 1-2 olan hastaların gravide ve parite değerleri evre 3-4 olan hastalara göre anlamlı daha yüksek gözlemlendi ($p<0,001$). Hastalık evresi ile infertilite ($p=0,999$), dismenore ($p=0,125$) ve adenomyozis ($p=0,506$) oranları ilişkili bulunmadı. Evre 3-4 olan hastalarda endometriomanın daha sık görüldüğü saptandı ($p<0,001$). Endometriozisli hastalarda hastalık evresine göre klinik ve demografik özellikler Tablo 4.7’de karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.7: Endometriozis grubundaki hastaların evreye göre klinik ve demografik özellikleri

Değişkenler	Evre 1-2 (n=26)	Evre 3-4 (n=75)	p
Yaş (yıl), <i>ort</i> ±SS	42,19±6,48	37,64±8,05	0,011
Boy (cm), <i>ort</i> ±SS	162,77±5,53	161,45±6,47	0,357
Ağırlık (kg), <i>ort</i> ±SS	67,08±12,27	68,99±10,41	0,442
BMI (kg/m ²), <i>ort</i> ±SS	25,3±4,22	26,52±4	0,189
Gravide, <i>medyan</i> (IQR)	2(1-4)	1(0-2)	<0,001
Parite, <i>medyan</i> (IQR)	2(1-3)	1(0-2)	<0,001
İnfertilite, <i>n</i> (%)	0(0)	1(1,3)	0,999
Dismenore, <i>n</i> (%)	7(26,9)	33(44)	0,125
Adenomyozis, <i>n</i> (%)	2(7,7)	11(14,7)	0,506
Endometrioma, <i>n</i> (%)	13(50)	72(96)	<0,001

Independent t-test, Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Fisher’s Exact test.

Endometriozis grubunda yaşa göre kontrol edildikten sonra, evre 3-4 olan hastalarda CA125 değerlerinin evre 1-2 olan hastalara göre anlamlı daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,015$). Evre 3-4 olan hastaların APTT değerlerinin daha yüksek olduğu, fakat yaşa göre kontrol edildikten sonra anlamlı olmadığı tespit edildi ($p=0,079$). Endometriozis grubunda hastalık evresine göre laboratuvar bulguları Tablo 4.8'de karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.8: Endometriozis grubundaki hastaların evreye göre laboratuvar bulguları

Değişkenler	Evre 1-2 (n=26)	Evre 3-4 (n=75)	p ¹	Adjusted p ²
	Medyan(IQR)	Medyan(IQR)		
PT	13,2(12,9-14,3)	13,5(13-14)	0,179	0,938
APTT*	29,3±1,71	30,44±2,44	0,030	0,079
INR	1(0,97-1,08)	1,03(0,99-1,07)	0,201	0,878
PLT	278,5(253-325)	288(241-342)	0,886	0,918
MPV*	8,94±1,52	9,05±1,77	0,777	0,595
RDW	14(12,8-16,1)	14,7(13,3-16,1)	0,278	0,444
PDW	16,25(15,9-17,2)	16,5(16-17,5)	0,455	0,277
Nötrofil	4,48(2,97-5,9)	4,52(3,42-5,66)	0,675	0,470
Lenfosit	1,9(1,5-2,3)	2,08(1,7-2,6)	0,092	0,187
NLR	2,25(1,75-3,29)	2,06(1,76-2,88)	0,415	0,557
PLR	162,82(122,92-189,41)	134,78(111,55-179,59)	0,163	0,236
CRP	0,25(0,1-0,6)	0,2(0,1-0,66)	0,503	0,631 ³
CA125	32,3(18,9-48,6)	53,9(37,3-134,7)	<0,001	0,015³

*Ort±SS ile verilmiştir. ¹Independent t-test veya Mann-Whitney U test kullanılmıştır. ²Yaşa göre kontrol edilmiş ve One-way ANCOVA yapılmıştır. ³Yaşa göre kontrol edilmiş ve lojistik regresyon analizi yapılmıştır.

Endometriozis grubundaki hastaların klinik parametreleri ile laboratuvar bulguları arasındaki korelasyon analizi sonuçları Tablo 4.9'da gösterilmiştir. Yapılan analiz sonucunda, yaş ile PT ($r=-0,208$; $p=0,037$) ve INR ($r=-0,257$; $p=0,009$) arasında anlamlı negatif yönde zayıf bir korelasyona rastlandı. Gravide ile APTT ($r=-0,205$; $p=0,039$), lenfosit ($r=-0,267$; $p=0,007$) ve CA125 ($r=-0,200$; $p=0,046$) arasında anlamlı negatif yönde zayıf bir korelasyon belirlendi. Parite ile APTT ($r=-0,242$; $p=0,015$) ve lenfosit ($r=-0,311$; $p=0,002$) arasında anlamlı negatif yönde ve PLR ile ($r=0,233$; $p=0,019$) pozitif yönde zayıf bir korelasyon olduğu saptandı.

Tablo 4.9: Endometriozis grubundaki hastaların klinik parametreleri ile laboratuvar bulguları arasındaki korelasyon

Değişkenler	Yaş		BMI		Gravide		Parite	
	r	p ¹	r	p ¹	r	p ¹	r	p ¹
PT	-0,208	0,037	-0,029	0,770	-0,139	0,166	-0,131	0,192
APTT	-0,195	0,050 ²	-0,182	0,068 ²	-0,205	0,039	-0,242	0,015
INR	-0,257	0,009	-0,016	0,872	-0,182	0,069	-0,156	0,118
PLT	0,070	0,486	0,005	0,959	-0,028	0,779	-0,004	0,972
MPV	0,092	0,359 ²	-0,173	0,084 ²	0,109	0,278	0,069	0,491
RDW	0,099	0,323	0,044	0,661	-0,048	0,633	-0,063	0,533
PDW	0,009	0,927	0,152	0,128	-0,059	0,557	-0,039	0,699
Nötrofil	0,099	0,324	-0,103	0,308	-0,088	0,381	-0,110	0,275
Lenfosit	-0,140	0,163	0,030	0,764	-0,267	0,007	-0,311	0,002
NLR	0,189	0,059	-0,151	0,131	0,141	0,160	0,145	0,148
PLR	0,145	0,149	-0,060	0,553	0,189	0,058	0,233	0,019
CRP	0,074	0,463	0,084	0,406	0,065	0,517	0,064	0,525
CA125	-0,154	0,123	0,141	0,158	-0,200	0,046	-0,184	0,066

¹Spearman korelasyon testi ile incelenmiştir. ²Pearson korelasyon testi ile incelenmiştir.

Endometriozis grubundaki hastaların klinik parametrelerine göre laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında, dismonereye göre tüm bulgular açısından anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$). Adenomyozis olan hastalarda medyan CA125 değeri 95 (IQR: 45-122) ve olmayan hastalarda 44,75 (IQR: 30-75,25) olup, adenomyozis olan hastalarda CA125 değerlerinin daha yüksek olduğu belirlendi ($p=0,032$). Adenomyozisiz olma durumu ile diğer laboratuvar parametreleri istatistiksel açıdan ilişkili bulunmadı ($p>0,05$). Endometrioma olan grupta ortalama APTT değeri ($30,4\pm 2,37$) olmayan gruba göre ($28,84\pm 1,45$) anlamlı daha yüksekti ($p=0,013$). Benzer olarak, endometrioma olan hastaların medyan CA125 değeri (49 [IQR: 36,2-104,9]) olmayan hastalara göre (33,25 [IQR: 20,05-44]) daha yüksek bulundu ($p=0,004$). Endometrioma olma durumu ile diğer laboratuvar parametreleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$). Endometriozis grubundaki hastaların klinik parametrelerine göre laboratuvar bulguları Tablo 4.10'da karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.10: Endometriozis grubundaki hastaların klinik parametrelerine göre laboratuvar bulguları

Değişkenler	Dismenore			Adenomyozis			Endometrioma		
	Yok (n=61) Medyan(IQR)	Var (n=40) Medyan(IQR)	p	Yok (n=88) Medyan(IQR)	Var (n=13) Medyan(IQR)	p	Yok (n=16) Medyan(IQR)	Var (n=85) Medyan(IQR)	p
PT	13,4 (13-14,1)	13,45 (13-13,8)	0,840	13,4 (13-14,15)	13,5 (13-13,8)	0,673	13,1 (12,9-13,6)	13,5 (13-14,1)	0,140
APTT*	29,91±2,46	30,51±2,06	0,203	30,24±2,21	29,56±2,97	0,330	28,84±1,45	30,4±2,37	0,013
INR	1,01 (0,98-1,07)	1,03 (0,99-1,07)	0,418	1,02 (0,99-1,08)	1,02 (0,98-1,07)	0,576	1 (0,98-1,05)	1,03 (0,99-1,07)	0,153
PLT	296 (251-350)	263,5 (236,5-308)	0,077	284,5 (242,5-343)	278 (251-325)	0,919	276,5 (239-310)	288 (247-342)	0,755
MPV*	8,76±1,56	9,42±1,85	0,055	9,07±1,71	8,72±1,67	0,493	9,08±1,47	9,01±1,75	0,881
RDW	14,7 (13,1-16,2)	14,05 (13,4-15,3)	0,481	14,3 (13,3-15,8)	15,6 (13,5-17,5)	0,245	14 (12,8-16,7)	14,4 (13,3-15,9)	0,622
PDW	16,5 (16-17,4)	16,45 (15,95-17,65)	0,757	16,4 (15,9-17,35)	17,2 (16,4-17,5)	0,105	16,35 (15,95-17,15)	16,5 (16-17,4)	0,622
Nötrofil	4,66 (3,62-5,64)	4,44 (3,16-6,43)	0,617	4,57 (3,42-5,82)	4,04 (3,69-5)	0,839	4,17 (3,26-7,05)	4,52 (3,42-5,45)	0,816
Lenfosit	2 (1,7-2,4)	2,09 (1,6-2,55)	0,619	2,04 (1,6-2,45)	1,9 (1,8-2,1)	0,871	2,29 (1,55-2,4)	2 (1,7-2,5)	0,734
NLR	2,1 (1,77-2,92)	2 (1,52-2,76)	0,253	2,07 (1,74-3,01)	2,11 (1,79-2,44)	0,960	2,14 (1,7-2,87)	2,07 (1,76-2,9)	0,941
PLR	144,72 (117,62-186,11)	129,68 (99,58-179,45)	0,191	141,25 (112,26-182,19)	139 (103,81-171,05)	0,663	141,95 (105,01-189,29)	140,77 (112,41-179,59)	0,820
CRP	0,2 (0,1-0,62)	0,14 (0,1-0,6)	0,778	0,2 (0,1-0,64)	0,3 (0,1-0,51)	0,873	0,21 (0,1-0,75)	0,2 (0,1-0,6)	0,854
CA125	41,2 (28,1-77,8)	53,3 (39,4-96,2)	0,199	44,75 (30-75,25)	95 (45-122)	0,032	33,25 (20,05-44)	49 (36,2-104,9)	0,004

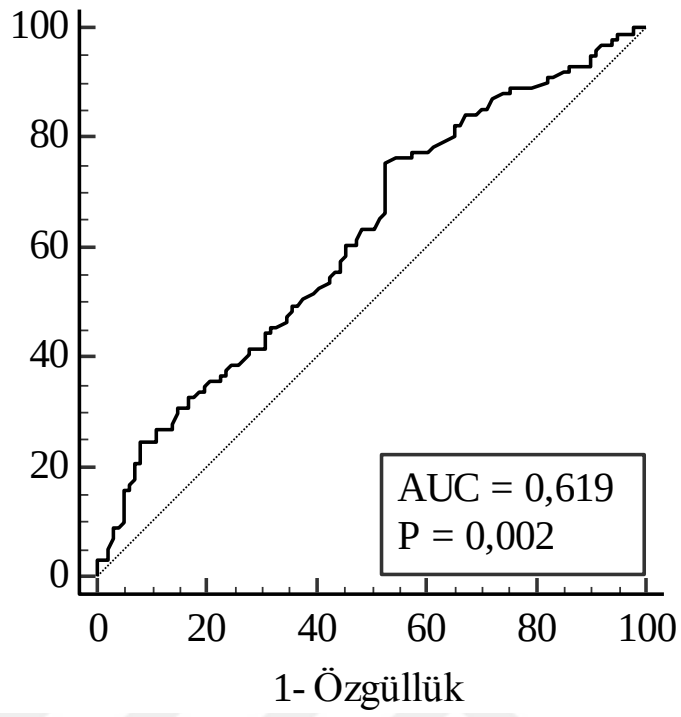
*Ort±SS ile verilmiştir. Independent t-test veya Mann-Whitney U test kullanılmıştır.

Hastalarda laboratuvar parametrelerinin endometriozisi tahmininde ayırt edici performansının belirlenmesi amacıyla Receiver Operating Characteristics (ROC) analizi yapılmış ve Tablo 4.11’de elde edilen bulgular verilmiştir.. PLT (AUC=0,619 [%95 GA: 0,548-0,686]; p=0,002; Şekil 4.1), RDW (AUC=0,618 [%95 GA: 0,548-0,686]; p=0,003; Şekil 4.2), PLR (AUC=0,648 [%95 GA: 0,578-0,714]; p<0,001; Şekil 4.3) ve CA125 (AUC=0,820 [%95 GA: 0,733-0,888]; p=0,005; Şekil 4.4) endometriozis için ayırt edici faktör olarak belirlendi. PDW ve lenfosit değişkenlerinin endometriozisi belirlemede iyi bir tahmin faktörü olmadığı görüldü. PLT için Youden indeks ile belirlenen optimal cut-off değeri >244 (Duyarlılık: %75,25 ve Özgüllük: %47,52), RDW için >13,7 (Duyarlılık: %64,36 ve Özgüllük: %55,45), PLR için >140,53 (Duyarlılık: %51,49 ve Özgüllük: %76,24) ve CA125 için >13,7 (Duyarlılık: %86,14 ve Özgüllük: %80) olarak hesaplandı.

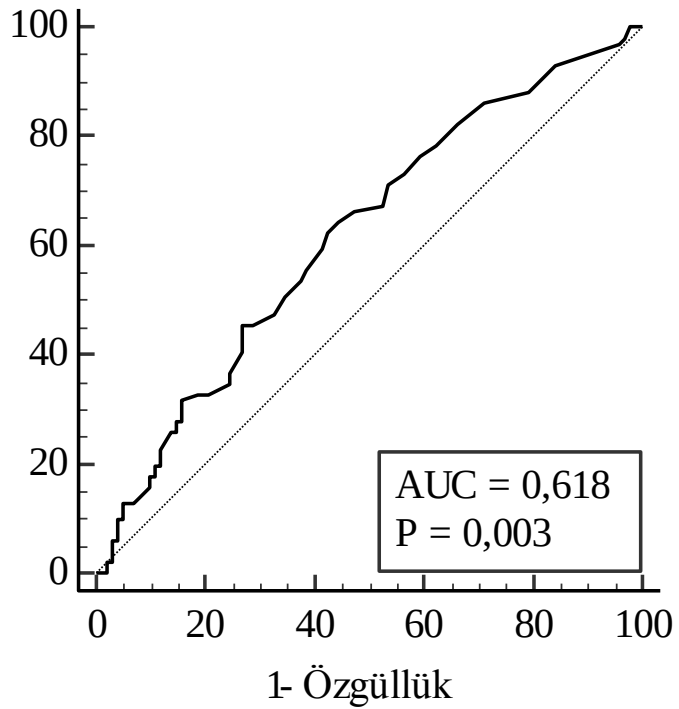
Tablo 4.11: Laboratuvar parametrelerinin endometriozisi kontrol grubundan ayırt edici performansı

Değişkenler	AUC (%95 GA)	P	Cut-off value	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PTD (%)	NTD (%)	POO	NOO
PLT	0,619 (0,548-0,686)	0,002	>244	75,25	47,52	58,9	65,8	1,43	0,52
RDW	0,618 (0,548-0,686)	0,003	>13,7	64,36	55,45	59,1	60,9	1,44	0,64
PDW	0,569 (0,498-0,638)	0,088	>16,3	55,45	59,41	57,7	57,1	1,37	0,75
Lenfosit	0,569 (0,498-0,639)	0,085	≤2,04	52,48	62,38	58,2	56,8	1,39	0,76
PLR	0,648 (0,578-0,714)	<0,001	>140,53	51,49	76,24	68,4	61,1	2,17	0,64
CA125	0,820 (0,733-0,888)	0,005	>20,5	86,14	80,0	98,9	22,2	4,31	0,17

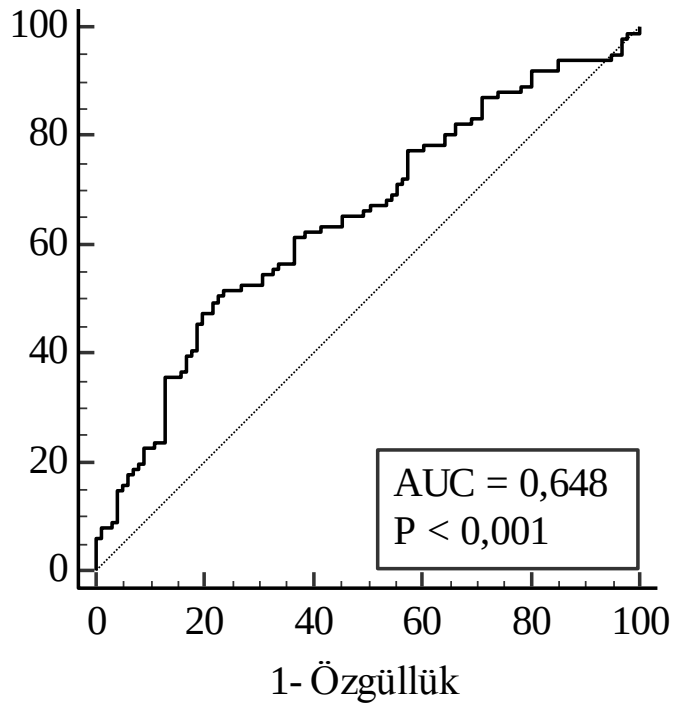
AUC; area under curve, GA; güven aralığı, PTD; pozitif tahmin değeri, NTD; negatif tahmin değeri, POO; pozitif olabilirlik oranı, NOO; negatif olabilirlik oranı.



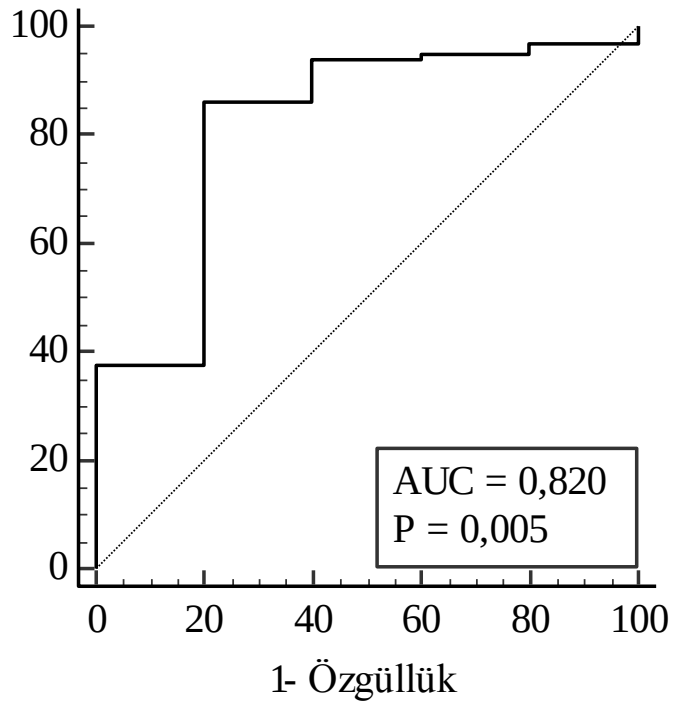
Şekil 4.1: Endometriozisin belirlenmesinde PLT için ROC eğrisi



Şekil 4.2: Endometriozisin belirlenmesinde RDW için ROC eğrisi



Şekil 4.3: Endometriozisin belirlenmesinde PLR için ROC eğrisi



Şekil 4.4: Endometriozisin belirlenmesinde CA125 için ROC eğrisi

Hastalarda endometriozis oluşumunu etkileyen risk faktörleri çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile Tablo 4.12’de değerlendirilmiştir. Artan yaş (OR: 1,094; %95 GA: 1,035-1,157; p=0,002), azalan gravide (OR: 0,708; %95 GA: 0,517-0,969; p=0,031), azalan parite (OR: 0,593; %95 GA: 0,371-0,949; p=0,029) ve artan PLR değerlerinin (OR: 1,018; %95 GA: 1,007-1,029; p=0,001) endometriozis riskini arttırdığı gözlemlendi.

Tablo 4.12: Endometriozis varlığını etkileyen faktörlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile belirlenmesi

Değişkenler	OR (%95 GA)	p
Yaş (yıl)	1,094(1,035-1,157)	0,002
Boy (cm)	0,937(0,878-1,001)	0,053
Gravide	0,708(0,517-0,969)	0,031
Parite	0,593(0,371-0,949)	0,029
RDW	0,908(0,811-1,016)	0,092
PDW	1,331(0,965-1,829)	0,076
Lenfosit	1,279(0,641-2,552)	0,485
PLR	1,018(1,007-1,029)	0,001

TARTIŞMA ve SONUÇ

Çalışmamızda endometriozisli kadınlar ile sağlıklı kadınlarda CRP, NLR, PLR gibi inflamatuvar belirteçler ile aPTT, PT, INR, platelet sayımı gibi pıhtılaşma parametrelerinin kan düzeylerinin karşılaştırılması ile bu belirteçlerin endometriozis etiyopatogenezi ve hastalığın klinik semptomları ile ilişkisini ortaya koymak ve ayrıca hastalığın non-invazif tanısında biyobelirteç olarak değerini araştırmak amaçlandı. Çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgular ışığında, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında endometriozisli kadınlarda PLT, RDW, PLR ve CA-125 değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Endometriozis evresi göz önüne alındığında, yaş faktörü kontrol edildikten sonra, evre 3-4 endometriozisli olgularda CA-125 değerlerinin evre 1-2 olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görüldü. Yapılan korelasyon analizi sonucunda, yaş ile PT ve INR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde, zayıf korelasyona saptanırken; gravide ile aPTT, lenfosit ve CA-125 arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde, zayıf bir korelasyon olduğu bulundu. Ayrıca parite ile aPTT ve lenfosit arasında anlamlı negatif yönde; PLR arasında ise pozitif yönde zayıf bir korelasyon olduğu saptandı. Bunlardan başka, adenomyozisli hastalarda CA-125 düzeylerinin olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu belirlendi. Endometrioma olan grupta ortalama aPTT değeri olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Benzer şekilde, endometriomasi olan olguların CA-125 değeri olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Laboratuvar parametrelerinin endometriozis tanısında ayırt edici performansının belirlenmesi amacıyla yapılan ROC analizinde PLT, RDW, PLR ve CA-125 düzeyleri endometriozis için ayırt edici faktör olarak belirlendi. Endometriozisi ön görmede bir biyobelirteç olarak

PLT için duyarlılık %75,25 ve özgüllük %47,52; RDW için duyarlılık %64,36 ve özgüllük %55,45; PLR için duyarlılık %51,49 ve özgüllük %76,24 ile CA-125 için duyarlılık %86,14 ve özgüllük %80 saptandı. Bununla birlikte artan yaş, azalan gravide ve parite sayısı ile artan PLR değerlerinin endometriozis için artmış risk ile ilişkili olduğu bulundu.

Endometriozis, dismenore, dispareni, non-siklik ağrı, infertilite veya ovaryan kitle gibi klinik durumlar ile ilişkili bir kronik hastalıktır. (116). Olguların bir kısmı operasyon sırasında veya başka nedenlerle yapılan görüntüleme yöntemleri sırasında tanınabilirler (117). 5500'den fazla endometriozisli kadını içeren bir vaka kontrol çalışmasında endometriozisli kadınların %73'ü abdominopelvik ağrı, dismenore veya anormal uterin kanama tarif ederken bu oran kontrol grubunda %20 olarak saptandı (118). Bizim çalışmamızda endometriozisli olguların %39,6'sında dismonore mevcuttu; %1 olgunun infertil olduğu gözlemlendi. Bununla birlikte çalışmamızda endometriozise sıklıkla eşlik ettiği bilinen adenomyozise endometriozisli olguların %12,9'unda rastlandı. Bodur ve ark. yaptığı çalışmada adenomyozisin endometriozise yaklaşık %20 oranında eşlik ettiğini bildirilmiştir (119).

Endometriozisin etiyopatofizyolojisi net bilinmemekle birlikte yapılan çalışmalar retrograd menstrüasyon, vasküler/lenfatik yayılım, çöломik metaplazi teorileri, kök hücre teorileri ile immünolojik, anjiogenik, genetik ve moleküler faktörler üzerinde yoğunlaşmıştır (1). Etiyopatofizyolojisinin net olarak bilinmemesi ve hastalığın multifaktöriyal orijini nedeniyle endometriozisin non-invazif tanısında klinik yararlı kanıtlanmış henüz tek bir biyobelirteç yoktur (84). Altın standart tanısın, yüksek maliyet ve cerrahi riskler barındıran laparaskopi veya laparotomi ile konulması, endometriozisin tanısında etkin biyobelirteç arayışını her dönemde güncel tutmuştur. Bu bağlamda, endometriozisin proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin artışı ile ilişkili kronik inflamatuvar bir hastalık olduğu bilinir (120). Farklı inflamatuvar ve pıhtılaşma medyatörleri, endometriozis gelişimi ve ilerlemesi ile bağlantılı yolları tanımlayabilir (121). Hastalığın kronik inflamatuvar patolojisi iyi bilindiği için tanısal non-invazif biyobelirteç araştıran çalışmaların büyük kısmı inflamatuvar biyobelirteçler üzerinde yoğunlaşmıştır (122).

NLR ve PLR, kan parametreleri ile değerlendirilebilen basit sistemik inflamatuvar yanıt (SIR) belirteçleridir. NLR'nin, diyabet, koroner arter hastalığı, ülseratif kolit ve inflamatuvar artrit gibi inflamatuvar yanıtla karakterize bir çok patolojik durumda tanısal değere sahip olabileceği bildirilmiştir (123). PLR ise, malignitelerde preinflamatuvar ve pıhtılaşma öncesi yanıtın bir belirteci olarak kullanılmaktadır. Hassas bir belirteç olarak kabul edilir; ayrıca yapılan çalışmalarda meme kanseri, over ve kolorektal kanserlerde prognostik değeri olduğu gösterilmiştir (124). Yang ve ark. yaptığı çalışmada endometriozisli kadınlarda bakılan NLR ve PLR'nin kontrol grup ile karşılaştırıldığında anlamlı yüksek saptandığı ve bu yolla biyobelirteç olabileceği bildirilmiştir (125). Çalışmamızda NLR'nin endometriozis ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı farklı saptanmadığı bulundu. Çalışmamızın aksine Tokmak ve ark. yaptığı bir çalışmada, NLR'nin endometriosis tanısında CA-125 gibi yararlı bir tanısal biyobelirteç olduğu bildirildi (126). Bununla birlikte, çalışmamıza benzer şekilde, güç analizine uygun hasta sayısına sahip Moini ve ark. çalışmasında, endometriosisli olgularda NLR ve nötrofil sayısının kontrol grubuna nazaran arttığı bulundu (127). Ancak bu çalışmada, bizim çalışmamızdan farklı olarak olguların büyük kısmı ileri evre endometriozisli hastalardan seçilmiştir. Olguların yalnızca %1,4'ü evre 2 olgu olup diğer kısmı evre 3 ve 4 olgulardan oluşmaktaydı. Ayrıca bu çalışmanın sonucunda NLR ve nötrofil sayısının evre 3-4 endometriosis ile ilişkili olmadığı ortaya kondu (127). Farklı çalışmalar arasındaki sonuçların değişkenliğinin sebebi çalışmalara kaydedilen vaka sayılarının sınırlılığı ve gruplar arasında gözlemlenen değişiklikler olabilir. Çalışmamızda ayrıca evre 1-2 hastalık ile evre 3-4 hastalık karşılaştırıldığında da NLR'nin anlamlı bir belirteç olmadığı görüldü. Yavuzcan ve ark. yaptığı çalışmada, evre 3-4 olup endometrioması olan olgular ile kontrol grubu karşılaştırıldığında NLR düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmadığı belirtildi (128). Yazarlar, endometriozisteki inflamatuvar sürecin büyük olasılıkla lokal olduğunu ve kan tablosuna yansıyacak bir retikülo-endotelyal hastalığa yol açan inflamatuvar sürecin bulunmadığını speküle etmişlerdir (128). Ancak endometrioziste sistemik kronik inflamatuvar bir sürecin varlığı, endometriozisli kadınların lökositlerinde inflamasyon ile ilişkili mikroRNA'ların artışı gibi çalışmalar ile gösterilmiştir (129, 130).

Çalışmamızda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında endometriozis grubunda PLR değeri istatistiki olarak anlamlı yüksek bulundu. ROC analizinde %76,24 özgüllük %51,49 duyarlılık %68,4 pozitif tahmin değeri ile zayıf bir ayırt edici faktör olarak bulundu. Pozitif olabilirlik ve negatif olabilirlik oranları göz önüne alındığında güvenli bir belirteç olarak değerlendirildi. Benzer şekilde, Yang ve ark., benign adneksiyal tümörler ve kontrollere kıyasla evre 3-4 endometrioziste anlamlı yüksek PLR düzeyleri rapor ettiler. Moini ve ark. çalışmasında endometriosizli olgularda PLR'nin, kontrol grubuna nazaran yüksek olduğu bulundu (127). Ottolina ve ark. yaptığı sistematik derlemede endometrioziste orta düzeyde sistemik inflamatuvar değişiklikler olduğu ve PLR'nin endometriozis ile ilişkili olduğu bulundu (131). Bu derlemeye paralel olarak çalışmamızda artan PLR değerlerinin endometriozis için artmış risk ile ilişkili olduğu saptandı. Bunlardan farklı olarak Yavuzcan ve ark. yaptığı çalışmada, evre 3-4 olup endometrioması olan olgular ile kontrol grubu karşılaştırıldığında PLR açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bildirmemişlerdir (128).

Günümüze kadar süregelen çalışmalar, sistemik inflamasyonun, doku faktörü (TF) aracılı trombin oluşumuna yanıt olarak pıhtılaşma sistemini aktive ettiğini göstermektedir. TF, aktive monositler ve TNF- α , IL-1 β ve lipopolisakkarit tarafından düzenlenen endotelial ve polimorfonükleer hücreler aracılığıyla sekrete edilir (132) Ding ve ark. TF düzeylerinin primer endometriotik stromal hücrelerde önemli miktarda yükseldiğini bildirmiştir (111). TF, faktör IX ve X'in aktivasyonunda görev alır; dolaşımdaki faktör VIIa'ya bağlanır ve trombin üretir. Endometriotik stromal hücrelerde, trombin ve proteinazla aktive olan reseptör (PAR)-1 agonistinin IL-6 ve IL-8 salgılanmasını sağladığı ve hücre proliferasyonunu indüklediği bildirilmiştir. Trombin ayrıca, IL-8, monosit kemotaktik protein-1, MMP-2 ve siklooksijenaz-2 gibi kemokinlerin ve sitokinlerin üretiminde rol alan endometriotik stromal hücrelerde, PAR-2'de eksprese edilen başka bir PAR tipine de bağlanabilir. Çalışmalar, inflamatuvar sürecin endometriozis patofizyolojisinde fibrinoliz aktivasyonunu da indüklediğini bildirmiştir (133). Plazmin, çeşitli hücre dışı matris proteinlerini parçalayabilir ve MMP'leri aktive edebilir. Endometriozisli kadınların ötopik endometriumunun, hücre ile ilişkili plazmin aktivitelerini düzenleyen PAI-1'i hidrolize edebilen ve

inaktive edebilen yüksek seviyelerde MMP-3 eksprese ettiği bilinmektedir. Endometriozisli kadınlarda daha yüksek PAI-1 seviyeleri ve metalloproteinaz-1 doku inhibitörü, endometriotik yapıların çevreleyen over dokularını istila etmesini önler. Bu arada, aktive edilmiş plazmin, IL-1 α , IL-1 β , TNF- α ve TF gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu indükleyebilir. Endometriozisli kadınlarda inflamatuvar değişiklikler ve aktive fibrinolitik sistemler, endometriozisin gelişmesinde ve ilerlemesinde önemli bir rol oynayabilir. Fibrinojen, trombin oluşumuna, trombosit agregasyonuna ve kan viskozitesine etki eder. Fibrinojen seviyeleri, diyabet ve böbrek hastalıkları gibi çeşitli hastalıklarda yükselir ve kardiyovasküler hastalık riskiyle ilişkilidir ve günümüzde artık endometriozisli kadınlarda artan kardiyovasküler ve trombotik morbidite nedeni miyokard enfarktüsü, anjina ve koroner baypas greft müdahalesi oranları artmıştır (134). Endometriozisli kadınlarda PLT ve plazma fibrinojen seviyelerinin artacağı, TT ve aPTT'nin azalacağı, PT'nin normal seviyede kalabileceği bildirilmiştir (135).

Çalışmamızda endometriozisli hastaların kanında bakılan PLT sayımı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Literatürde yer alan diğer çalışmalar da endometriozisli olgularda artan PLT sayımına işaret eder (52, 136, 122). Çalışmamızda PLT için yapılan ROC analizinde eğri altında kalan alan 0,619 olarak hesaplanarak PLT zayıf bir biyobelirteç olduğu bulundu. Ding ve ark. çalışmasında da benzer şekilde PLT, endometriosis tanısında zayıf etkide ancak anlamlı bir biyobelirteç olarak rapor edildi (122). Ayrıca Avcıoğlu ve ark. 2014 yılında yaptığı bir çalışmada, PLT değerlerinin özellikle ileri evre endometrioziste anlamlı olarak yüksek olduğunu ve PLT sayısının endometrioziste bir biyobelirteç olarak değerlendirilebileceği sonucuna varmışlardır (137).

RDW, eritrosit hacmindeki değişiklikleri gösteren hematolojik parametredir. Günümüzde akut ve kronik kardiyak vakalarda ve sağlıklı bireylerde prognostik değere sahip olduğu gösterilmiştir (138). Literatürde yer alan bir çok çalışmada nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte RDW ile venöz tromboemboli arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (139,140,141,142,143). Tromboemboli ile yüksek RDW düzeyleri arasındaki ilişkinin muhtemel nedeni kronik inflamasyon olarak görülmektedir. Çalışmamızda endometriozisli hastalarda RDW değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı

yüksek bulundu. Endometriozisi ön görmede RDW %64,36 duyarlılık ve %55,45 özgüllük ile zayıf etkide ancak anlamlı bir biyobelirteç olarak bulundu. Kurt ve ark. yaptıkları endometriosisde RDW düzeylerini araştıran bir çalışmanın sonuçları, RDW düzeylerinin endometriosisli olgularda arttığını ve hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğunu ortaya koydu (144). RDW'nin endometriosis şiddetinin tespiti için non-invaziv basit bir test olarak ölçülebileceğini öne sürmüşlerdir (144). Bizim çalışmamızda RDW düzeyleri evre 1-2 ve evre 3-4 olgular arasında anlamlı farklı saptanmadı.

Trombosit sayısı ve trombosit aktivitesinin bir göstergesi olarak MPV kullanılmaktadır. Trombositlerin koagülasyonun yanında bağışıklık ve/veya inflamatuvar süreçlerde önemli rol oynadığı öne sürülmüştür (145). Gasparyan ve ark. MPV ve arteriyel veya venöz tromboz ve düşük dereceli inflamatuvar yanıt ile karakterize edilen kardiyovasküler ve serebrovasküler bozuklukları arasında artan ilişkiyi desteklemiştir (146). Ancak Kutlucan ve ark. yaptıkları çalışmada SIR'nin dahil olduğu metabolik sendromda trombosit sayılarının ve MPV'nin değişmeden kaldığını göstermiştir (147). Çalışmamızda endometriosis ile kontrol grup arasında MPV düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Benzer şekilde Coşkun ve ark. endometriosis ile kontrol grubu olguları arasında MPV düzeyleri bakımından anlamlı fark bulmamışken; adenomyozis grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düşük MPV değerleri bildirmişlerdir (148). Çalışmaların sonuçlarındaki farklılıkların kan elementlerinin sayısı ve büyüklüğü, coğrafi konum ve etnik özelliklere bağlı olarak değişebileceği akılda tutulmalıdır.

Çalışmamızda, endometriosisli hastalar ve kontrol grubu arasında aPTT, INR ve PT değerleri bakımından anlamlı fark bulunmadı. Bundan başka, yaş ile PT ve INR arasında anlamlı negatif yönde zayıf bir korelasyona rastlandı. Gravida ve parite ile aPTT düzeyleri arasında negatif yönde korelasyon saptandı. Gravide ve paritenin yaşla artabileceği düşünüldüğünde aPTT, INR ve PT'nin beklenildiği gibi yaş ile kısalabileceği sonucu desteklenmiş olacaktır. Paola ve ark. endometriosisde kısalmış aPTT ve sabit TT bildirirken (149) Guo ve ark. endometriosisli kadınlarda kısalmış TT ve aPTT ile sabit PT bildirmişlerdir (150). Ancak beklenildiğinin aksine çalışmamızın sonucunda endometrioma grubunda aPTT değerleri endometrioma olmayan gruba göre anlamlı olarak daha uzundu. Bu farklı sonuçlar, kan tetkiklerinin,

reaktiflerin ve cihazların kombinasyonuna bağımlı olduğu göz önüne alındığında, çalışmalar arasında uygulanan farklı numune boyutlarına, koşullara ve tekniklere atfedilebilir. Koagülasyon parametreleri için belirli reaktifler ve farklı üreticiler genellikle değişken sonuçlara yol açar (151). Ancak bizim çalışmamızdaki endometriozisli hastalar kendi içlerinde değerlendirildiklerinde evre 3-4 olan olguların aPTT değerlerinin evre 1-2 olan olgulara kıyasla daha yüksek saptandığı; fakat yaşa göre kontrol edildikten sonra bu farkın anlamlı olmadığı tespit edildi. Endometriozisli kadınların pıhtılaşma fonksiyonunun daha geniş serili çalışmalar ile araştırılması gerekmektedir.

CA-125 değerleri, endometriumun da dahil olduğu çöломik epitel türevleri tarafından eksprese edilen hücre yüzey antijenidir. İleri evre endometriozisi olan kadınlarda sıklıkla yükselmekle birlikte, endometrioma ile basit kist ayırımında yarar sağlamaktadır. (referans koyalım). Bizim çalışmamızda da beklenildiği gibi CA-125 değerleri endometriozisli hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek izlendi. Endometriozis grubunda değişkenler yaşa göre kontrol edildikten sonra CA-125 değerleri evre 3-4 olgularda evre 1-2 olgulara göre anlamlı yüksek bulundu. Yapılan ROC analizine göre de eğri altında kalan alan 0,820 ve %86,14 duyarlılık ve %80 özgüllük ile ayrıca 4.31 olan pozitif olabilirlik oranının 0,17 olan negatif olabilirlik oranından oldukça büyük olması sebebiyle CA-125 endometriozis için iyi seviyede bir ayırt edici faktör olarak bulundu.

Endometriozis grubundaki hastaların klinik parametrelerine göre laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında, adenomyozisli olgularda adenomyozis olmayanlarla karşılaştırıldığında CA-125 değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu belirlendi. Endometrioma olan grupta ortalama aPTT değeri olmayan gruba göre anlamlı daha yüksekti. Benzer olarak, endometrioma olan hastaların medyan CA125 değeri olmayan hastalara göre daha yüksek bulundu.

Çalışmamızın retrospektif tasarımı kısıtlayıcı tarafıdır. Ancak anlamlı sonuçlar elde etmeyi mümkün kılan uygun örneklem büyüklüğü ile çalışılmış olması ve tüm katılımcıların cerrahi ve histolojik tanıya sahip olmaları, tedavi altında olmadan çalışmaya alınmış olmaları çalışmamızın kuvvetli noktalarından bazılarıdır.

Sonuç olarak, endometriozisli olgularda hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu gözlenmemekle birlikte PLR ve RDW gibi inflamatuvar parametrelerde artış olduğu bulundu. Çalışmamızın bulguları ışığında, potansiyel olarak lezyonların inflamatuvar doğasına atfedilebilen pıhtılaşma fonksiyonunun gücünü göstermede aPTT, PT ve INR gibi koagülasyon parametrelerinin endometriozisi ayırt etmede yetersiz olduğu bulundu. Bununla birlikte endometriozisli olgularda PLT ve RDW düzeylerinin artmış bulunması endometriozisin hiperkoagülopati ile ilişkili olabileceğini düşündürebilir. Bulduğumuz sistemik bozulmaların, hastalığın patogenetik sürecine veya etkilenen hastalarda gözlemlenen artmış kardiyovasküler ve trombotik morbiditeye katkıda bulunabileceği göz ardı edilemez. Bu durum klinik pratikte olgu yönetimi sırasında büyük öneme sahip olacaktır. Literatürde bu konuda daha geniş serili prospektif çalışmaların yer alması endometriozisin hiperkoagülopati durumu ile ilişkisi hakkında daha net bakış açısına sahip olmamızı sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Burney, Richard O, and Linda C Giudice. "Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis." *Fertility and sterility* vol. 98,3 (2012): 511-9. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.06.029
2. Han, Sang Jun et al. "Estrogen Receptor β Modulates Apoptosis Complexes and the Inflammasome to Drive the Pathogenesis of Endometriosis." *Cell* vol. 163,4 (2015): 960-74. doi:10.1016/j.cell.2015.10.034
3. Wheeler, J M. "Epidemiology of endometriosis-associated infertility." *The Journal of reproductive medicine* vol. 34,1 (1989): 41-6..
4. Bulun, Serdar E. "Endometriosis." *The New England journal of medicine* vol. 360,3 (2009): 268-79. doi:10.1056/NEJMra0804690
5. Cosar, Emine et al. "Serum microRNAs as diagnostic markers of endometriosis: a comprehensive array-based analysis." *Fertility and sterility* vol. 106,2 (2016): 402-9. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.04.013
6. Lebovic, D I et al. "Immunobiology of endometriosis." *Fertility and sterility* vol. 75,1 (2001): 1-10. doi:10.1016/s0015-0282(00)01630-7
7. Eskenazi, B, and M L Warner. "Epidemiology of endometriosis." *Obstetrics and gynecology clinics of North America* vol. 24,2 (1997): 235-58. doi:10.1016/s0889-8545(05)70302-8
8. Punnonen, R et al. "Postmenopausal endometriosis." *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* vol. 11,3 (1980): 195-200. doi:10.1016/0028-2243(80)90069-6
9. McLeod, Brandi S, and Matthew G Retzliff. "Epidemiology of endometriosis: an assessment of risk factors." *Clinical obstetrics and gynecology* vol. 53,2 (2010): 389-96. doi:10.1097/GRF.0b013e3181db7bde

10. Stefansson, H et al. "Genetic factors contribute to the risk of developing endometriosis." *Human reproduction (Oxford, England)* vol. 17,3 (2002): 555-9. doi:10.1093/humrep/17.3.555
11. Halme, J et al. "Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis." *Obstetrics and gynecology* vol. 64,2 (1984): 151-4.
12. Kruitwagen, R F et al. "Endometrial epithelial cells in peritoneal fluid during the early follicular phase." *Fertility and sterility* vol. 55,2 (1991): 297-303. doi:10.1016/s0015-0282(16)54119-3
13. Cramer, Daniel W., et al. "The relation of endometriosis to menstrual characteristics, smoking, and exercise." *Jama* 255.14 (1986): 1904-1908. doi:10.1001/jama.1986.03370140102032
14. Halme, Jouko, et al. "Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis." *Obstetrics and gynecology* 64.2 (1984): 151-154.
15. Fritz, M. A., and L. Speroff. "Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite." *Güneş Tıp Kitabevleri* 8 (2014).
16. Olikier, A J, and A E Harris. "Endometriosis of the bladder in a male patient." *The Journal of urology* vol. 106,6 (1971): 858-9. doi:10.1016/s0022-5347(17)61418-6
17. Von Recklinghausen F. Rahim ve tüp duvarının adenomiyomları ve kistadenomları: kurt gövdesi kalıntıları olarak kökenleri. *Wien Klin Wochenschr.* (1896); 8 :530.
18. Minaglia, Steven, Daniel R. Mishell Jr, and Charles A. Ballard. "Incisional endometriomas after Cesarean section: a case series." *The Journal of Reproductive Medicine* 52.7 (2007): 630-634.
19. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissues into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* (1927);14:422. doi.org/10.1016/S0002-9378(15)30003-X

20. Leyendecker, G et al. "Endometriosis results from the dislocation of basal endometrium." *Human reproduction (Oxford, England)* vol. 17,10 (2002): 2725-36. doi:10.1093/humrep/17.10.2725
21. Tempest, Nicola et al. "Endometrial Stem Cell Markers: Current Concepts and Unresolved Questions." *International journal of molecular sciences* vol. 19,10 3240. 19 Oct. 2018, doi:10.3390/ijms19103240
22. Tietjen, Gretchen E et al. "Endometriosis is associated with prevalence of comorbid conditions in migraine." *Headache* vol. 47,7 (2007): 1069-78. doi:10.1111/j.1526-4610.2007.00784.x
23. Wilson, T J et al. "Decreased natural killer cell activity in endometriosis patients: relationship to disease pathogenesis." *Fertility and sterility* vol. 62,5 (1994): 1086-8. doi:10.1016/s0015-0282(16)57082-4
24. Lucidi, R Scott et al. "A novel in vitro model of the early endometriotic lesion demonstrates that attachment of endometrial cells to mesothelial cells is dependent on the source of endometrial cells." *Fertility and sterility* vol. 84,1 (2005): 16-21. doi:10.1016/j.fertnstert.2004.10.058
25. Bacci, Monica et al. "Macrophages are alternatively activated in patients with endometriosis and required for growth and vascularization of lesions in a mouse model of disease." *The American journal of pathology* vol. 175,2 (2009): 547-56. doi:10.2353/ajpath.2009.081011
26. Wu, M Y et al. "Increase in the expression of killer cell inhibitory receptors on peritoneal natural killer cells in women with endometriosis." *Fertility and sterility* vol. 74,6 (2000): 1187-91. doi:10.1016/s0015-0282(00)01592-2
27. Osteen, Kevin G et al. "Matrix metalloproteinases and endometriosis." *Seminars in reproductive medicine* vol. 21,2 (2003): 155-64. doi:10.1055/s-2003-41322
28. Febbraio, M et al. "CD36: a class B scavenger receptor involved in angiogenesis, atherosclerosis, inflammation, and lipid metabolism." *The Journal of clinical investigation* vol. 108,6 (2001): 785-91. doi:10.1172/JCI1400629.

29. Linton, M F, and S Fazio. "Class A scavenger receptors, macrophages, and atherosclerosis." *Current opinion in lipidology* vol. 12,5 (2001): 489-95. doi:10.1097/00041433-200110000-00003
30. Critchley, H O et al. "The endocrinology of menstruation--a role for the immune system." *Clinical endocrinology* vol. 55,6 (2001): 701-10. doi:10.1046/j.1365-2265.2001.01432.x
31. Wu, Meng-Hsing et al. "Suppression of matrix metalloproteinase-9 by prostaglandin E(2) in peritoneal macrophage is associated with severity of endometriosis." *The American journal of pathology* vol. 167,4 (2005): 1061-9. doi:10.1016/S0002-9440(10)61195-9
32. de Villiers, W J et al. "Cytokine and growth factor regulation of macrophage scavenger receptor expression and function." *Immunology letters* vol. 43,1-2 (1994): 73-9. doi:10.1016/0165-2478(94)00148-0
33. Chuang, Pei-Chin et al. "Downregulation of CD36 results in reduced phagocytic ability of peritoneal macrophages of women with endometriosis." *The Journal of pathology* vol. 219,2 (2009): 232-41. doi:10.1002/path.2588
34. Cassatella, M A. "Neutrophil-derived proteins: selling cytokines by the pound." *Advances in immunology* vol. 73 (1999): 369-509. doi:10.1016/s0065-2776(08)60791-9
35. Riley, Christopher Finne et al. "Inflammatory markers in endometriosis: reduced peritoneal neutrophil response in minimal endometriosis." *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica* vol. 86,7 (2007): 877-81. doi:10.1080/00016340701417398
36. Mueller, Michael D et al. "Epithelial neutrophil-activating peptide 78 concentrations are elevated in the peritoneal fluid of women with endometriosis." *Fertility and sterility* vol. 79 Suppl 1 (2003): 815-20. doi:10.1016/s0015-0282(02)04828-8
37. Hirata, Tetsuya et al. "Recruitment of CCR6-expressing Th17 cells by CCL 20 secreted from IL-1 beta-, TNF-alpha-, and IL-17A-stimulated endometriotic stromal cells." *Endocrinology* vol. 151,11 (2010): 5468-76. doi:10.1210/en.2010-0398

38. Harada, T et al. "Role of cytokines in endometriosis." *Fertility and sterility* vol. 76,1 (2001): 1-10. doi:10.1016/s0015-0282(01)01816-7
39. Viganò, P et al. "Expression of intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 mRNA and protein is enhanced in endometriosis versus endometrial stromal cells in culture." *Molecular human reproduction* vol. 4,12 (1998): 1150-6. doi:10.1093/molehr/4.12.1150
40. Garcia-Velasco, J A et al. "Macrophage derived growth factors modulate Fas ligand expression in cultured endometrial stromal cells: a role in endometriosis." *Molecular human reproduction* vol. 5,7 (1999): 642-50. doi:10.1093/molehr/5.7.642
41. Selam, Belgin et al. "Extracellular matrix-dependent regulation of Fas ligand expression in human endometrial stromal cells." *Biology of reproduction* vol. 66,1 (2002): 1-5. doi:10.1095/biolreprod66.1.1
42. Berkkanoglu, Murat, and Aydin Arici. "Immunology and endometriosis." *American journal of reproductive immunology (New York, N.Y. : 1989)* vol. 50,1 (2003): 48-59. doi:10.1034/j.1600-0897.2003.00042.x
43. Andres, Marina P et al. "Extrapelvic Endometriosis: A Systematic Review." *Journal of minimally invasive gynecology* vol. 27,2 (2020): 373-389. doi:10.1016/j.jmig.2019.10.004
44. Witz, Craig A. "Cell adhesion molecules and endometriosis." *Seminars in reproductive medicine* vol. 21,2 (2003): 173-82. doi:10.1055/s-2003-41324
45. Ryan, I P et al. "Interleukin-8 concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis." *Fertility and sterility* vol. 63,4 (1995): 929-32.
46. Akoum, A et al. "Ectopic endometrial cells express high concentrations of interleukin (IL)-8 in vivo regardless of the menstrual cycle phase and respond to oestradiol by up-regulating IL-1-induced IL-8 expression in vitro." *Molecular human reproduction* vol. 7,9 (2001): 859-66. doi:10.1093/molehr/7.9.859

47. Arici, Aydin. "Local cytokines in endometrial tissue: the role of interleukin-8 in the pathogenesis of endometriosis." *Annals of the New York Academy of Sciences* vol. 955 (2002): 101-9; discussion 118, 396-406. doi:10.1111/j.1749-6632.2002.tb02770.x
48. Bullimore, D W. "Endometriosis is sustained by tumour necrosis factor-alpha." *Medical hypotheses* vol. 60,1 (2003): 84-8. doi:10.1016/s0306-9877(02)00336-5
49. Groothuis, P G et al. "Vascular development in endometriosis." *Angiogenesis* vol. 8,2 (2005): 147-56. doi:10.1007/s10456-005-9005-x
50. McLaren, J et al. "Vascular endothelial growth factor (VEGF) concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis." *Human reproduction (Oxford, England)* vol. 11,1 (1996): 220-3. doi:10.1093/oxfordjournals.humrep.a019023
51. Zuin, Marco et al. "Should women with endometriosis be screened for coronary artery disease?." *European journal of internal medicine* vol. 35 (2016): e19-e20. doi:10.1016/j.ejim.2016.08.021
52. Wu, Qinjiao et al. "Evidence for a Hypercoagulable State in Women With Ovarian Endometriomas." *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)* vol. 22,9 (2015): 1107-14. doi:10.1177/1933719115572478
53. Yang, Hua et al. "Noninvasive diagnosis of moderate to severe endometriosis: the platelet-lymphocyte ratio cannot be a neoadjuvant biomarker for serum cancer antigen 125." *Journal of minimally invasive gynecology* vol. 22,3 (2015): 373-7. doi:10.1016/j.jmig.2013.06.003
54. Lin, Min et al. "The role of tissue factor and protease-activated receptor 2 in endometriosis." *American journal of reproductive immunology (New York, N.Y. : 1989)* vol. 68,3 (2012): 251-7. doi:10.1111/j.1600-0897.2012.01152.x
55. Hadfield, Ruth M., et al. "Endometriosis in monozygotic twins." *Fertility and sterility* 68.5 (1997): 941-942. DOI: 10.1016/s0015-0282(97)00359-2

56. Kennedy, S. "Is there a genetic basis to endometriosis?." *Seminars in reproductive endocrinology* vol. 15,3 (1997): 309-18. doi:10.1055/s-2008-1068761
57. Tseng, J F et al. "Interleukin-6 secretion in vitro is up-regulated in ectopic and eutopic endometrial stromal cells from women with endometriosis." *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* vol. 81,3 (1996): 1118-22. doi:10.1210/jcem.81.3.8772585
58. Noble, L S et al. "Aromatase expression in endometriosis." *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* vol. 81,1 (1996): 174-9. doi:10.1210/jcem.81.1.8550748
59. Noble, L S et al. "Prostaglandin E2 stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells." *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* vol. 82,2 (1997): 600-6. doi:10.1210/jcem.82.2.3783
60. Lucidi, R Scott et al. "A novel in vitro model of the early endometriotic lesion demonstrates that attachment of endometrial cells to mesothelial cells is dependent on the source of endometrial cells." *Fertility and sterility* vol. 84,1 (2005): 16-21. doi:10.1016/j.fertnstert.2004.10.058.
61. Gebel, H M et al. "Spontaneous apoptosis of endometrial tissue is impaired in women with endometriosis." *Fertility and sterility* vol. 69,6 (1998): 1042-7. doi:10.1016/s0015-0282(98)00073-9
62. Missmer, Stacey A et al. "Reproductive history and endometriosis among premenopausal women." *Obstetrics and gynecology* vol. 104,5 Pt 1 (2004): 965-74. doi:10.1097/01.AOG.0000142714.54857.f8
63. Gurates, Bilgin, and Serdar E Bulun. "Endometriosis: the ultimate hormonal disease." *Seminars in reproductive medicine* vol. 21,2 (2003): 125-34. doi:10.1055/s-2003-41319
64. Bulun, Serdar E et al. "Regulation of aromatase expression in estrogen-responsive breast and uterine disease: from bench to treatment." *Pharmacological reviews* vol. 57,3 (2005): 359-83. doi:10.1124/pr.57.3.6.

65. Zeitoun, K M, and S E Bulun. "Aromatase: a key molecule in the pathophysiology of endometriosis and a therapeutic target." *Fertility and sterility* vol. 72,6 (1999): 961-9. doi:10.1016/s0015-0282(99)00393-3
66. Sun, H Sunny et al. "Transactivation of steroidogenic acute regulatory protein in human endometriotic stromal cells is mediated by the prostaglandin EP2 receptor." *Endocrinology* vol. 144,9 (2003): 3934-42. doi:10.1210/en.2003-0289
67. Bulun, Serdar E et al. "Endometriosis." *Endocrine reviews* vol. 40,4 (2019): 1048-1079. doi:10.1210/er.2018-00242
68. Bulun, Serdar E et al. "Regulation of aromatase expression in estrogen-responsive breast and uterine disease: from bench to treatment." *Pharmacological reviews* vol. 57,3 (2005): 359-83. doi:10.1124/pr.57.3.6.
69. Jabbour, Henry N et al. "Prostaglandin receptors are mediators of vascular function in endometrial pathologies." *Molecular and cellular endocrinology* vol. 252,1-2 (2006): 191-200. doi:10.1016/j.mce.2006.03.025
70. Funk, C D. "Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology." *Science (New York, N.Y.)* vol. 294,5548 (2001): 1871-5. doi:10.1126/science.294.5548.1871
71. Hornung, D et al. "Immunolocalization and regulation of the chemokine RANTES in human endometrial and endometriosis tissues and cells." *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* vol. 82,5 (1997): 1621-8. doi:10.1210/jcem.82.5.3919
72. Tseng, L, and E Gurpide. "Estradiol and 20alpha-dihydroprogesterone dehydrogenase activities in human endometrium during the menstrual cycle." *Endocrinology* vol. 94,2 (1974): 419-23. doi:10.1210/endo-94-2-419

73. Cheng, You-Hong et al. "Stromal cells of endometriosis fail to produce paracrine factors that induce epithelial 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 gene and its transcriptional regulator Sp1: a mechanism for defective estradiol metabolism." *American journal of obstetrics and gynecology* vol. 196,4 (2007): 391.e1-7; discussion 391.e7-8. doi:10.1016/j.ajog.2006.12.014
74. Attia, G R et al. "Progesterone receptor isoform A but not B is expressed in endometriosis." *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* vol. 85,8 (2000): 2897-902. doi:10.1210/jcem.85.8.6739
75. Giudice, Linda C. "Clinical practice. Endometriosis." *The New England journal of medicine* vol. 362,25 (2010): 2389-98. doi:10.1056/NEJMcp1000274
76. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. "Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion." *Fertility and sterility* vol. 101,4 (2014): 927-35. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.02.012
77. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. "Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion." *Fertility and sterility* vol. 101,4 (2014): 927-35. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.02.012.
78. Tran, Lu Vinh Phuc et al. "Macrophages and nerve fibres in peritoneal endometriosis." *Human reproduction (Oxford, England)* vol. 24,4 (2009): 835-41. doi:10.1093/humrep/den483
79. Macer, Matthew Latham, and Hugh S Taylor. "Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility." *Obstetrics and gynecology clinics of North America* vol. 39,4 (2012): 535-49. doi:10.1016/j.ogc.2012.10.002
80. Bricou, Alexandre et al. "Peritoneal fluid flow influences anatomical distribution of endometriotic lesions: why Sampson seems to be right." *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* vol. 138,2 (2008): 127-34. doi:10.1016/j.ejogrb.2008.01.014

81. Holoch, Kristin J, and Bruce A Lessey. "Endometriosis and infertility." *Clinical obstetrics and gynecology* vol. 53,2 (2010): 429-38. doi:10.1097/GRF.0b013e3181db7d71
82. Brizek, C L et al. "Increased incidence of aberrant morphological phenotypes in human embryogenesis--an association with endometriosis." *Journal of assisted reproduction and genetics* vol. 12,2 (1995): 106-12. doi:10.1007/BF02211378
83. Nnoaham, Kelechi E et al. "Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries." *Fertility and sterility* vol. 96,2 (2011): 366-373.e8. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.05.090
84. Cosar, Emine et al. "Serum microRNAs as diagnostic markers of endometriosis: a comprehensive array-based analysis." *Fertility and sterility* vol. 106,2 (2016): 402-9. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.04.013
85. Sinaii, Ninet et al. "Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease." *Fertility and sterility* vol. 89,3 (2008): 538-45. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.03.069
86. Mahmood, T A et al. "Menstrual symptoms in women with pelvic endometriosis." *British journal of obstetrics and gynaecology* vol. 98,6 (1991): 558-63. doi:10.1111/j.1471-0528.1991.tb10370.x.
87. Fauconnier, Arnaud et al. "Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis." *Fertility and sterility* vol. 78,4 (2002): 719-26. doi:10.1016/s0015-0282(02)03331-9
88. Vercellini, P et al. "Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization." *Fertility and sterility* vol. 65,2 (1996): 299-304. Doi:10.1016/S0015-0282(16)58089-3
89. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(11):666-682. doi:10.1038/s41574-019-0245-z
90. 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(6):1101-1108. doi:10.1016/s0015-0282(98)00355-0

91. Patel MD, Feldstein VA, Chen DC, Lipson SD, Filly RA. Endometriomas: diagnostic performance of US [published correction appears in *Radiology* 1999 Dec;213(3):930]. *Radiology*. 1999;210(3):739-745. doi:10.1148/radiology.210.3.r99fe61739
92. Stratton P, Winkel C, Premkumar A, et al. Diagnostic accuracy of laparoscopy, magnetic resonance imaging, and histopathologic examination for the detection of endometriosis. *Fertil Steril*. 2003;79(5):1078-1085. doi:10.1016/s0015-0282(03)00155-9
93. Spaczynski RZ, Duleba AJ. Diagnosis of endometriosis. *Semin Reprod Med*. 2003;21(2):193-208. doi:10.1055/s-2003-41326
94. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod*. 2005;20(10):2698-2704. doi:10.1093/humrep/dei135
95. Stegmann BJ, Sinaii N, Liu S, et al. Using location, color, size, and depth to characterize and identify endometriosis lesions in a cohort of 133 women. *Fertil Steril*. 2008;89(6):1632-1636. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.05.042
96. Rolla E. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-529. Published 2019 Apr 23. doi:10.12688/f1000research.14817.1
97. Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril*. 2010;94(5):1609-1615. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.09.035
98. Haas D, Shebl O, Shamiyeh A, Oppelt P. The rASRM score and the Enzian classification for endometriosis: their strengths and weaknesses. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013;92(1):3-7. doi:10.1111/aogs.12026
99. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion [published correction appears in *Fertil Steril*. 2015 Aug;104(2):498]. *Fertil Steril*. 2014;101(4):927-935. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.02.012

100. Duffy DM, VandeVoort CA. Maturation and fertilization of nonhuman primate oocytes are compromised by oral administration of a cyclooxygenase-2 inhibitor. *Fertil Steril*. 2011;95(4):1256-1260. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.12.048
101. Vercellini P, De Giorgi O, Mosconi P, Stellato G, Vicentini S, Crosignani PG. 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(1):52-61. doi:10.1016/s0015-0282(01)02951-x
102. Meresman GF, Vighi S, Buquet RA, Contreras-Ortiz O, Tesone M, Rumi LS. Apoptosis and expression of Bcl-2 and Bax in eutopic endometrium from women with endometriosis. *Fertil Steril*. 2000;74(4):760-766. doi:10.1016/s0015-0282(00)01522-3
103. Telimaa S, Puolakka J, Rönnerberg L, Kauppila A. Placebo-controlled comparison of danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis. *Gynecol Endocrinol*. 1987;1(1):13-23. doi:10.3109/09513598709082692
104. Abou-Setta AM, Houston B, Al-Inany HG, Farquhar C. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(1):CD005072. Published 2013 Jan 31. doi:10.1002/14651858.CD005072.pub3
105. Brown J, Pan A, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(12):CD008475. Published 2010 Dec 8. doi:10.1002/14651858.CD008475.pub2
106. Bergqvist A, Bergh T, Hogström L, Mattsson S, Nordenskjöld F, Rasmussen C. Effects of triptorelin versus placebo on the symptoms of endometriosis. *Fertil Steril*. 1998;69(4):702-708. doi:10.1016/s0015-0282(98)00019-3

107. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Portuese A, Raffaelli R. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril*. 2001;75(3):485-488. doi:10.1016/s0015-0282(00)01759-3
108. Selak V, Farquhar C, Prentice A, Singla A. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD000068. Published 2007 Oct 17. doi:10.1002/14651858.CD000068.pub2.
109. Pavone ME, Bulun SE. Aromatase inhibitors for the treatment of endometriosis. *Fertil Steril*. 2012;98(6):1370-1379. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.08.053
110. Kulak J Jr, Fischer C, Komm B, Taylor HS. Treatment with bazedoxifene, a selective estrogen receptor modulator, causes regression of endometriosis in a mouse model. *Endocrinology*. 2011;152(8):3226-3232. doi:10.1210/en.2010-1010
111. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2014;29(3):400-412. doi:10.1093/humrep/det457
112. Flower A, Liu JP, Lewith G, Little P, Li Q. Chinese herbal medicine for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(5):CD006568. Published 2012 May 16. doi:10.1002/14651858.CD006568.pub3
113. Flower A, Liu JP, Lewith G, Little P, Li Q. Chinese herbal medicine for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(5):CD006568. Published 2012 May 16. doi:10.1002/14651858.CD006568.pub3
114. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2014;29(3):400-412. doi:10.1093/humrep/det457
115. Kodaman PH. Current strategies for endometriosis management. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2015;42(1):87-101. doi:10.1016/j.ogc.2014.10.005

116. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1997;24(2):235-258. doi:10.1016/s0889-8545(05)70302-8
117. Viganò P, Parazzini F, Somigliana E, Vercellini P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18(2):177-200. doi:10.1016/j.bpobgyn.2004.01.007
118. Ballard KD, Seaman HE, de Vries CS, Wright JT. Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study--Part 1. *BJOG.* 2008;115(11):1382-1391. doi:10.1111/j.1471-0528.2008.01878.x
119. Bodur S, Gün I, Alpaslan Babayigit M. The significance of mean platelet volume on diagnosis and management of adenomyosis. *Med Glas (Zenica).* 2013;10(1):59-62.
120. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril.* 2012;98(3):511-519. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.06.029
121. Sanchez AM, Viganò P, Somigliana E, Panina-Bordignon P, Vercellini P, Candiani M. The distinguishing cellular and molecular features of the endometriotic ovarian cyst: from pathophysiology to the potential endometrioma-mediated damage to the ovary. *Hum Reprod Update.* 2014;20(2):217-230. doi:10.1093/humupd/dmt053
122. Ding S, Lin Q, Zhu T, et al. Is there a correlation between inflammatory markers and coagulation parameters in women with advanced ovarian endometriosis?. *BMC Womens Health.* 2019;19(1):169. Published 2019 Dec 30. doi:10.1186/s12905-019-0860-9
123. Fan Y, Li X, Zhou XF, Zhang DZ, Shi XF. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2017;25(10):726-731. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.10.002.
124. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, et al. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. *Eur J Cancer.* 2011;47(17):2633-2641. doi:10.1016/j.ejca.2011.03.028

125. Yang H, Zhu L, Wang S, Lang J, Xu T. Noninvasive diagnosis of moderate to severe endometriosis: the platelet-lymphocyte ratio cannot be a neoadjuvant biomarker for serum cancer antigen 125. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015;22(3):373-377. doi:10.1016/j.jmig.2013.06.003
126. Tokmak A, Yildirim G, Öztaş E, et al. Use of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Combined With CA-125 to Distinguish Endometriomas From Other Benign Ovarian Cysts. *Reprod Sci.* 2016;23(6):795-802. doi:10.1177/1933719115620494
127. Moini A, Ghanaat M, Hosseini R, Rastad H, Hosseini L. Evaluating hematological parameters in women with endometriosis. *J Obstet Gynaecol.* 2021;41(7):1151-1156. doi:10.1080/01443615.2020.1845634
128. Yavuzcan A, Çağlar M, Ustün Y, et al. Evaluation of mean platelet volume, neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in advanced stage endometriosis with endometrioma. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2013;14(4):210-215. Published 2013 Dec 1. doi:10.5152/jtgga.2013.55452.
129. M Hocaoglu, A Karacan, I Locla. Karaalp, E Yagiml. Ozturk, E Kaynak, S Demirer, A Turgut, N Tug, E Komurcu. Bayrak. Identification of circulating leukocyte microRNA-125b and microRNA-142-3p expression profiles in women with endometriosis before surgery and at 1 month after surgery Human Reproduction, Volume 36, Issue Supplement_1, July 2021, deab130.342,
130. Wu, Meng-Hsing, Kuei-Yang Hsiao, and Shaw-Jenq Tsai. "Endometriosis and possible inflammation markers." *Gynecology and minimally invasive therapy* 4.3 (2015): 61-67. doi:10.1016/j.gmit.2015.05.001
131. Ottolina J, Bartiromo L, Dolci C, et al. Assessment of Coagulation Parameters in Women Affected by Endometriosis: Validation Study and Systematic Review of the Literature. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(8):567. Published 2020 Aug 7. doi:10.3390/diagnostics10080567

132. Krikun, Graciela. "Endometriosis, angiogenesis and tissue factor." *Scientifica* vol. 2012 (2012): 306830. doi:10.6064/2012/306830
133. Murphy, G., et al. "Cellular mechanisms for focal proteolysis and the regulation of the microenvironment." *Fibrinolysis and Proteolysis* 14.2-3 (2000): 165-174. doi: 10.1054/fipr.2000.0068
134. Zuin, Marco et al. "Should women with endometriosis be screened for coronary artery disease?." *European journal of internal medicine* vol. 35 (2016): e19-e20. doi:10.1016/j.ejim.2016.08.021
135. Wu, Qinjiao et al. "Evidence for a Hypercoagulable State in Women With Ovarian Endometriomas." *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)* vol. 22,9 (2015): 1107-14. doi:10.1177/1933719115572478
136. Chmaj-Wierzchowska, Karolina et al. "Novel markers in the diagnostics of endometriomas: Urocortin, ghrelin, and leptin or leukocytes, fibrinogen, and CA-125?." *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology* vol. 54,2 (2015): 126-30. doi:10.1016/j.tjog.2014.08.004
137. Avcioğlu, Sümeyra Nergiz et al. "Can platelet indices be new biomarkers for severe endometriosis?." *ISRN obstetrics and gynecology* vol. 2014 713542. 26 Mar. 2014, doi:10.1155/2014/713542
138. Isik, Turgay et al. "Relation of red cell distribution width with the presence, severity, and complexity of coronary artery disease." *Coronary artery disease* vol. 23,1 (2012): 51-6. doi:10.1097/ MCA.0b013e32834e4f5c
139. Zöller, Bengt et al. "Red cell distribution width and risk for venous thromboembolism: a population-based cohort study." *Thrombosis research* vol. 133,3 (2014): 334-9. doi:10.1016/j.thromres.2013.12.013
140. Zorlu, Ali et al. "Usefulness of admission red cell distribution width as a predictor of early mortality in patients with acute pulmonary embolism." *The American journal of cardiology* vol. 109,1 (2012): 128-34. doi:10.1016/j.amjcard.2011.08.015

141. Ozsu, Savas et al. "Prognostic value of red cell distribution width in patients with pulmonary embolism." *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* vol. 20,4 (2014): 365-70. doi:10.1177/1076029612464901
142. Cay, Nurdan et al. "Increased level of red blood cell distribution width is associated with deep venous thrombosis." *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis* vol. 24,7 (2013): 727-31. doi:10.1097/MBC.0b013e32836261fe
143. Rezende, Suely Meireles et al. "Hematologic variables and venous thrombosis: red cell distribution width and blood monocyte count are associated with an increased risk." *Haematologica* vol. 99,1 (2014): 194-200. doi:10.3324/haematol.2013.083840
144. Kurt, R Keskin et al. "Relation of red cell distribution width to the presence and severity of endometriosis." *Clinical and experimental obstetrics & gynecology* vol. 41,6 (2014): 713-6.
145. Briggs, C. "Quality counts: new parameters in blood cell counting." *International journal of laboratory hematology* vol. 31,3 (2009): 277-97. doi:10.1111/j.1751-553x.2009.01160.x
146. Gasparian, Armen Yuri et al. "Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation?." *Current pharmaceutical design* vol. 17,1 (2011): 47-58. doi:10.2174/138161211795049804
147. Kutlucan A, Bulur S, Kr S, Bulur S, Önder E, Aslantaş Y, et al. Relation between mean platelet volume and subclinical atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. (2012); 23 :388–90 doi: 10.5543/tkda.2014.50708
148. Coskun, Bugra et al. "The feasibility of the platelet count and mean platelet volume as markers of endometriosis and adenomyosis: A case control study." *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction*, 101626. 6 Sep. 2019, doi:10.1016/j.jogoh.2019.101626

149. Viganò, Paola et al. "Coagulation Status in Women With Endometriosis." *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)* vol. 25,4 (2018): 559-565. doi:10.1177/1933719117718273
150. Viganò, Paola et al. "Coagulation Status in Women With Endometriosis." *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)* vol. 25,4 (2018): 559-565. doi:10.1177/1933719117718273
- Ng, Valerie L. "Prothrombin time and partial thromboplastin time assay considerations." *Clinics in laboratory medicine* vol. 29,2 (2009): 253-63. doi:10.1016/j.cl.2009.05.002



EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU					
SAYI:		Tarih: 26.01.2022			
KONU: Etik Kurulu Kararı					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Endometriozisli Kadınlarda Koagülasyon Parametrelerinin Ve Sistemik İnflamatuvar İndeks Oranlarının Rolünün Araştırılması			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU					
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
	AÇIK ADRESİ	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	TELEFON	216 570 91 90			
	FAKS	216 565 55 26			
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr			
BASVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof Dr Abdulkadir Turgut- Uzm Dr Meryem Hocaoglu- Dr Elvan Öztürk			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları Ve Doğum			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma		☐			
Retrospektif	☒				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SIGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	ILAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2022/0029	Tarih: 26.01.2022			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanmaya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Sıtkı Sadık ÖNER
İmza:

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
Doç. Dr. Sıtkı Sadık ÖNER
Tarih: 26.01.2022
E-Posta: etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ									
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)									
KARAR FORMU									
SAYI:					Tarih: 26.01.2022				
KONU: Etik Kurulu Kararı									
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI					Endometriozisli Kadınlarda Koagülasyon Parametrelerinin Ve Sistemik İnflamatuvar İndeks Oranlarının Rolünün Araştırılması				
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU									
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI					İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:									
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Doç. Dr. Sıdıka Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi Bör	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
*:Toplantıda Bulunma									
Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi									
Etik Kurul Başkanı									
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER									
İmza:									

01.03.2022

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığına

Endometriozisli Kadınlarda Koagülasyon Parametrelerinin Ve Sistemik İnflamatuvar İndeks Oranlarının Rolünün Araştırılması başlıklı 26.01.2022 tarihli 2022/0029 kararı ile onaylanmış olan çalışmamızda başlığın Endometriozisli Kadınlarda Koagülasyon Parametrelerinin Ve Sistemik İnflamatuvar Oranlarının Araştırılması olarak değiştirilmesini saygılarımla arz ederim.

Prof Dr Abdulkadir Turgut