



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

**KARIN ÖN DUVARI ENDOMETRİOZİSİNDE
HEM OKSİJENAZ-1 (HO-1) VE BEKLİN-1
EKSPRESYONUNUN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Fatma Canan KARABAŞ

UZMANLIK TEZİ

**Şubat 2024
İSTANBUL**



T. C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**KARIN ÖN DUVARI ENDOMETRİOZİSİNDE
HEM OKSİJENAZ-1 (HO-1) VE BEKLİN-1
EKSPRESYONUNUN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Fatma Canan KARABAŞ

TEZ DANIŞMANLARI
Prof. Dr. Abdulkadir TURGUT
Doç. Dr. Meryem HOCAOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Şubat 2024
İSTANBUL

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Fatma Canan Karabaş hazırladığı ve jüri önünde savunduğu “KARIN ÖN DUVARI ENDOMETRİOZİSİNDE HEM OKSİJENAZ-1 (HO-1) VE BEKLİN-1 EKSPRESYONUNUN ARAŞTIRILMASI” başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir

İMZA

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Abdulkadir TURGUT
(Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı)
(İstanbul Medeniyet Üniversitesi)

(imza)

Üyeler

Doç. Dr. Meryem HOCAOĞLU
(Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı)
(İstanbul Medeniyet Üniversitesi)

(imza)

Tarih: __/02/2024

YAZAR BİLDİRİMİ

“KARIN ÖN DUVARI ENDOMETRİOZİSİNDE HEM OKSİJENAZ-1 (HO-1) VE BEKLİN-1 EKSPRESYONUNUN ARAŞTIRILMASI” isimli uzmanlık tezinde Dr. Fatma Canan Karabaş;

- 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 içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Şubat, 2024

BİLGİLENDİRME

- 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. Fatma Canan KARABAŞ



TEŞEKKÜR

'Nemo Vir Est Qui Mundum Non Reddat Meliorem'
'Dünyayı daha iyi bir yer yapmayan insan, insan değildir.'

Hayatım boyunca elimi bir an bile bırakmayan, bana her daim yol gösteren, şerefli ve adil yaşamayı öğreten, bana istediğim her şeyi yapabilmem için maddi manevi her türlü desteği veren, beni bu günlere getiren biricik anneannem İlhan ŞİŞMAN, annem İkbâl KARABAŞ, babam Ahmet Nuri KARABAŞ ve teyzem Figen ŞİŞMAN'a,

Hayatımın her döneminde her zaman yanımda olduklarını hissettiğim sevgili kardeşim İlhan Cansu KARABAŞ ve sevgili kuzenim Hazal ATILGAN'a,

Uzmanlık eğitimim sırasında gerek klinik gerekse bilimsel çalışmalara verdiği desteğiyle her zaman yanımda olan klinik sorumlumuz, değerli hocam sayın Prof. Dr. Abdulkadir TURGUT'a,

Akademik alandaki başarısı, cerrahi, hasta yönetimi ve insan ilişkileri konusunda birçok konuda örnek aldığım, tez çalışmalarım süresi boyunca desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sabırla bildiği her şeyi aktaran hocam Doç. Dr. Meryem HOCAOĞLU'na,

Bana rol model olan, obstetriyi öğreten ve sevdiren, en ümitsiz zamanlarımda neden bu mesleği yaptığımı o hasta muayene ederken fark ettiğim, değerli ablam ve hocam Doç. Dr. Reyhan AYAZ BİLİR'e,

Klinik deneyimlerini benden esirgemeyen, başta değerli ağabeylerim Op. Dr. Oğuz Devrim YARDIMCI ve Op. Dr. Özgür Aydın TOSUN olmak üzere tüm uzmanlarıma,

Benim için kardeş gibi olan değerli eş kıdemlerim ve beraber çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Her zaman bana inandıkları ve beni destekledikleri için teşekkür ederim.

Dr. Fatma Canan KARABAŞ

İÇİNDEKİLER

YAZAR BİLDİRİMİ	iii
BİLGİLENDİRME	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR.....	vii
TABLO LİSTESİ.....	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
ÖZET	x
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ENDOMETRİOZİS TANIMI VE PREVELANSI	3
2.2. ENDOMETRİOZİS ETİYOLOGİSİ	3
2.3. EKSTRAGENİTAL ENDOMETRİOZİS	6
2.4. SKAR ENDOMETRİOZİS TEDAVİSİ	7
2.5. ENDOMETRİOZİS VE OTOFAJİ.....	7
3. GEREÇ ve YÖNTEM	10
4. BULGULAR.....	15
5. TARTIŞMA	28
6. SONUÇ.....	34
KAYNAKLAR	35
EKLER.....	39
EK 1: ETİK KURUL ONAY FORMU	
EK 2: BÜTÇE	
EK 3: GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	
EK 4: İNTİHAL RAPORU	

KISALTMALAR

AFP	: Alfa fetoprotein
AFS	: American Fertility Society
AMH	: Anti müllerian hormon
aPTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
BKİ	: Beden kitle indeksi
BTL	: Bilateral tüp ligasyonu
CS	: Sezeryan
CA-125	: Kanser antijeni-125
CA-15-3	: Kanser antijeni-15-3
CA-19-9	: Kanser antijeni-19-9
CEA	: Karsinoembriyonik antijen
COX-1	: Siklooksijenaz-1
COX-2	: Siklooksijenaz-2
GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
HGB	: Hemoglobin
HO-1	: Hem oksijenaz -1
HTC	: Hematokrit
INR	: International normalized ratio
KOK	: Kombine Oral Kontraseptifler
L/S	: Laparoskopi
L/T	: Laparotomi
LNG RİA	: Levonorgestrelli rahim içi araç
MPV	: Ortalama trombosit hacmi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NK	: Doğal öldürücü
NSAİİ	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
OKS	: Oral kontraseptifler
PLT	: Trombosit
PT	: Protrombin zamanı
RDW	: Kırmızı hücre dağılım genişliği
TNF-a	: Tümör nekrozis faktör alfa
VAS	: Visual Analog Skala
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
WBC	: Beyaz kan hücresi

TABLO LİSTESİ

Tablo 4.1. Karın ön duvar endometriozisi ve kontrol gruplarına ait demografik ve klinik özellikler.	17
Tablo 4.2. Karın ön duvar endometriozisi ve kontrol gruplarına ait demografik ve klinik özellikler.	19
Tablo 4.3. Karın ön duvarı endometriozisi grubuna ait klinik ve cerrahi sonuçlar.....	21
Tablo 4.4. Beklin-1'in endometriyal glandüler hücreler ve stromal hücrelerdeki ekspresyonunun immunoreaktivite skoru (IRS) ortalamalarının gruplar arasında karşılaştırılması.....	22
Tablo 4.5. Kontrol grubunun, klinik ve biyokimyasal parametreleri ile beclin-1 ekspresyonunun immunoreaktivite skoru (IRS) ortalamaları ve HO-1 protein ekspresyonu arasındaki ilişki.	24
Tablo 4.6. Karın ön duvarı endometriozisi grubunun klinik ve biyokimyasal parametreleri ile beclin-1 ekspresyonu immunoreaktivite skoru (IRS) ortalamaları ve HO-1 protein ekspresyonu arasındaki ilişki.	25

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 3.1.	Visual analog skala (VAS).....	11
Şekil 4.1.	Karın ön duvarı endometriozisli olguda preoperatif endometriotik kistin ultrasonografik görüntüsü.	16
Şekil 4.2.	21 yaşında, 2021 yılında sezaryan ile doğum öyküsü olan hasta.	16
Şekil 4.3.	43 yaşında 11 yıl önce sezaryan ile doğum öyküsü olan hasta.	16
Şekil 4.4.	İntraoperatif karın ön duvarı endometrioma görüntüsü.	19
Şekil 4.5.	İntraoperatif karın ön duvarı endometrioma görüntüsü.	20
Şekil 4.6.	İntraoperatif karın ön duvarı endometriomasının ikiye kesilmiş görüntüsü.	20
Şekil 4.7.	İntraoperatif karın ön duvarı endometriomasının ikiye kesilmiş görüntüsü.	20
Şekil 4.8.	Beklin-1'in endometriyal glandüler hücreler ve stromal hücrelerdeki ekspresyonunun immunoreaktivite skoru (IRS) ortalamalarının gruplara göre dağılımı.	23
Şekil 4.9.	Endometriyal stromal hücrelerdeki HO-1 ekspresyonunu ortalamalarının gruplara göre dağılımı.	23
Şekil 4.10.	Beklin-1 immunohistokimyasal boyama. Karın ön duvarı endometriozisi grubunda (a ve b) glandüler ve stromal hücrelerde Beklin-1 1 sitoplazmik ve nükleer ekspresyonu yoğun olarak görünmekte.	26
Şekil 4.11.	Hem oksijenaz -1 (HO-1) immunohistokimyasal boyama.	27

ÖZET

KARIN ÖN DUVARI ENDOMETRİOZİSİNDE HEM OKSİJENAZ-1 (HO-1) VE BEKLİN-1 EKSPRESYONUNUN ARAŞTIRILMASI

Karın ön duvarı endometriozisinde Beklin-1 ve Hem oksijenaz -1 ekspresyonunun araştırılması, hastalara ait klinik, demografik, biyokimyasal parametreler ve inflamasyon parametrelerinin araştırılması amaçlandı.

Bu tez çalışması 27.09.2023- 10.12.2023 tarihleri arasında İstanbul Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmamıza 12 karın ön duvarı endometriozisi nedeniyle opere olan ve 12 endometriozis olmayan hasta dahil edildi. Hastaların demografik verileri, preoperatif alınan kan örneklerinde biyokimyasal ve inflamatuvar parametreler karşılaştırıldı. Hastalardan alınan doku örnekleri histolojik ve immunohistokimyasal boyama ile değerlendirildi.

Tez çalışmamızda karın ön duvarı endometriozisi grubuna ait 12 olgu ve kontrol grubuna ait 12 olgu dahil edildi. Kontrol grubunun yaş ortalaması 37.33 ± 5.23 ve BKİ ortalaması 26.60 ± 4.25 olup; karın ön duvarı endometriozisi olan hastalarının yaş ortalaması 33.50 ± 6.19 ($p= 0,078$) ve BKİ ortalaması 26.51 ± 4.87 'dir ($p= 0,887$). Kontrol grubunun gebelik sayısı ortalaması ve standart sapması $3,75 \pm 2,14$, doğum sayısı ortalaması ve standart sapması $3,00 \pm 1,35$ ve sezaryen sayısı ortalaması ve standart sapması $0,75 \pm 1,14$ olup, karın ön duvarı endometriozisinde gebelik sayısı ortalaması ve standart sapması $1,75 \pm 0,62$ ($p= 0,001$), doğum sayısı ortalaması ve standart sapması $1,50 \pm 0,67$ ($p= 0,002$) ve sezaryen sayısı ortalaması ve standart sapması $1,33 \pm 0,65$ 'tir ($p= 0,048$). Gruplar arasında biyokimyasal ve inflamasyon parametreleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Yapılan tanısal yöntem olguların %75'i için US, %16,7'si için MRI ve %8,3'ü için US ve MRI'dır. Operasyon sırasında endometriotik kistin %75'inin yerleşimi rektus kası üzerinde saptanmıştır. Tüm karın ön duvarı endometriozisi olan olgularda 1 adet endometriotik kist saptanmıştır. Beklin-1 ekspresyonunun endometriyal glanduler ($p=0,013$) ve stromal hücrelerde ($p<0,001$) IRS ortalamalarının gruplara göre anlamlı olarak

farklılaştığı bulundu. Buna göre Beklin-1 ekspresyonu IRS ortalamasının kontrol ötopik endometriuma göre karın ön duvar endometrioması endometriyal glanduler ve stromal hücrelerinde istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulundu. HO-1 ekspresyonu kontrol ötopik endometrium ve karın ön duvar endometrioması stromal hücrelerinde karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Kontrol grubunda, HO-I protein ekspresyonu ile CEA arasında orta düzeyde pozitif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r_s=0,623$, $p<0,05$). Karın ön duvarı endometriozi grubunda Beklin-1 endometriyal stromal hücrelerdeki ekspresyonu ile yaş arasında yüksek düzeyde pozitif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r_s=0,753$, $p<0,01$). HO-I ekspresyonu ile non-siklik ağrı VAS skoru ($r_s=0,612$, $p<0,05$) ve CEA ($r_s=0,635$, $p<0,05$) arasında orta düzeyde pozitif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Bu bulgular, karın ön duvarı endometriozisinin pelvik endometriozisten farklı bir patogeneze sahip olabileceğini ve bu farkın ileride tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi açısından önemli olabileceğini göstermektedir. Karın ön duvarı endometriozisinin patogenezi ve bu alanda otofaji ile ilişkili yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Endometriozis, Otofaji, Beklin-1, Hem oksijenaz-1, Karın Ön Duvar Endometriozis

ABSTRACT

INVESTIGATION OF HEME OXYGENASE-1 (HO-1) AND BECLIN-1 EXPRESSION IN ABDOMINAL WALL ENDOMETRIOSIS

The aim of the study was to investigate the expression of Beclin-1 and Heme Oxygenase-1 in abdominal wall endometriosis and explore the clinical, demographic, biochemical parameters, and inflammatory markers in patients.

This study was conducted between September 27, 2023, and December 10, 2023, in the Department of Obstetrics and Gynecology at Istanbul Goztepe Prof. Dr. Suleyman Yalcin City Hospital. The study included 12 patients who underwent surgery for abdominal wall endometriosis and 12 patients without endometriosis as the control group. The demographic data of the patients, as well as biochemical and inflammatory parameters from preoperative blood samples, were compared. Tissue samples obtained from the patients were evaluated through histological and immunohistochemical staining.

In our thesis study, 12 cases with abdominal wall endometriosis and 12 control cases were included. The mean age of the control group was 37.33 ± 5.23 and the mean BMI was 26.60 ± 4.25 , while the mean age of the patients with abdominal wall endometriosis was 33.50 ± 6.19 ($p=0.078$) and the mean BMI was 26.51 ± 4.87 ($p=0.887$). The mean number of pregnancies in the control group was 3.75 ± 2.14 , the mean number of deliveries was 3.00 ± 1.35 , and the mean number of cesarean sections was 0.75 ± 1.14 , while the mean number of pregnancies in abdominal wall endometriosis was 1.75 ± 0.62 ($p=0.001$), the mean number of deliveries was 1.50 ± 0.67 ($p=0.002$), and the mean number of cesarean sections was 1.33 ± 0.65 ($p=0.048$). There was no statistically significant difference in biochemical and inflammatory parameters between the groups ($p>0.05$). The diagnostic methods used were ultrasound (75% of cases), MRI (16.7% of cases), and both ultrasound and MRI (8.3% of cases). During surgery, 75% of the endometriotic cysts were located on the rectus muscle. One endometriotic cyst was detected in all cases of abdominal wall endometriosis. Significant differences were found in the IRS averages of Beclin-1 expression in endometrial

glandular cells ($p=0.013$) and stromal cells ($p<0.001$) between the groups. Accordingly, the IRS average of Beclin-1 expression was found to be significantly higher in abdominal wall endometriomas than in control ectopic endometrium in both glandular and stromal cells. There was no statistically significant difference in HO-1 expression between control ectopic endometrium and abdominal wall endometriomas in stromal cells. In the control group, there was a moderate positive correlation between HO-1 protein expression and CEA ($rS=0.623$, $p<0.05$). In the abdominal wall endometriosis group, there was a high positive correlation between Beclin-1 expression in endometrial stromal cells and age ($rS=0.753$, $p<0.01$). There was a moderate positive correlation between HO-1 expression and non-cyclic pain VAS score ($rS=0.612$, $p<0.05$) and CEA ($rS=0.635$, $p<0.05$).

These findings indicate that abdominal wall endometriosis may have a different pathogenesis from pelvic endometriosis and emphasize the importance of this difference in developing future treatment approaches. More research is needed to better understand the pathogenesis of abdominal wall endometriosis and develop new treatment options involving autophagy in this area.

Keywords: Endometriosis, Autophagy, Beclin-1, Heme Oxygenase-1, Abdominal Wall Endometriosis

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Endometriozis, fonksiyonel endometrial gland ve epitelinin uterus dışında yerleşmesi ile oluşan kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1). Endometriozis genellikle pelvik kavite içerisinde görülmekte olup, ekstrapelvik yerleşimi de görülebilir. En yaygın ekstra pelvik yerleşimi karın ön duvarıdır. Karın ön duvarı endometriozisi, endometrial dokunun abdominal peritonun üstünde olmasıdır; %0,04 ile %5 sıklığında görülür. Cerrahi operasyon öyküsü olan hastalarda skar hattında görülebildiği gibi cerrahi geçirmeyen hastalarda da karın ön duvarı endometriozisi bildirilmiştir (2). Hastalar, ele gelen kitle, siklik ağrı semptomları ile başvurabildikleri gibi, dispareni, diskezi, kronik pelvik ağrı gibi endometriozis semptomları ile de başvurabilirler. Karın ön duvarı endometriozisine sebep olabilecek risk faktörleri biliniyor olsa da hastalığın patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır ve etkili bir medikal tedavi yöntemi bulunmamaktadır.

Endometriozis patofizyoloji üzerine yapılan son çalışmalar, otofaji mekanizmasının endometriozis patogenezinde önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Otofaji, hasarlı hücrelerin apoptozisi ve yeniden yapılanmasına yardımcı olarak hücrel homeostazisi sürdürmek için düzenleyici rol alır. Beklin-1, otofaji ile ilgili tanımlanmış 32 Atg genden biridir ve otofaji sürecinde kritik bir rol oynar. Endometriozis patogenezinin hasarlı hücrelerin otofaji yoluyla yok edilememesi ile ilişkili olduğu düşünülebilir. Ayrıca, çalışmalar, endometriozisli hastalarda düşük otofaji seviyelerinin inflamasyonun aktivasyonuna yol açtığını ve bunun da endometriozis gelişimine katkıda bulunduğunu ortaya koymuştur (3). Bu nedenle, Beklin-1 ekspresyonunda değişikliklerin endometriozis gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (4).

Hem oksijenaz-1 (HO-1) stres duyarlı bir enzimdir. HO-1 ekspresyonunun dokuda anti-inflamatuvar ve antioksidan etkileri, endometriozis sürecinde önemli bir rol oynayabilir. HO-1'in yüksek düzeyde ifade edildiği hormonal tedaviye dirençli endometriozis olgularında, inflamasyonu azaltıcı etkisiyle önemli bir etkiye sahip olabileceği düşünülmektedir (4). Yapılan çalışmalar sağlıklı endometrium ile karşılaştırıldığında Beklin-1 ve Hem Oksijenaz-1'in endometriozis dokusunda değişken ekspresyonlarını göstermektedir (5). Ancak literatür tarandığında karın ön duvarı endometriozisinde Beklin-1 ve Hem Oksijenaz-1'in araştırıldığı yeterli çalışma bulunmamaktadır. Karın ön duvarı

endometriozisinde halen mevcut medikal tedaviye kıyasla cerrahi tedavi seçeneğinin ön planda olduğu bilinir (6). Bundan hareketle bu tez çalışmasında karın ön duvarı endometriozisi doku ile normal ötopik endometrium dokusunda Beklin-1 ve Hem Oksijenaz-1'in ekspresyonunun araştırılması planlandı. Tezden elde edilecek verilerin ileride karın ön duvarı endometriozisinde patogenezi aydınlatmaya ve karın ön duvarı endometriozisinin medikal tedavisine yardımcı olabileceği düşünülmektedir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. ENDOMETRİOZİS TANIMI VE PREVELANSI

Endometriozis, endometrial bezler ve stromanın uterus dışındaki anatomik bölgelerde ve organlarda varlığı ve gelişimi ile karakterize kronik, sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Üreme çağındaki kadınların % 5-10 unda görülmektedir (7). Endometriozisin altın standart kesin tanısı operasyon sırasında alınan biyopsinin patolojik doğrulanması ile konulmakta olup bu da tanıyı geciktirmektedir. Semptomların ortaya çıkması ile tanı arasında yaklaşık 7 yıl olduğu görülmüştür (8). Endometriozis lezyonlarının lokalizasyonu değişebilir. En yaygın etkilenen alanlar overler olup bunu posterior broad ligament, anterior “cul de sac”, posterior “cul de sac” ve uterosakral ligament takip eder (9). Endometriyotik nodüller sindirim sistemi, üriner sistem, bağırsak, üreter, mesane ve üretra üzerinde de yerleşim gösterebilir.

Bununla birlikte, endometriozis pelvisle sınırlı olmayıp ekstrapelvik yerleşip skar yerini, plevrayı, perikardı veya merkezi sinir sistemini de içeren yapıları etkileyebilir (10). Hastalığın en başta gelen belirtileri kronik pelvik ağrı ve infertilite olmakla birlikte lezyonların yerleşim yerine göre farklı semptomlar görülebilmektedir. Dismenore gibi siklik ağrı semptomlarının yanı sıra dispareni ve kronik pelvik ağrı gibi nosiseptif ağrı semptomları da görülebilir (11). Endometriozis tanısı alan kadınların %60’ı kronik pelvik ağrı şikayeti ile başvurmaktadır (12). Kronik pelvik ağrının arkasındaki mekanizma tamamen açıklanamamakla birlikte, lezyonların büyüklüğü ile ağrının doğrudan ilişkili olmadığı bilinmektedir (13). Bununla birlikte, endometriozisli hastalarda irritabl barsak sendromu, ağrılı mesane sendromu, vulvar vestibulodini ve abdominopelvik miyalji gibi birçok komorbid kronik ağrı sendromu görülebilir (14). Bu semptomlar hastaların psikososyal, seksüel ve profesyonel yaşamını olumsuz yönde etkilemekte, yaşam kalitesini ve günlük aktivitelerini ciddi şekilde bozmaktadır (1).

2.2. ENDOMETRİOZİS ETİYOPATOGENEZİ

Endometriozisin etiyolojisi hakkında, hastalığın evresi ile semptomların şiddeti arasındaki mantıksal bir ilişkiye dayanan geliştirilmiş teoriler bulunmaktadır; ancak bu teoriler hastalığın klinik belirtilerinin tam olarak açıklanmasına yetmemektedir. En yaygın

kabul gören teori, Sampson'un teorisi olarak da bilinen, retrograd menstruasyonla periton sıvısına geçen canlı hücrelerin peritoneal boşluğa yerleşebileceğini, büyüyebileceğini ve infiltre olabileceğini öngören retrograd menstrüasyon teorisidir. Retrograd menstruasyon, menstruasyon döneminde Fallop tüplerinden peritona doğru kanın geri akışını tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Üreme çağındaki kadınların büyük bir kısmında oldukça yaygın bir olgudur (15).

Sampson'un teorisine alternatif olarak, Mayer tarafından önerilen çöломik metaplazi teorisi vardır. Bu teori, pariyetal peritonun, muhtemelen endometrial stromanın sitokinler ve büyüme faktörlerinin etkisiyle, endometrial doku olarak farklılaşma yeteneğine dayanır (16). Metaplazi hipotezi, Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser sendromu gibi uterusu veya endometrium dokusu olmayan hastalarda endometriozis görülmesini açıklamak için kullanılabilir (17) (18). “Cul-du-sac ve uterosakral ligamanlarda endometriozis görülmesini açıklamak için ortaya atılan teori, ‘Müllerian Remnant’ teorisidir. Bu teori, kalan Müllerian dokunun atipik migrasyonu veya farklılaşması ile endometriyotik dokuyu taklit edebileceğine yönelik geliştirilmiştir (19).

Endometriozisin patogenezi açıklamak üzere geliştirilen başka bir teori, lenfatik ve vasküler metastaz teorisidir. Bu teori, endometrial dokunun lenfatik ve vasküler yapılara infiltrasyon yapabileceğini ve bunlar aracılığıyla beyin, merkezi sinir sistemi veya plevra gibi uzak lokalizasyonlara yerleşebilmesini açıklar (20). Kök hücre teorisi ise endometriozisin patogenezi ve oluşumu konusunda kısmen açıklama yapabilir. Endometrial kök hücrelerin endometriozisin gelişimi ve ilerlemesinden sorumlu olabileceğini destekleyen giderek artan kanıtlar bulunmaktadır. Endometrial progenitör hücreler sadece menstrüel kanamada tanınmakla kalmayıp, aynı zamanda endometrial lezyonlarda klonojenik hücreler olarak tanımlanmıştır. Endometriozisin gelişim mekanizması, neonatal uterus kanaması veya menarştan itibaren endometrial kök hücrelerin pelvik boşluğa retrograde akımıyla olabilir (21).

Bunun yanı sıra, endometriozisin belirsiz patogenezi, oksidatif stresin, inflamatuvar elementlerin, reaktif oksijen türlerinin (ROS) yanı sıra genetik ve epigenetik faktörlerin rolünün daha fazla araştırılmasına yol açmıştır. Oksidatif stres, ROS ile vücudun antioksidan yeteneği arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. ROS, nükleik asitler ve proteinler gibi hücrenin bileşenlerine zarar verebilecek potansiyele sahiptir. Hücresel antioksidan kapasitesinin azalması durumunda, ROS hücrelerden uzaklaştırılmaz ve endometriozisin başlıca nedeni olabilir (22). Ayrıca, endometriozisin patogenezi açıklamak için tek bir teorinin yetersizliği, endometriozis ile ilişkili genlerin ifadesi, inflamatuvar reaksiyonlar ve

bu uyarılara hormon yanıtının bozulmuş etkileşimi arasındaki karmaşık etkileşime bağlanabilir.

Endometriyotik lezyonlar, kronik bir lokal inflamatuvar hastalık olarak ortaya çıkar ve hücrel bağışıklıkta ve inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunda değişikliklere neden olur. Yapılan araştırmalara göre, endometriozisli hastalarda interlökin (IL)-1, IL-6 ve IL-8 gibi birçok pro-inflamatuvar sitokin serum düzeyleri yükselmiştir; bu da makrofajların aktivasyonu ve monositlerin proliferasyonu ile sonuçlanır. Endometriyotik lezyonların cerrahi olarak çıkarılması, interlökinlerin serum düzeylerinde azalmaya yol açar. Periton sıvısında peritoneal makrofajlar tarafından üretilen tümör nekroz faktörü alfa (TNF-a), inflamatuvar tepkiyi artırır (23).

Hormonlarının endometriozisin patogenezi üzerindeki rolü tartışılmazdır. Östrojen, endometriyumdaki büyüme ve yayılmanın başlıca sorumlusu olan ana hormondur. Özellikle derin infiltratif endometrioziste (DİE) artmış aromataz aktivitesi, lokal olarak artmış östrojen etkisine neden olur (22). Diğer yandan, progesteronun endometrial dokuda östrojenle antagonistik bir etkisi olamaması, endometriozisin oluşumu için belirleyici bir faktördür (24).

Epigenetik değişiklikler, endometriozisin patogenezinde önemli bir faktördür ve bu, sadece üreme çağındaki kadınların değil, aynı zamanda aile öyküsü olan adolesanların da etkilendiğini gösteren bir gerçeği göstermektedir. Bazı kadınların diğerlerine göre hastalığa daha yatkın olmasına yol açan belirli genetik lokuslar tanımlanmıştır. Ancak, endometriozise yol açan genetik profil henüz tam olarak anlaşılamamıştır (22).

Son zamanlarda birçok çalışma, otofajinin endometriozisin oluşumunda ve gelişiminde önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur. Otofaji, hücrelerin çeşitli metabolik baskılarda hayatta kalabilmeleri için gerekli besin ve enerjiyi elde edebilmelerini sağlayan oldukça koruyucu bir biyolojik süreçtir (25). Otofaji süreci, LC3II ve p62 gibi bir dizi otofajik faktör tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir (26). Yapılan çalışmalarda endometriozisli hastaların ektopik endometriumunda otofaji ile ilgili belirteçler olan LC3II ve Beklin-1'in ekspresyon düzeylerinin normal kadınlardan önemli ölçüde daha yüksek olduğu bulunmuştur.(27) Otofajinin indüksiyonunun ektopik endometrial hücrelerin migrasyonunu ve invazyonunu teşvik edebileceğini, otofajinin inhibisyonunun ise ektopik endometrial hücrelerin migrasyon ve invazyon yeteneğini etkili bir şekilde azaltabileceğini kanıtlamışlardır.(28) Bu sonuçlar, otofajinin ektopik endometrial hücrelerin hayatta kalma ve invazyon mekanizması olabileceğini düşündürmektedir.

2.3. EKSTRAGENİTAL ENDOMETRİOZİS

Endometriozis, fonksiyonel endometrial glandular epitel ve stromasının uterus dışında yerleşmesidir. Çoğunlukla pelvik kavite içerisinde yerleşir, nadiren de olsa pelvik kavite dışında yerleşebilir. Düzenli menstruasyon gören kadınların %15'inde endometriozis görülmekte ve bu çoğunlukla pelvik bölgede izlenmektedir (29). Ekstrapelvik endometriozis fonksiyonel endometrial dokunun pelvik kavite dışına yerleşmesidir. Ekstrapelvik endometriozis, tüm vücut boşluklarında ve organlarında tanımlanmıştır; merkezi sinir sistemi, akciğer, ince ve kalın bağırsak, safra kesesi, böbrek, ekstremiteler, perine ve karın ön duvarında görülebilir (30). En sık pelvik kavitede, ekstra pelvik alanlarda ise en sık karın ön duvarında izlendiği görülmüştür (31).

Karın ön duvarı endometriozisi, endometrial dokunun peritonun üzerinde bulunması olarak tanımlanır ve sıklığı %0,04 ile %5,5'tir. Primer ve sekonder (geçirilmiş batin cerrahi skar hattında) olarak ikiye ayrılır. Karın ön duvarı endometriozisi belirtileri arasında ele gelen kitle, karakteristik siklik ağrı, yüzeysel lezyondan kanama ve genel endometriozis semptomlarından dismenore, diskezi, dispareni bulunabilir (32). Karın ön duvarı patogenezinde önemli üç teori öne sürülmektedir. Bunlardan ilki Sampson teorisidir. Retrograde menstruasyon ile endometrial dokuların uterus dışına yerleştiği düşünülmektedir. Bu teori, endometriozis tanımlı kadınlarda yüksek retrograde menstrual kanama ve çıkış obstrüksiyonu olan kadınlarda daha yüksek oranda endometriozis görülmesi ile desteklenmiştir. Fakat bu teori ile ekstrapelvik endometriozisin açıklanamaması ve endometriozis tanısı alan ve endometriozis olmayan hastalarda aynı oranda retrograde menstruasyon izlenmesi, endometriozisin multi-faktöryal bir mekanizması olduğu sonucuna yönlendirmiştir. İkinci teori Halban tarafından tanımlanan vasküler diseminasyon teorisidir. Endometrial dokuların lenfovasküler kanallar aracılığı ile periferik sirkülasyona girdiği ve çeşitli dokulara yerleştiği düşünülmektedir. Üçüncü teori ise karın ön duvarındaki farklılaşmamış hücrelerin hormonal manipülasyon ile metaplasizidir (10, 33). Bu üç ana teorinin dışında uterus dışına yerleşen endometrial hücrelerin yok edilme yeteneğinde yetersizlik ile sonuçlanan bağışıklık sistemindeki hasarın endometriozis patogenezinde büyük rolü olduğu düşünülmektedir. Yetersiz ya da etkisiz bağışıklık sisteminin, büyük ölçüde doğal öldürücü hücre yeteneğinin azalması ile, endometriozis gelişimine neden olduğu düşünülmektedir.

Endometriozis kronik inflamatuvar bir süreç ile birliktedir ve endometrioziste lökosit ve makrofaj sayısı belirgin şekilde artmıştır. Bu hücreler, neo-anjiyogenezi artırmak için IL-6, TNF-a, IL-1 ve IL-8 ile birlikte vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi pro-

inflamatuvar sitokinleri salgırlar ve bu da neo-anjiyogenezi artırarak endometriozezin ilerlemesine katkıda bulunur (10,33).

2.4. SKAR ENDOMETRİOZİS TEDAVİSİ

Skar endometrozisinin kesin tedavisi cerrahi olmakla birlikte hastanın semptom ve şikayetine göre hormonal tedavi, GnRH analogları ve nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar kullanılabilir. Hormonal tedavi kombine oral kontraseptifler ve progestajenleri içerir. Östrojen-progesteron içeren kombine oral kontroseptiflerin siklik veya sürekli kullanımı mümkündür. Sürekli kullanımının daha etkili olduğu gösterilmiştir. Yalnızca progesteron içeren medikasyonlar, rahim içi araç veya cilt altı implantlar şeklinde de kullanılabilir. Benzer şekilde GnRH analoglarının sürekli kullanımı hipotalamus- hipofizer aksı baskılayarak hormonal supresyona neden olur (34).

Skar endometriozezi tedavisinde cerrahi yapılması tek kütatif tedavi yöntemidir. Endometriotik kistin çıkarılması aynı zamanda semptomların azalmasını da sağlar (35). Cerrahi istemeyen hastalarda hormonal tedavi, NSAİ ilaçların yanı sıra skleroterapi ve Yüksek Yoğunluklu Odaklanmış Ultrason Ablasyonu (HIFUA) son yıllarda tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Skar endometriozezi lezyonuna ultrason eşliğinde etanol enjeksiyonu ile yapılan skleroterapinin izole vakalarda geniş eksizyon sonrası karın duvarı defektlerini önlemede etkili olduğu rapor edilmiştir (36). HIFUA'nın skar endometriozezi tedavisinde nüks oranları %3,9 olarak bildirilmiş olup cerrahi tedaviye göre anestezi alınması, kan kaybı ve pariyetal defektler gibi yan etkilerini daha düşük olduğunu gösterilmiştir (37).

2.5. ENDOMETRİOZİS VE OTOFAJİ

Otofaji terimi yaklaşık 40 yıldan uzun süre önce Christian de Duve tarafından, büyük ölçüde mitokondri ve diğeri intrasitoplazmik materyallerin lizozomların içinde degrade olması gözlemlenerek ortaya konulmuştur. Otofaji, apoptozdan farklı olarak, özel morfolojik değişikliklere ve benzersiz bir düzenleyici yola sahip, programlanmış bir hücre ölümü biçimidir. Örneğin otofajik sistem, sistein-aspartik proteaza (kaspaz) bağımlı değildir. Otofaji, hücre büyümesi, farklılaşması, dokunun yeniden şekillenmesi, hücre bağıışıklığı, çevresel adaptasyon ve ölüm sürecinde çok önemli bir rol oynar. Otofajik programlanmış hücre ölümünün özellikleri arasında çift katmanlı otofagozom ve çok miktarda sitoplazmayı ve çok sayıda organeli kapsayan çok katmanlı, membrana bağılı yapılar bulunur. Plazmin sistemi sonunda bu bileşenleri ortadan kaldırır (38).

Otofajinin makro-otofaji, mikro-otofaji ve şaperon aracılı otofaji olarak üç türü olduğu izlenmiştir. Makro-otofajide sitoplazmik ürünler lizozoma çift membranlı veziküller ile iletilirken; mikro-otofajide sitoplazmik ürünler lizozomun invajinasyonu ile direk lizozomun içerisine alınır. Şaperon aracılı otofaji de ise şaperonlar ile birlikte lizozomal membrandan geçmektedir (38).

Endometrial lezyonların orijini, birçok hipotez olmasına rağmen, henüz belirsizdir. En çok kabul edilen teori retrograde menstruasyon ile endometrial dokunun uterus dışına yerleşmesidir. İlerlemesi ve genişlemesi için immun sistemden kaçınması ya da adapte olması gerekmektedir. Bu proseslerden biri ise otofajidir ve bu teori endometriosisde otofajinin mekanizmasının araştırılmasına sebep olmuştur (39).

Otofaji başladıktan sonra çift membranlı fagofor oluşur. Fagofor sitoplazmik materyali içine alarak kapanır ve otofagozomu oluşturur ve bu yapı lizozom ile birleşerek sitoplazmik materyalleri yıkar. Fagofor oluşumda kilit komponent Beklin-1 dir; otofajik proteinlerin preotofagozomal yapıya yönlenmesinde görevlidir. Beklin-1, şu ana kadar tanımlanmış 32 otofajiyle ilişkili genden (Atg) biridir. Beklin-1 fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K), Vps34 ile etkileşime girerek ve otofajik vezikül oluşumunda rol oynar. Beklin- 1 ekspresyonundaki ve/veya fonksiyonel aktivitedeki azalmaların, kanser, Alzheimer, Huntington ve desminle ilişkili kardiyomiyopati sıklığında artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir (40).

Endometriotik hücrelerde otofaji indüksiyonundan sorumlu iyi bir aday mekanizma oksidatif streştir. Endometriotik dokularda sıklık kanama nedeniyle hemolizden salınan hemoglobin yüksek düzeyde hem birikmesine neden olur. Hem oksijenaz, üç izoformda (HO-1, -2 ve -3) bulunan bir mikrozomal enzimdir; bunların arasında HO-1 (aynı zamanda 1 α şoku proteini 32 [HSP32] olarak da bilinir) çeşitli oksidan ve oksidan olmayan stres etkenleri tarafından indüklenebilir (41). Hem-oksijenaz 1, Hmox1 geni tarafından kodlanan stres duyarlı bir enzimdir. Hem oksijenaz-1 Hem'i parçalayarak karbonmonooksit, ferritin ve biliverdine dönüştürür. Bu üç son ürün kombinasyon halinde ya da tek başına anti-inflamatuvar ve anti-oksidan etkiler gösterebildiği gibi hücre proliferasyonu ve apoptozunda rol almaktadırlar (4). HO-1 aynı zamanda otofajiyi uyararak da böyle bir hücresel koruma sağlayabilir.

Literatür tarandığında karın ön duvarı endometriozisinde Beklin-1 ve Hem Oksijenaz-1'in araştırıldığı yeterli çalışma bulunmamaktadır. Karın ön duvarı endometriozisinde halen mevcut medikal tedaviye kıyasla cerrahi tedavi seçeneğinin ön planda olduğu bilinir (6). Bundan hareketle bu tez çalışmasında karın ön duvarı

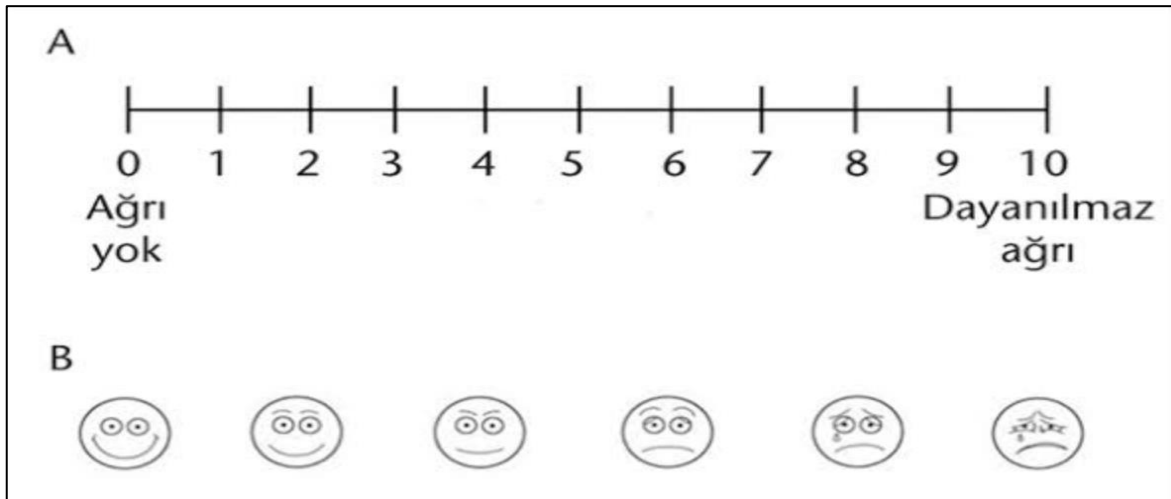
endometriozisi dokusu ile sağlıklı ötopik endometrium dokusunda Beklin-1 ve Hem Oksijenaz-1'ın ekspresyonunun araştırılması planlandı. Tezden elde edilecek verilerin ileride karın ön duvarı endometriozisinde patogenezi aydınlatmaya ve karın ön duvarı endometriozisinin medikal tedavisine yardımcı olabileceği düşünölmektedir.



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu tez çalışması 27.09.2023- 10.12.2023 tarihleri arasında İstanbul Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde gerçekleştirildi. 2023/0641 Karar Numarası ile İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Araştırmada yer alacak katılımcı sayısı hesaplanırken G*Power 3.1.9 programı kullanılmıştır. Hesaplama yapılırken testin türüne göre belirtilen parametreler için etki büyüklüğü Rubens Paula Jr ve ark. çalışması baz alınarak 1.61, hata payı 0.05 ve güç değeri 0.95 olarak alınmıştır (42). Hesaplama sonucunda minimal katılımcı sayısı 24 olarak bulunmuştur. Bu tez çalışmasına karın duvarı endometriozis tanısı ile opere edilen, 18-50 yaş arasında, reproduktif çağda, düzenli menstruasyonu olan hastalar dahil edildi. Hastalar iki gruba ayrıldı: Grup I: Karın ön duvarı endometriozisi olan ve cerrahi operasyon geçiren kadınlar. Grup II: Endometriozis olmayan kadınlar (kontrol grup). Grup I, karın ön duvarı endometriozisi tanısı ile cerrahi tedavi planlanan ve medikal tedavi almayan olgulardan oluştu. Kontrol grubunda yer alan kadınlar ise klinik ve cerrahi değerlendirme ile endometriozis saptanmayan, düzenli menstrasyonları olan, reproduktif çağda kontrasepsiyon istemi, uterin prolapsus gibi bening jinekolojik nedenler ile operasyon yapılacak olgulardan oluştu. Dahil edilme kriterleri içinde 18-50 yaş, reproduktif çağda olmak ve düzenli menstruasyon olması yer aldı. Dışlama kriterleri içinde ise gebelik, laktasyon, menopoz, anormal uterin kanama, son 3 aya kadar hormonal ilaç, immunoterapi, steroid kullanımı olması, malign hastalık varlığı, akut veya kronik enfeksiyöz ve/veya sistemik inflamatuvar hastalık varlığı, intrauterin araç kullanımı, pelvik inflamatuvar hastalık yer aldı. Grup I'de yer alan karın ön duvarı endometriozisli olguların klinik tanısında semptomları ve görüntüleme bulguları ile değerlendirme yapıldı. Olguların, semptom ve bulguları içinde karın ön duvarında lokalize edilen menstrasyonla olan ağrı, ele gelen ve karın ön duvarında yer alan kitle, kitlenin büyümesi, palpable kitle yer aldı. Operasyon öncesi olgulara Sonoscape US cihazının (S40, 2014) lineer probu ile karın duvarında yer alan ve olguların lokalize ettiği alanlar öncelikli olarak yüzeysel ultrason (USG) incelenmesi yapıldı. Yüzeysel USG, ile kistin yerleşimi boyutu ve karın ön duvarındaki yapılar ile ilişkisi kaydedildi. Ayrıca, ayırıcı tanıda yer alan diğer kitlelerin dışlanamadığı olgulara manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile radyolojik inceleme yapıldı.

Operasyon öncesi olguların demografik bulgularından yaş, boy, kilo, vücut kütle indeksi (VKİ), gravida, parite, önceki doğum yöntemi, daha önce geçirilen operasyonları ve insizyon şekilleri kaydedildi. Klinik bulgularından, primer ya da sekonder infertilite durumu, non siklik ağrı, diskezi, dismenore, disparoni semptomlarının varlığı ve semptomların şiddeti Visual Analog Skalaya göre (VAS) kaydedildi (Şekil 2.1). Biyopsi ile endometriozis tanısı, endometriozis için ilaç kullanımı varsa kullanılan medikasyonlar ve süresi, hastaların varsa son operasyondan ne kadar süre sonra semptomlarının başladığı sorgulandı. Tüm hastalardan operasyon öncesi alınan açlık periferik venöz kan örneklerinde biyokimyasal parametrelerden anti-Müllerian Hormon (AMH), kanser antijeni 125 (CA-125), kanser antijeni 19-9 (CA-19-9), karsinoembriyonik antijen (CEA), alfa fetoprotein (AFP), kanser antijeni 15-3 (CA15-3) ve hemogram örneklerinde inflamasyon belirteçlerinden beyaz kan hücreleri (WBC), platelet (PLT), nötrofil, lenfosit, monosit, eritrosit dağılım genişliği (RDW), ortalama platelet hacmi (MPV) ve koagülasyon parametrelerinden protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APT), uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) çalışıldı. Alınan sonuçlara göre nötrofil /lenfosit oranı, platelet/ lenfosit oranı, lenfosit / monosit oranı hesaplandı. Nötrofil /lenfosit oranı, nötrofil sayımı lenfosit sayımına bölünerek; platelet/ lenfosit oranı platelet sayımı lenfosit sayımına bölünerek, lenfosit/monosit oranı ise lenfosit sayımı monosit sayımına bölünerek hesaplandı.



Şekil 3.1. Visual analog skala (VAS).

Karın ön duvarı endometriozisi klinik tanısı konulan ve çalışmaya dahil edilen olgulara genel anestezi altında ameliyathane şartlarında, geniş lokal eksizyon ile endometriotik kist eksizyonu yapıldı. Ameliyathanede laringeal maske altındanda (LMA) batın ve perine bölgesi temizliğini ve steril örtünmeyi takiben intraoperatif USG yapılarak endometriotik kist lokalize edildi. Kistin olduğu alanın üzerine yapılan cilt insizyonunu

takiben cilt ve ciltaltı dokular geçildi. Kist saptandıktan sonra etrafından yapılan geniş lokal eksizyon ile kist ekstirpe edildi. Endometriotik kistin eksiyonu sonrası dokular bol miktarda serum fizyolojik ile yıkandı; aspire edildi. Kist harice alınarak ortadan ikiye kesildi ve endometriotik kist net olarak vizualize edilip doğrulandı. Batın duvarı fasya defekti oluşan olgularda primer fasya tamiri gerçekleştirildi. Hiçbir olguda meş kullanımı gerekmedi. Cilt altına minivak dren yerleştirildi. Batın katları anatomiye uygun olarak kapatılarak operasyon sonlandırıldı. Doku usulüne uygun parçalara ayrılarak bir kısmı tez çalışması için saklandı. Karın ön duvarı endometriotik kistin diğer parçaları patolojiye gönderildi. Postoperatif dönemde patoloji konfirmasyonu ile kistin endometriozis olarak raporlandığı olgular çalışmaya dahil edilirken endometriozis dışı raporlanan olgular çalışmadan dışlandı. Operasyonlar hastaların menstrüel siklusunun foliküler fazında gerçekleştirildi. Kontrol grubu olguları, benign jinekolojik nedenler ile laparotomi veya laparaskopi yapılan, cerrahi gözlemde ve operasyon sonrası patolojik incelemede endometriozis saptanmayan olgulardan oluştu. Ayrıca, kontrol grubu olguların öyküsünde endometriozis ile ilişkili semptom veya bulgular veya cerrahi ve patoloji öyküsü bulunmamaktaydı. Kontrol grubu olgularından endometrial örnekleme yapıldı. Genel anestezi altında, planlanan benign jinekolojik operasyon öncesi, litotomi pozisyonunda, batın ve perine bölgesi temizliğini ve steril örtünmeyi takiben steril spekulum yerleştirilerek kollum tenekulum ile tutuldu. Ardından Pipelle kullanılarak endometriyal örnekleme prosedürü gerçekleştirildi. Endometriyal örnekleme hastaların menstrüel siklusunun foliküler fazında gerçekleştirildi. Alınan endometriyal doku örnekleri tez çalışmasında kullanılmak üzere saklandı. Materyalin bir bölümü patolojiye gönderildi. Postoperatif patolojik inceleme sonrası endometrial polip, endometriyal hiperplazi gibi endometriyal patoloji saptanan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan operasyon sırasında alınan endometrium materyalleri histolojik olarak değerlendirildi. Elde edilen dokular %10'luk nötral tamponlu formalin solüsyonu ile tespitinin ardından manuel rutin doku takibine alındı. Dokular takip aşamasında artan alkol serilerinden (%70, %80, %90, %96, %100) geçirilerek dehidrate edildi. Ksilen ile şeffaflaştırılan dokulara sıvı parafin infiltrasyonunun ardından Leica EG1150 Modüler Doku Gömme İstasyonunda (Leica Microsystems, Germany) parafine gömüldü. Parafin blokların Leica RM2245 rotary mikrotom (Leica Microsystems, Germany) ile 5 mikrometre kalındığında kesitleri lamlara alındı. Histolojik boyama için lama alınan örnekler bir gece 60 °C etüvde bekletildikten sonra ksilen ile deparafinize edildi. Daha sonra azalan alkol serilerinden (%100, %96, %90, %80, %70) geçirilerek rehidrate edildi. Distile suda bekletilen preparatlar histomorfolojik inceleme için Hematoksilen (Bio-optica, katalog no: 05-06004) ve Eozin (Bio-optica, katalog no: 05-10003) ile boyandı. Histolojik

incelemede alınan örneklerde endometriuma ait bez ve stroma yapıları spesifik morfolojik sınıflamaya göre değerlendirildi (Abrao vd., 2003). Değerlendirmeler, ışık mikroskopunda (Olympus BX53) gerçekleştirildi.

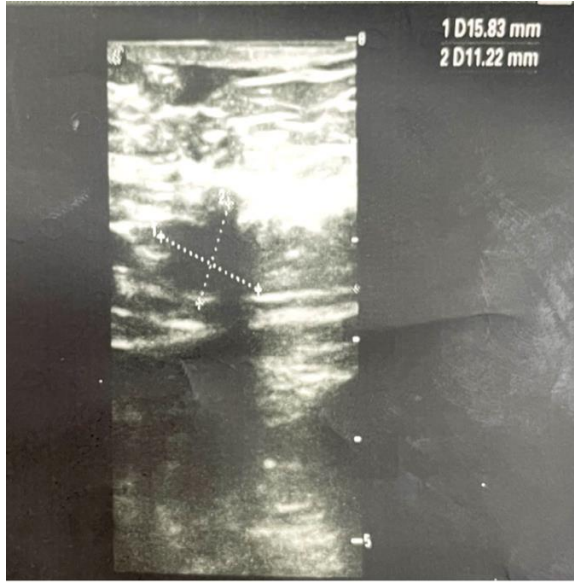
İmmunohistokimyasal inceleme amacıyla 5 mikrometre kalınlığında, pozitif şarjlı lama alınan tüm kesitler, 1 gece 60 °C etüvde bekletildikten sonra ksilen ve azalan alkol serilerinden (%100, %96, %90, %70) geçirilerek deparafinize ve rehidrate edildi. Distile suda bekletildi. Tris Buffer Salin + Tween 20, pH: 7,6 (EPIPLAST, katalog no: IHC-TBST10-1L) ile yıkanıp, Tris-Edta buffer (EPIPLAST, katalog no: IHC-TEB10-1L) solüsyonunda mikrodalga ile antijen geri kazanımı uygulandı. TBS-T ile tekrar yıkandıktan sonra hidrofobik kalem ile dokuların etrafı çizildi. UltraVision Hydrogen Peroxide Block (Thermo Fisher, katalog no: TA-125-H2O2Q) ile endojen peroksidaz aktivitesi baskılandı. TBS-T ile yıkandıktan sonra nonspesifik zemin boyanmasını önlemek için Ultra V Block (Thermo Fisher, UltraVision Polyvalent HRP Kit, katalog no: TP-125-HL) solüsyonu ile inkübe edildi. Ardından primer antikorlar (Beclin-1 [EP304], Epitomics, katalog no: AC-0276RUO ve HO-1 [E8B7A], CellSignaling, katalog no: CST 26416S) sırasıyla 1/200 ve 1/400 oranında dilüe edilerek 1 gece +4°C'de inkübe edildi. Preparatlar ertesi gün oda sıcaklığına alınıp TBS-T ile yıkandı. Preparatlara Sekonder antikor (Biotinylated Goat Anti-Polyvalent, UltraVision Polyvalent HRP Kit katalog no: TP-125-HL) uygulandı, 10 dk bekletildi, TBS-T ile yıkandı. Streptavidin Peroxidase (Thermo Fisher UltraVision Polyvalent HRP Kit katalog no: TP-125-HL) damlatıp 10 dk bekletildi. TBS-T ile yıkandı ve AEC Chromogen Kit (Thermo Fisher, katalog no: TA-125-HA) ile renk oluşumu sağlandı. Distile suda yıkandı. Karşıt boyama için doku üzerine hematoksilen damlatıldı, 3 dk bekletildi ve akar suda yıkandı. Ardından su bazlı kapatma medyumunu kullanılarak lamelle kapatıldı. Beclin-1 immuhohistokimyasal çalışmada semi kantitatif değerlendirme için preparatlar ışık mikroskobu (Olympus BX53) ile incelendi. Remmele ve Stegner semi kantitatif skora sistemi (immünreaktivite (IR) skoru) kullanılarak hücrelerin boyanma oranı ve yoğunluğu hesaplandı. Her preparatta 40 x büyütmede 4 alan incelenip her alanda yaklaşık 100 endometrial gland ve 100 stromal hücre sayıldı. Her alanda sayılan toplam 200 hücrenin boyanma yüzdesi ayrı ayrı hesaplandı. Boyanma yüzdesi 0 (<10% pozitif hücre), 1 (10–25% pozitif hücre), 2 (26–50% pozitif hücre), 3 (50–75% pozitif hücre), or 4 (76 – 100% pozitif hücre) olarak sınıflandırıldı. Boyanma yüzdesi hesaplanan hücreler boyanma yoğunluğuna göre; boyanma yok (-), zayıf boyanma (+), orta boyanma (++) ve güçlü boyanma (+++) olarak sınıflandırılıp toplam immunohistokimya boyanma skoru vermek üzere boyanma yoğunluğu ve yüzdesi sınıflandırmaları çarpımı kullanıldı (43). Dört alan için belirlenen IR skoru ortalaması alındı ve preparatın IR skoru olarak belirlendi. HO-1

immunohistokimyasal değerlendirmede her preparattan 40 x büyütmede 4 alan fotoğraflanıp, görüntüler İmage J yazılımı ile değerlendirildi. Her alanda pozitif boyanan hücreler sayılıp ortalaması alındı. İncelenen preparatlar Olympus DP21 Dijital Mikroskop Kamerası ile fotoğraflandı.

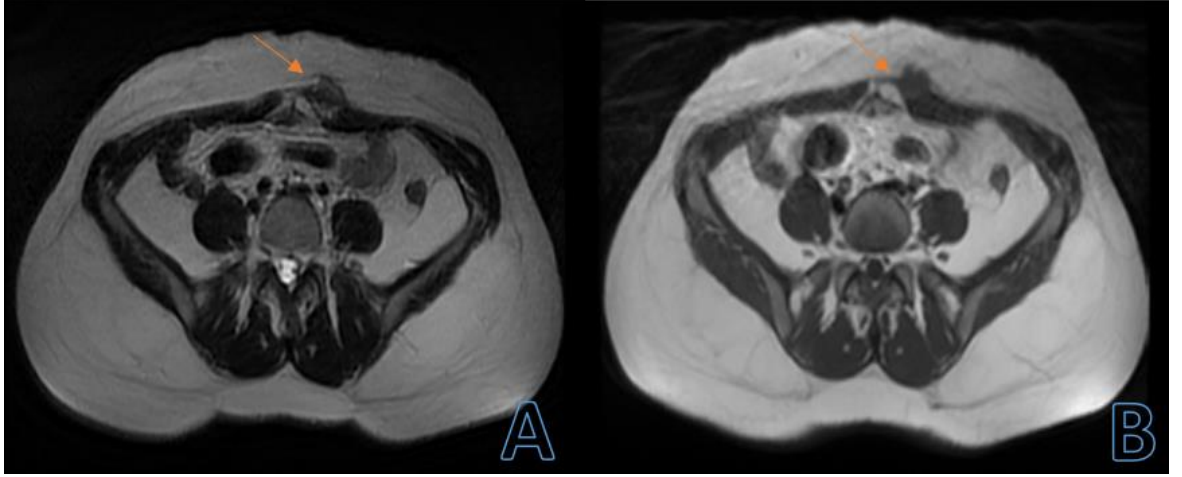
Araştırmada verilerin analiz edilmesi için IBM SPSS 27 paket programı kullanılmıştır. Sürekli veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak, kategorik veriler ise frekans ve yüzde olarak gösterilmiştir. Gruplara göre kategorik değişkenler arasındaki farklılık karşılaştırmalarında beklenen değer sayısı 5 ve üzerinde olan ya da beklenen değer sayısı 5'in altında olan hücrelerin oranı %20'yi geçmeyen 2x2 ve RxC tablolarda Pearson ki-kare, beklenen değer sayısı 5'in altında olan hücrelerin oranı %20'yi geçen 2x2 tablolarda Fisher exact test ve RxC tablolarda ise Fisher Freeman Halton testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler normal dağılım göstermediğinden dolayı gruplara göre karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkide Spearman'ın sıralama korelasyon testi kullanılmıştır. Tüm analizler için istatiksel anlamlılık $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

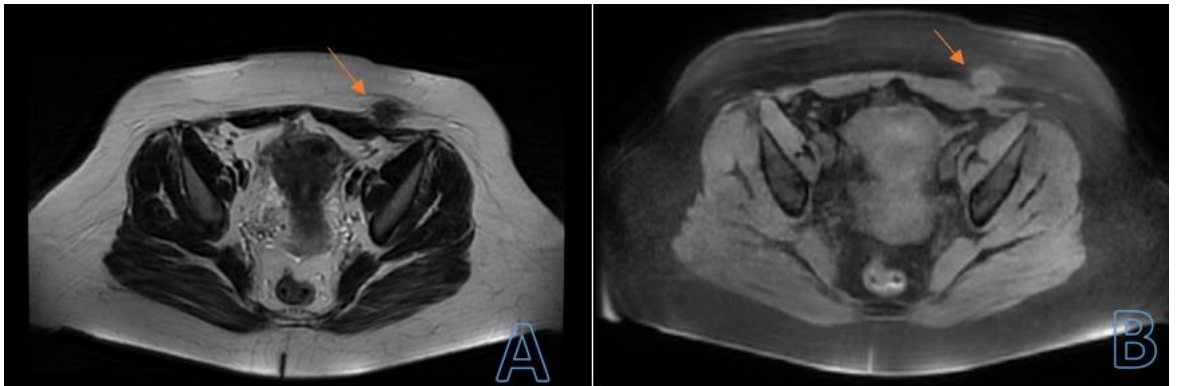
Bu tez çalışmasına karın ön duvarı endometriozisi grubuna ait 12 olgu ve kontrol grubuna ait 12 olgu dahil edildi. Karın ön duvarı endometriozisli olguda ait preoperatif endometriotik kistin ultrasonografik görüntüsü Şekil 4.1’de verildi. Ayrıca karın ön duvarı endometriozisli olguda pelvis MRG görüntüsü Şekil 4.2 ve 4.3’ de verildi. Kontrol grubunun yaş ortalaması 37.33 ± 5.23 , boy ortalaması 163.67 ± 5.88 , kilo ortalaması 71.25 ± 11.98 ve BKİ ortalaması 26.60 ± 4.25 olup; karın ön duvarı endometriozisi olan hastalarının yaş ortalaması 33.50 ± 6.19 ($p=0,078$), boy ortalaması 162.67 ± 6.10 ($p=0,630$), kilo ortalaması 70.50 ± 15.23 ($p=0,977$) ve BKİ ortalaması 26.51 ± 4.87 ’dir ($p=0,887$). Kontrol grubunun %50’sinin doğum sayısı 3 olup karın ön duvarı endometriozisi olan hastaların %58,3’ünün doğum sayısı 1’dir. Kontrol grubunun %58,3’ünün öyküsünde sezaryen doğum görülmezken karın ön duvarı endometriozisi olan hastaların %50’sinin öyküsünde 1 ve %41,7’sinde 2 kez sezaryen ile doğum görülmüştür. Kontrol grubunun gebelik sayısı ortalaması ve standart sapması $3,75 \pm 2,14$, doğum sayısı ortalaması ve standart sapması $3,00 \pm 1,35$ ve sezaryen sayısı ortalaması ve standart sapması $0,75 \pm 1,14$ olup, karın ön duvarı endometriozisinde gebelik sayısı ortalaması ve standart sapması $1,75 \pm 0,62$ ($p=0,001$), doğum sayısı ortalaması ve standart sapması $1,50 \pm 0,67$ ($p=0,002$) ve sezaryen sayısı ortalaması ve standart sapması $1,33 \pm 0,65$ ’tir ($p=0,048$). Karın ön duvarı endometriozisi olan hastaların %41,7’sinde siklik ağrı, %25’inde ağrılı kitle, %16,7’sinde palpable kitle ve %16,7’sinde non-siklik ağrı görülmektedir. Kontrol grubunun %75’inin non-siklik ağrı VAS skoru 0 olup karın ön duvarı endometriozisi olan hastalarda bu oran %41,7’dir. Kontrol grubunun %83,3’ünün disparoni VAS skoru 0 olup karın ön duvarı endometriozisi olan hastalarda bu oran %50’dir. Kontrol grubu ve karın ön duvarı endometriozisi olan hastalara ait preoperatif dönemde kaydedilen demografik ve klinik sonuçlar Tablo 1’de verilmiştir.



Şekil 4.1. Karın ön duvarı endometriozisli olguda preoperatif endometriotik kistin ultrasonografik görüntüsü.



Şekil 4.2. 21 yaşında, 2021 yılında sezaryan ile doğum öyküsü olan hasta. Pelvis MRI T2 ağırlıklı görüntülemelerde sol alt paraumblikal bölgede 28x24 mm hiperintense kitle (A). Pelvis MRI T1 ağırlıklı görüntülemelerde sol alt paraumblikal bölgede 28x24 mm hipointense lezyon (B).



Şekil 4.3. 43 yaşında 11 yıl önce sezaryan ile doğum öyküsü olan hasta. Pelvis MRI T2 ağırlıklı görüntülemelerde sol rektus kası üzerinde 21x20 mm hipointense lezyon (A). Pelvis MRI T1 ağırlıklı görüntülemelerde sol rektus kası üzerinde 21x20 mm hiperintense kitle (B).

Tablo 4.1. Karın ön duvar endometriozisi ve kontrol gruplarına ait demografik ve klinik özellikler.

Özellikler		Kontrol Grubu (N=12)	Karın Ön Duvar Endometriozisi Grup(N=12)	İstatistiksel Analiz	
				U	p**
Yaş	$\bar{x} \pm SS$	37,33 $\pm$ 5,23	33,50 $\pm$ 6,19	41,00	0,078
Boy	$\bar{x} \pm SS$	163,67 $\pm$ 5,88	162,67 $\pm$ 6,10	63,50	0,630
Kilo	$\bar{x} \pm SS$	71,25 $\pm$ 11,98	70,50 $\pm$ 15,23	71,50	0,977
BKİ	$\bar{x} \pm SS$	26,60 $\pm$ 4,25	26,51 $\pm$ 4,87	69,50	0,887
Gebelik Sayısı	$\bar{x} \pm SS$	3,75 $\pm$ 2,14	1,75 $\pm$ 0,62	17,50	0,001
Doğum Sayısı	$\bar{x} \pm SS$	3,00 $\pm$ 1,35	1,50 $\pm$ 0,67	20,50	0,002
Sezaryen Sayısı	$\bar{x} \pm SS$	0,75 $\pm$ 1,14	1,33 $\pm$ 0,65	39,50	0,048
Sigara Kullanma	Evet	5 (41,7)	2 (16,7)	-	0,371 ^a
	Hayır	7 (58,3)	10 (83,3)		
Infertilite	Yok	12 (100,0)	10 (83,3)	2,045	0,476
	Primer	0 (0,0)	1 (8,3)		
	Sekonder	0 (0,0)	1 (8,3)		
Anormal Uterin Kanaması	Var	2 (16,7)	2 (16,7)	-	1,000 ^a
	Yok	10 (83,3)	10 (83,3)		
Akut Pelvik Ağrı	Var	2 (16,7)	6 (50,0)	-	0,193 ^a
	Yok	10 (83,3)	6 (50,0)		
Karın Ön Duvarı Endometriozis Asıl Semptom	Yok	12 (100,0)	0 (0,0)	24,413	0,000
	Ağrılı Kitle	0 (0,0)	3 (25,0)		
	Palpable Kitle	0 (0,0)	2 (16,7)		
	Siklik Ağrı	0 (0,0)	5 (41,7)		
	Non-Siklik Ağrı	0 (0,0)	2 (16,7)		
Daha Önce Endometriozis Tanısı	Var	0 (0,0)	2 (16,7)	-	0,478 ^a
	Yok	12 (100,0)	10 (83,3)		
Non-Siklik Ağrı VAS Skoru	0	9 (75,0)	5 (41,7)	5,459	0,266
	4	0 (0,0)	3 (25,0)		
	6	1 (8,3)	2 (16,7)		
	8	1 (8,3)	2 (16,7)		
	10	1 (8,3)	0 (0,0)		
Disparoni VAS Skoru	0	10 (83,3)	6 (50,0)	5,849	0,173
	3	0 (0,0)	1 (8,3)		
	4	0 (0,0)	1 (8,3)		
	5	2 (16,7)	1 (8,3)		
	6	0 (0,0)	3 (25,0)		
Dismenore VAS Skoru	0	8 (66,7)	4 (33,3)	7,217	0,223
	1	1 (8,3)	0 (0,0)		
	4	0 (0,0)	1 (8,3)		
	5	0 (0,0)	2 (16,7)		
	6	0 (0,0)	2 (16,7)		
	7	1 (8,3)	2 (16,7)		
	10	2 (16,7)	1 (8,3)		
Diskezi VAS Skoru	0	11 (91,7)	10 (83,3)	2,853	1,000
	4	0 (0,0)	1 (8,3)		
	6	0 (0,0)	1 (8,3)		
	7	1 (8,3)	0 (0,0)		

Tablo 4.1 (devamı. Karın ön duvar endometriozisi ve kontrol gruplarına ait demografik ve klinik özellikler.

Özellikler		Kontrol Grubu (N=12)	Karın Ön Duvar Endometriozisi Grup(N=12)	İstatistiksel Analiz	
				U	p**
Sezaryen Dışı Geçirilmiş Operasyon	LS Apendektomi	0 (0,0)	1 (8,3)	7,293	0,207
	Skar Endometriozisi	0 (0,0)	3 (25,0)		
	LS BTL	1 (8,3)	0 (0,0)		
	LS Kolesistektomi	1 (8,3)	0 (0,0)		
	LT LS	1 (8,3)	0 (0,0)		
	LT Nefrolithiazis	1 (8,3)	0 (0,0)		
	Yok	8 (66,7)	8 (66,7)		
Önceki İnsizyon Sayısı Yeri	LS1	1 (8,3)	0 (0,0)	19,788	0,000
	LT1 LS1	1 (8,3)	0 (0,0)		
	LT1 PF1	1 (8,3)	0 (0,0)		
	PF1	1 (8,3)	3 (25,0)		
	PF1 LS1	0 (0,0)	2 (16,7)		
	PF2	0 (0,0)	6 (50,0)		
	PF3	2 (16,7)	0 (0,0)		
	Yok	5 (41,7)	0 (0,0)		

Kısaltmalar: L/S, laparoskopi; L/T, laparotomi; BTL, bilateral tüp ligasyonu

p < 0,05 istatistiksel anlamlı kabul edilmiştir.

İstatistiksel anlamlı sonuçlar koyu renk ile gösterilmiştir

*Fisher Freeman Halton testi, ^aFisher exact testi, ^bSütun yüzdesi, **Mann-Whitney U testi

Kontrol grubunun biyokimyasal parametrelerine ait ortalama ve standart sapmaları sırasıyla AMH 1.44±1.58, AFP 1.87±1.13, CA-125 17.44±9.97, CA15-3 12.63±4.81, CA-19-9 8.95±6.64, CEA 1.33±1.50, WBC 7.10±1.77, PLT 263.42±58.88, nötrofil 4.31±1.55, lenfosit 1.92±0.49, monosit 0.38±0.14, RDW 39.26±14.38, MPV 10.31±0.93, nötrofil/lenfosit 2.26±0.62, PLT/lenfosit 143.71±43.20, lenfosit/monosit 5.27±1.07, PT 14.30±1.20, APT 29.35±1.07, INR 1.10±0.10 ve CRP 3.73±2.49 olup abdominal duvar endometriozis hastalarında ise AMH 3.26±2.58, AFP 2.14±1.04, CA-125 38.83±36.33, CA15-3 11.41±5.23, CA-19-9 15.35±14.15, CEA 1.24±1.86, WBC 7.18±1.95, PLT 285.17±51.37, nötrofil 4.44±1.33, lenfosit 2.23±0.66, monosit 0.37±0.08, RDW 44.67±2.87, MPV 10.21±1.08, nötrofil/lenfosit 2.06±0.53, PLT/Lenfosit 138.81±51.39, lenfosit/monosit 6.03±1.26, PT 14.03±1.11, APT 29.87±1.78, INR 1.08±0.09 ve CRP 3.72±3.17'dir. Gruplar arasında AMH, AFP, CA-125, CA15-3, CA-19-9, CEA, WBC, PLT, nötrofil, lenfosit, monosit, RDW, MPV, PT, APT, INR, CRP parametreleri ve nötrofil/lenfosit, platelet/lenfosit, lenfosit/monosit, oranları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p > 0,05). Kontrol grubu ve karın ön duvarı endometriozisi olan hastaların preoperatif döneme ait biyokimyasal sonuçlar Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 4.2. Karın ön duvar endometriozisi ve kontrol gruplarına ait demografik ve klinik özellikler.

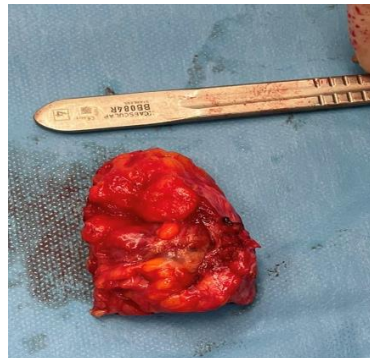
Biyokimyasal Parametreler		Kontrol Grup (N=12)	Karın Ön Duvarı Endometriozisi Grup (N=12)	İstatistiksel Analiz	
				U	p*
AMH	$\bar{x} \pm SS$	1,44 $\pm$ 1,58	3,26 $\pm$ 2,58	40,00	0,065
AFP	$\bar{x} \pm SS$	1,87 $\pm$ 1,13	2,14 $\pm$ 1,04	60,00	0,487
CA-125	$\bar{x} \pm SS$	17,44 $\pm$ 9,97	38,83 $\pm$ 36,33	42,00	0,083
CA15-3	$\bar{x} \pm SS$	12,63 $\pm$ 4,81	11,41 $\pm$ 5,23	64,50	0,665
CA-19-9	$\bar{x} \pm SS$	8,95 $\pm$ 6,64	15,35 $\pm$ 14,15	49,50	0,194
CEA	$\bar{x} \pm SS$	1,33 $\pm$ 1,50	1,24 $\pm$ 1,86	69,50	0,885
WBC	$\bar{x} \pm SS$	7,10 $\pm$ 1,77	7,18 $\pm$ 1,95	69,00	0,862
PLT	$\bar{x} \pm SS$	263,42 $\pm$ 58,88	285,17 $\pm$ 51,37	61,50	0,544
Nötrofil	$\bar{x} \pm SS$	4,31 $\pm$ 1,55	4,44 $\pm$ 1,33	67,00	0,773
Lenfosit	$\bar{x} \pm SS$	1,92 $\pm$ 0,49	2,23 $\pm$ 0,66	55,00	0,324
Monosit	$\bar{x} \pm SS$	0,38 $\pm$ 0,14	0,37 $\pm$ 0,08	63,00	0,603
RDW	$\bar{x} \pm SS$	39,26 $\pm$ 14,38	44,67 $\pm$ 2,87	67,50	0,793
MPV	$\bar{x} \pm SS$	10,31 $\pm$ 0,93	10,21 $\pm$ 1,08	69,00	0,862
Nötrofil/Lenfosit	$\bar{x} \pm SS$	2,26 $\pm$ 0,62	2,06 $\pm$ 0,53	64,00	0,644
PLT/Lenfosit	$\bar{x} \pm SS$	143,71 $\pm$ 43,20	138,81 $\pm$ 51,39	65,00	0,686
Lenfosit/Monosit	$\bar{x} \pm SS$	5,27 $\pm$ 1,07	6,03 $\pm$ 1,26	43,00	0,094
PT	$\bar{x} \pm SS$	14,30 $\pm$ 1,20	14,03 $\pm$ 1,11	70,50	0,931
APT	$\bar{x} \pm SS$	29,35 $\pm$ 1,07	29,87 $\pm$ 1,78	44,50	0,112
INR	$\bar{x} \pm SS$	1,10 $\pm$ 0,10	1,08 $\pm$ 0,09	67,50	0,795
CRP	$\bar{x} \pm SS$	3,73 $\pm$ 2,49	3,72 $\pm$ 3,17	68,00	0,817

Kısaltmalar: Anti-Müllerian Hormon (AMH), kanser antijeni 125 (CA-125), kanser antijeni 19-9 (CA-19-9), karsinoembriyonik antijen (CEA), alfa fetoprotein (AFP), kanser antijeni 15-3 (CA15-3), beyaz kan hücreleri (WBC), platelet (PLT), nötrofil, lenfosit, monosit, eritrosit dağılım genişliği (RDW), ortalama platelet hacmi (MPV), protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APT), uluslararası normalleştirilmiş oran (INR)

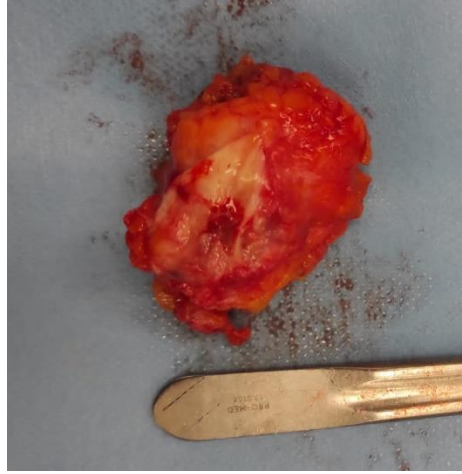
Nötrofil /lenfosit oranı, nötrofil sayımı lenfosit sayımına bölünerek; platelet/ lenfosit oranı platelet sayımı lenfosit sayımına bölünerek, lenfosit/monosit oranı ise lenfosit sayımı monosit sayımına bölünerek hesaplandı. $p < 0,05$ istatistiksel anlamlı kabul edilmiştir.

*Mann-Whitney U testi

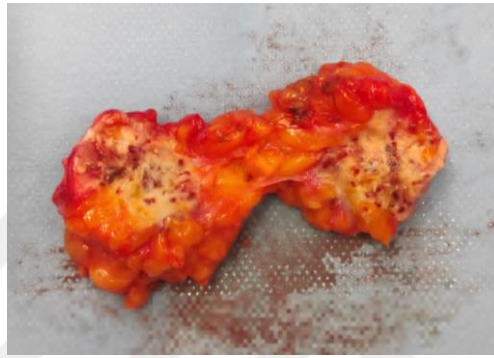
Karın ön duvarı endometriozis grupta operasyon sırasında çıkarılan karın ön duvar endometriomaların operasyon masasında tam ve ikiye bölünmüş görüntüleri Şekil 4.4 ve 4.7’de verildi.



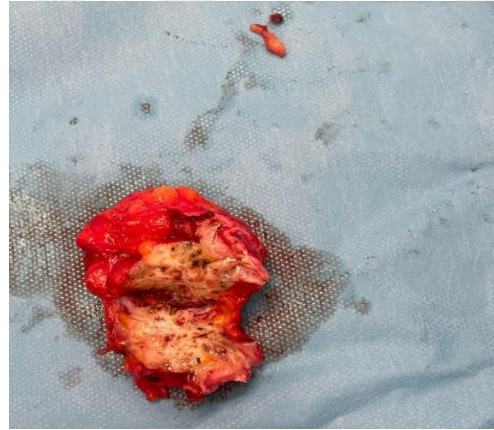
Şekil 4.4. İntraoperatif karın ön duvarı endometrioma görüntüsü.



Şekil 4.5. İntraoperatif karın ön duvarı endometrioma görüntüsü.



Şekil 4.6. İntraoperatif karın ön duvarı endometriomasının ikiye kesilmiş görüntüsü.



Şekil 4.7. İntraoperatif karın ön duvarı endometriomasının ikiye kesilmiş görüntüsü.

Karın ön duvarı endometriozisi olan olguların klinik ve cerrahi sonuçlarına bakıldığında olguların %25'inde son operasyonda 1 yıl sonra karın ön duvarı endometriozisi ile ilişkili asıl semptomlar başlarken; %16.7'sinde 1,5 yıl, %16,7'sinde 2 yıl ve %41,5'inde 2.5-10 yıl sonra asıl semptomlar başlamıştır. Semptomların süresi %8.3'ünde 1.5 ay, %8.3'ünde 4 ay, %16.7'sinde 6 ay, %8.3'ünde 8 ay, %25'inde 1 yıl ve %33.2'sinde 18-120 aydır. Karın ön duvarı endometriozisi olan olguların %16.7'si levonorgestrel içeren rahim içi araç ve %16.7'si Dienogest kullanmıştı; ilaç kullanım süresi %75'i için 6 ay ve %25'i

için 12 aydır. Karın ön duvarı endometriozisi olan hastalara preoperatif dönemde yapılan tanısal yöntem olguların %75'i için US, %16,7'si için MRI ve %8,3'ü için US ve MRI'dır. Operasyon sırasında endometriotik kistin %75'inin yerleşimi rektus kası üzerinde saptanmıştır. Tüm karın ön duvarı endometriozisi olan olgularda 1 adet endometriotik kist saptanmıştır. Karın ön duvarı endometriozisi grubuna ait klinik ve cerrahi sonuçlar Tablo 3.'te verilmiştir.

Tablo 4.3. Karın ön duvarı endometriozisi grubuna ait klinik ve cerrahi sonuçlar.

Son operasyon ile semptomların başlangıç zamanı arası süre, yıl	N (12)	%
1	3	25,0
1,5	2	16,7
2	2	16,7
2,5	1	8,3
3	1	8,3
4	1	8,3
7	1	8,3
10	1	8,3
Asıl semptomların süresi, ay	N	%
1.5	1	8,3
4	1	8,3
6	2	16,7
8	1	8,3
12	3	25,0
18	1	8,3
36	1	8,3
72	1	8,3
120	1	8,3
Endometriozis için ilaç kullanımı	N	%
Levonorgestrel içeren rahim içi araç	2	16,7
Dienogest	2	16,7
Yok	8	66,7
İlaç kullanım süresi, ay	N	%
6	3	75,0
12	1	25,0
Tanısal Yöntem	N	%
US	9	75,0
US + MRI	2	16,7
US + MRI	1	8,3
Opereasyon sırasında endometriotik kistin yerleşimi	N	%
Batın Fasyası Üstü	2	16,7
Rektus Kası Üzeri	9	75,0
Subkutanöz Yağ Doku	1	8,3
Lokalizasyon	N	%
İnsizyon sağ laterali	6	54,5
İnsizyon sol laterali	5	45,5
Karın ön duvarı endometriotik kistin çapı, cm	N	%
1.5	1	8,3
2	2	16,7
2,5	2	16,7
3	4	33,3
4	3	25,0
Endometriotik kist sayısı	N	%
1	12	100,00

Kısaltmalar: US: Ultrasonografi, MRI: Manyetik rezonans görüntüleme
Sonuçlar n, % olarak verilmiştir

Beklin-1 ekspresyonunun endometriyal glanduler (p =0,013) ve endometriyal stromal hücrelerde (p<0,001) IRS ortalamalarının gruplara göre anlamlı olarak farklılaştığı bulundu. Buna göre Beklin-1 ekspresyonu IRS ortalamasının kontrol ötopik endometriumu göre karın ön duvar endometrioması endometriyal glanduler ve stromal hücrelerinde istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulundu (Tablo 4).

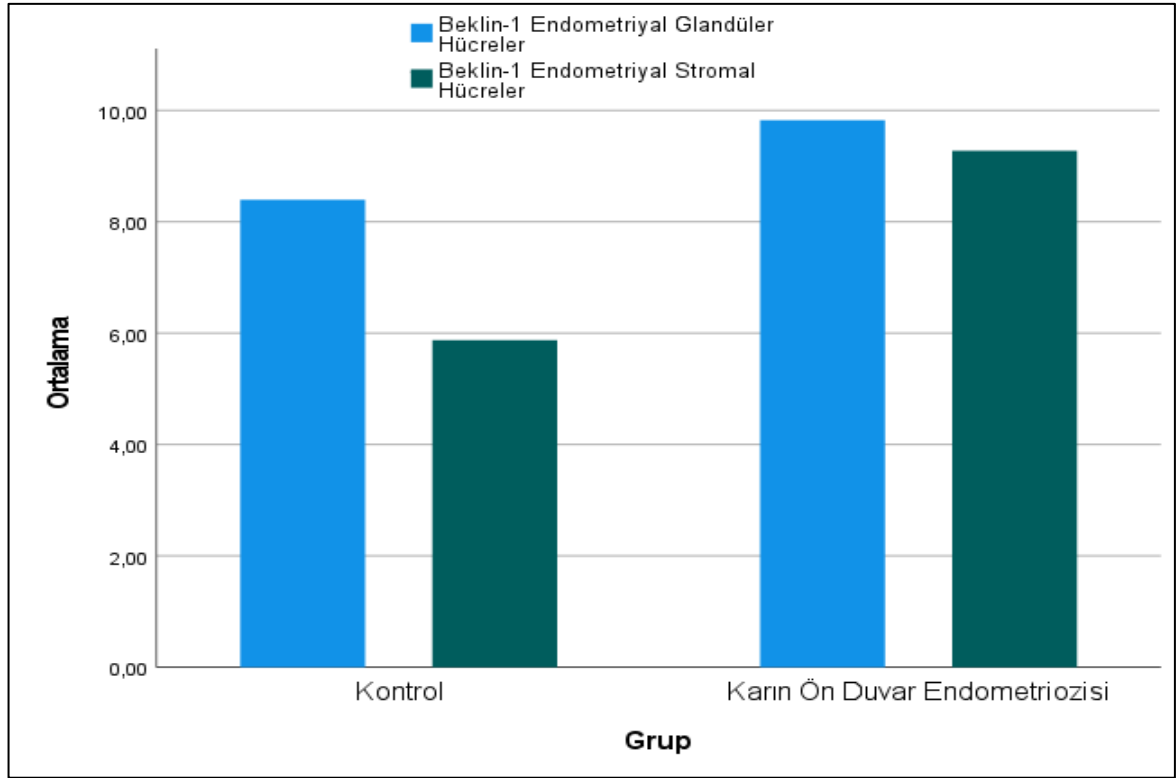
Endometriyal glandüler hücreler ve stromal hücrelerdeki ekspresyonunun IRS ortalamalarının gruplara göre dağılımı Şekil 4.8’de verildi. Bundan başka, HO-1 ekspresyonu kontrol ötopik endometrium ve karın ön duvar endometrioması stromal hücrelerinde karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4). Endometriyal stromal hücrelerdeki HO-1 ekspresyonunun gruplara göre dağılımı Şekil 4.9’da verildi.

Tablo 4.4. Beklin-1’in endometriyal glandüler hücreler ve stromal hücrelerdeki ekspresyonunun immunoreaktivite skoru (IRS) ortalamalarının gruplar arasında karşılaştırılması.

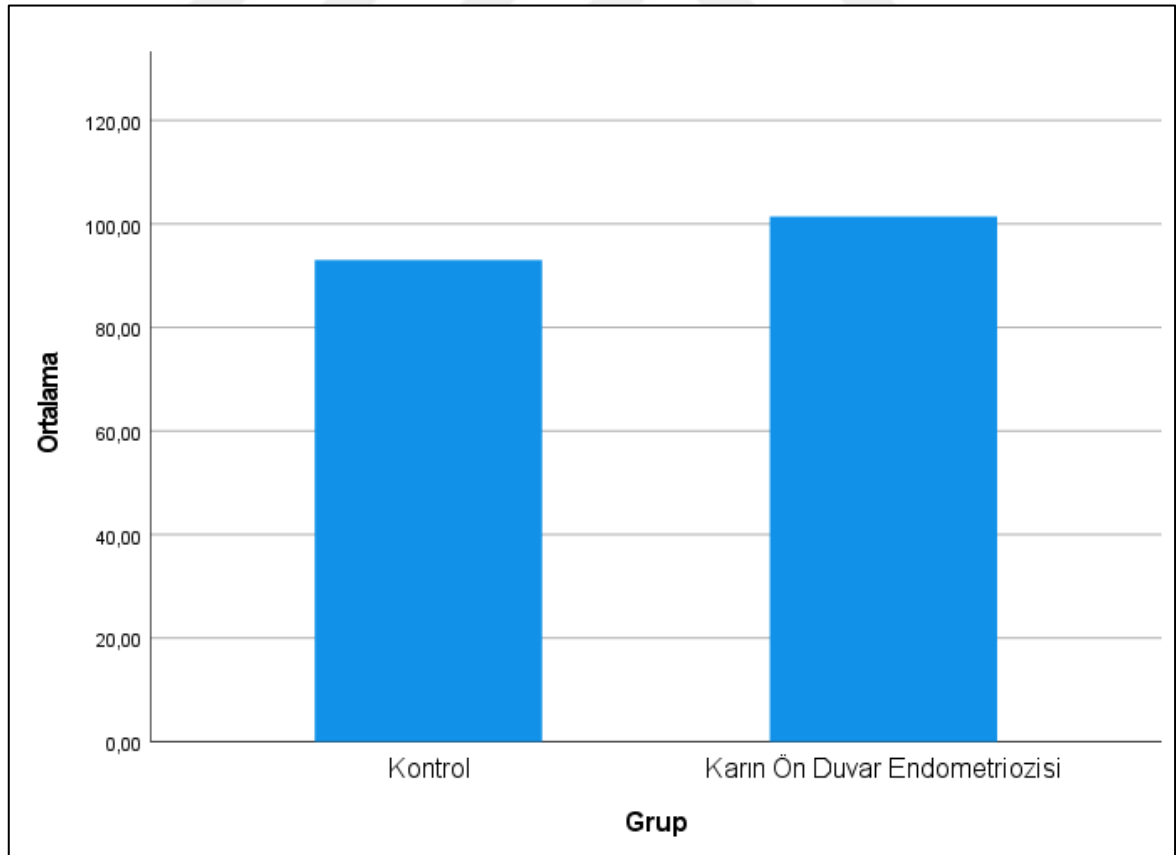
Ekspresyon sonuçları		Kontrol Grup (N=12)	Karın Ön Duvar Endometriozis Grup (N=12)	İstatistiksel Analiz*	
				U	p
Beklin-1 endometriyal glandüler hücreler IRS	$\bar{x} \pm SS$	8,40±0,82	9,83±1,48	29,000	0,013
Beklin-1 endometriyal stromal hücreler IRS	$\bar{x} \pm SS$	5,88±1,81	9,28±1,39	10,500	0,000
HO-I stromal hücrelerde ekspresyonu	$\bar{x} \pm SS$	93,06±26,58	101,44±47,35	60,000	0,488

Kısaltmalar: HO-1, hem oksijenaz -1, IRS, immunoreaktivite skoru

*Mann-Whitney U testi



Şekil 4.8. Beklin-1'in endometrial glandüler hücreler ve stromal hücrelerdeki ekspresyonunun immunoreaktivite skoru (IRS) ortalamalarının gruplara göre dağılımı.



Şekil 4.9. Endometrial stromal hücrelerdeki HO-1 ekspresyonunu ortalamalarının gruplara göre dağılımı.

Kontrol grubunda, HO-I protein ekspresyonu ile CEA arasında orta düzeyde pozitif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r_s=0,623$, $p<0,05$) (Tablo 5).

Tablo 4.5. Kontrol grubunun, klinik ve biyokimyasal parametreleri ile beclin-1 ekspresyonunun immunoreaktivite skoru (IRS) ortalamaları ve HO-I protein ekspresyonu arasındaki ilişki.

Klinik ve Biyokimyasal Parametreler	Beklin-1 IRS Glandüler Hücreler		Beclin IRS Stromal Hücreler		HO-I Ekspresyonu	
	r_s	p	r_s	p	r_s	p
Yaş	-0,046	0,887	0,058	0,857	-0,105	0,744
Boy	-0,265	0,406	-0,250	0,432	0,253	0,427
Kilo	-0,227	0,478	-0,048	0,883	-0,057	0,861
BKİ	-0,265	0,405	0,116	0,720	-0,273	0,391
Gebelik Sayısı	0,127	0,694	0,021	0,949	0,161	0,617
Doğum Sayısı	0,165	0,607	0,104	0,748	0,440	0,152
Sezaryen Sayısı	0,359	0,252	-0,415	0,179	-0,453	0,139
Non-Siklik Ağrı VAS Skoru	0,204	0,525	-0,014	0,966	0,046	0,887
Disparoni VAS Skoru	-0,065	0,840	-0,098	0,763	0,453	0,139
Dismenore VAS Skoru	0,411	0,184	-0,414	0,181	-0,121	0,708
Diskezi VAS Skoru	-0,486	0,110	0,000	1,000	0,480	0,114
AMH	-0,519	0,083	-0,133	0,680	0,063	0,846
AFP	-0,537	0,072	0,339	0,281	-0,155	0,631
CA-125	-0,364	0,245	0,063	0,845	-0,021	0,948
CA15-3	-0,279	0,380	-0,386	0,215	0,252	0,430
CA-19-9	0,004	0,991	0,305	0,335	0,448	0,145
CEA	0,200	0,533	0,197	0,540	0,623*	0,030
WBC	-0,166	0,606	0,168	0,601	0,336	0,286
PLT	0,315	0,319	0,179	0,578	0,441	0,152
Nötrofil	-0,184	0,568	-0,081	0,803	0,524	0,080
Lenfosit	0,075	0,817	-0,108	0,739	0,535	0,073
Monosit	0,145	0,653	-0,123	0,704	0,413	0,183
RDW	-0,248	0,437	0,244	0,444	-0,215	0,502
MPV	-0,188	0,559	-0,058	0,858	-0,515	0,087
Nötrofil/Lenfosit	-0,385	0,216	0,249	0,435	0,007	0,983
PLT/Lenfosit	0,117	0,718	0,460	0,133	-0,140	0,665
Lenfosit/Monosit	0,009	0,978	0,056	0,862	-0,077	0,812
PT	-0,080	0,805	0,042	0,896	-0,239	0,454
APT	-0,098	0,763	0,331	0,293	-0,302	0,340
INR	-0,094	0,771	0,021	0,948	-0,316	0,316
CRP	0,356	0,256	-0,049	0,879	0,483	0,111

Kısaltmalar: İmmunoreaktivite Skoru (IRS), Heme-oksijenaz-1 (HO-1), Anti-Müllerian Hormon (AMH), kanser antijeni 125 (CA-125), kanser antijeni 19-9 (CA-19-9), karsinoembriyonik antijen (CEA), alfa fetoprotein (AFP), kanser antijeni 15-3 (CA15-3), beyaz kan hücreleri (WBC), platelet (PLT), nötrofil, lenfosit, monosit, eritrosit dağılım genişliği (RDW), ortalama platelet hacmi (MPV), protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APT), uluslararası normleştirilmiş oran (INR), Nötrofil /lenfosit oranı, nötrofil sayımı lenfosit sayımına bölünerek; platelet/ lenfosit oranı platelet sayımı lenfosit sayımına bölünerek, lenfosit/monosit oranı ise lenfosit sayımı monosit sayımına bölünerek hesaplandı.

* $p<0,05$

Karın ön duvarı endometriozisi grubunda Beklin-1 endometriyal stromal hücrelerdeki ekspresyonu ile yaş arasında yüksek düzeyde pozitif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r_s=0,753$, $p<0,01$). HO-I ekspresyonu ile non-siklik ağrı VAS skoru ($r_s=0,612$,

p<0,05) ve CEA ($r_s=0,635$, $p<0,05$) arasında orta düzeyde pozitif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Tablo 6).

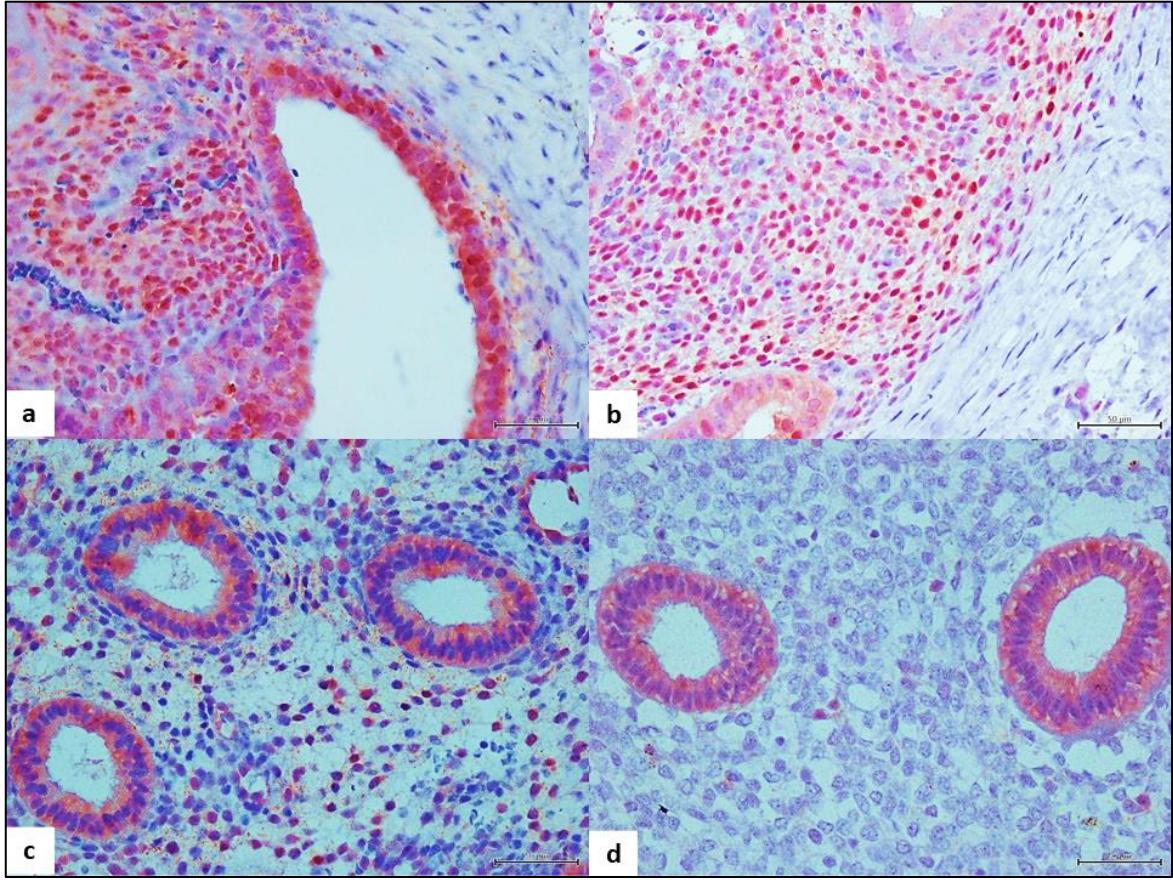
Tablo 4. 6. Karın ön duvarı endometriozisi grubunun klinik ve biyokimyasal parametreleri ile beclin-1 ekspresyonu immunoreaktivite skoru (IRS) ortalamaları ve HO-1 protein ekspresyonu arasındaki ilişki.

Klinik ve Biyokimyasal Parametreler	Beklin-1 IRS Glandüler Hücreler		Beclin IRS Stromal Hücreler		HO-1 Ekspresyonu	
	r_s	p	r_s	p	r_s	p
Yaş	0,368	0,239	0,753**	0,005	-0,493	0,103
Boy	-0,193	0,548	-0,058	0,858	-0,064	0,843
Kilo	-0,518	0,085	-0,029	0,929	-0,085	0,794
BKİ	-0,501	0,097	-0,052	0,873	-0,077	0,812
Gebelik Sayısı	-0,321	0,309	-0,344	0,274	-0,208	0,517
Doğum Sayısı	-0,245	0,443	-0,218	0,497	-0,349	0,266
Sezaryen Sayısı	-0,192	0,550	-0,278	0,382	-0,171	0,594
Non-Siklik Ağrı VAS Skoru	0,137	0,672	-0,368	0,239	0,612*	0,035
Disparoni VAS Skoru	-0,246	0,440	-0,541	0,069	0,269	0,397
Dismenore VAS Skoru	0,050	0,876	0,013	0,969	0,133	0,681
Diskezi VAS Skoru	-0,157	0,626	-0,214	0,505	-0,092	0,777
AMH	-0,106	0,744	-0,285	0,369	0,235	0,463
AFP	-0,021	0,948	-0,105	0,744	0,012	0,970
CA-125	0,331	0,293	-0,061	0,852	0,308	0,330
CA15-3	0,106	0,744	-0,218	0,497	0,504	0,094
CA-19-9	0,401	0,196	-0,086	0,791	0,315	0,318
CEA	0,145	0,654	-0,116	0,719	0,635*	0,026
WBC	0,025	0,939	-0,102	0,752	0,425	0,168
PLT	-0,408	0,187	-0,021	0,947	0,200	0,534
Nötrofil	-0,021	0,948	-0,016	0,960	0,468	0,125
Lenfosit	0,131	0,685	-0,220	0,491	0,165	0,607
Monosit	-0,025	0,939	-0,247	0,438	0,366	0,242
RDW	-0,180	0,577	0,322	0,308	-0,177	0,583
MPV	-0,099	0,760	-0,313	0,322	-0,088	0,786
Nötrofil/Lenfosit	-0,176	0,584	0,210	0,512	0,224	0,484
PLT/Lenfosit	-0,359	0,252	0,111	0,732	-0,105	0,745
Lenfosit/Monosit	0,261	0,413	-0,125	0,699	0,000	1,000
PT	0,049	0,879	-0,242	0,449	0,315	0,319
APT	0,420	0,174	-0,359	0,252	0,565	0,056
INR	0,000	1,000	-0,236	0,461	0,281	0,377
CRP	-0,549	0,064	-0,489	0,107	0,305	0,336

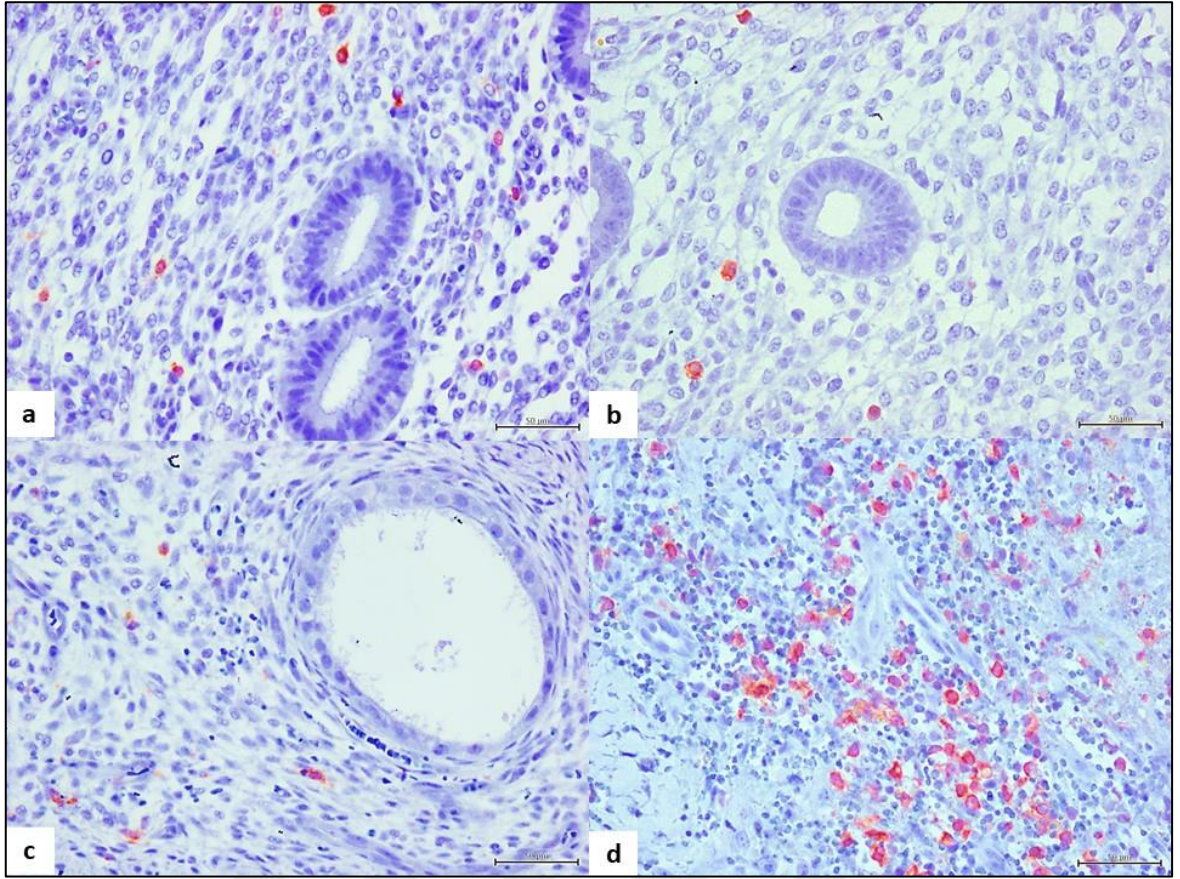
Kısaltmalar: İmmunoreaktivite Skoru (IRS), Heme-oksijenaz-1 (HO-1, Anti-Müllerian Hormon (AMH), kanser antijeni 125 (CA-125), kanser antijeni 19-9 (CA-19-9), karsinoembriyonik antijen (CEA), alfa fetoprotein (AFP), kanser antijeni 15-3 (CA15-3), beyaz kan hücreleri (WBC), platelet (PLT), nötrofil, lenfosit, monosit, eritrosit dağılım genişliği (RDW), ortalama platelet hacmi (MPV), protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APT), uluslararası normleştirilmiş oran (INR), Nötrofil /lenfosit oranı, nötrofil sayımı lenfosit sayımına bölünerek; platelet/ lenfosit oranı platelet sayımı lenfosit sayımına bölünerek, lenfosit/monosit oranı ise lenfosit sayımı monosit sayımına bölünerek hesaplandı.

* $p<0,05$, ** $p<0,01$

Beklin-1 ve HO-1 immunohistokimyasal boyama sonuçları Şekil 4.10 ve 4.11’de verildi.



Şekil 4.10. Beklin-1 immunohistokimyasal boyama. Karın ön duvarı endometriozisi grubunda (a ve b) glandüler ve stromal hücrelerde Beklin-1 sitoplazmik ve nükleer ekspresyonu yoğun olarak görünmekte. Proliferatif faz normal endometrium kontrol örneğinde (c ve d) glandüler Beklin -1 ekspresyonunun stromal hücelere göre daha yoğun olduğu görünmekte. Glandüler ekspresyonun kontrol grubunda stoplazmik olduğu dikkati çekmekte (Bar:50 µm).



Şekil 4.11. Hem oksijenaz -1 (HO-1) immunohistokimyasal boyama. Kontrol proliferatif faz normal endometrium (a ve b) ve karın ön duvar endometriozisi hasta grubunda (c ve d) HO-1 ekspresyonunun glandüler hücrelerde olmadığı, bazı stromal hücrelerde sınırlı kaldığı görünmekte. Özellikle pür stromal patern endometriozis örneklerinde kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olmayan HO-1 ekspresyon artışı izlenmekte.

5. TARTIŞMA

Endometriozis, östrojen kaynaklı kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Üreme çağındaki kadınların %10 unu etkilemekte, hayat kalitesini ciddi şekilde bozmaktadır. Endometriozis endometrial dokunun endometrium dışında bulunması ile karakterizedir (44). Çoğunlukla pelvik periton ve overlerde yerleşim göstermekle birlikte, bağırsak, rektovajinal septum, karın ön duvarı, plevral kavite gibi bölgelerde de bulunabilmektedir. Yerleşim yerine göre dismenore, dispareni, dizüri gibi semptomlar ile ilişkilidir (45). Günümüzde klinik tanı konulabilirken, tedavi seçenekleri hormonal tedavi ve cerrahi ile sınırlıdır (46). Bu nedenle endometriozis patogenezinin moleküler mekanizmalarının daha iyi anlaşılması tanı ve tedavi seçeneklerini geliştirmek için gereklidir.

Endometriozisin kadın vücudunda pelvis dışında birçok bölgeyi tutabildiği bilinir. Ekstragenital endometriozis türlerinden biri olan karın duvarı endometriozisi, endometrial stroma ve glandlarının karın ön duvarında yerleşimi ile oluşur. Karın ön duvarı endometriozisi primer ve sekonder olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Primer karın ön duvarı endometriozisi spontan gelişmekte geçirilmiş cerrahi insizyon hattı ile ilişkisi bulunmamaktadır (47). Sekonder karın ön duvar endometriozisi ise geçirilmiş cerrahi operasyona ait insizyon ile ilişkilidir (48). Karın ön duvarı endometriozisinin insidansı %0,03 ile %1,08 arasında değişmekle birlikte, geçirilmiş sezaryan karın ön duvar endometriozisi riskini 27 kat artırmaktadır (49). Karın ön duvarı endometriozisli olguların ortalama yaşı çalışılan seriye bağlı olarak değişmekle birlikte çoğunlukla 30-35 yaş aralığında yoğunlaşmıştır (50). Bu tez çalışmasına dahil edilen karın ön duvarı endometriozisi olan olgularının ortalama yaşı literatür ile uyumlu olarak 33.50 ± 6.19 idi.

Ding ve ark. yaptığı bir çalışmada sekonder karın ön duvarı endometriozisi veya skar endometriozisi olgularında son cerrahi girişimden sonra semptomların başlamasına kadar geçen sürenin yaklaşık 30 ay olduğu bildirilmiştir (50). Çalışmamızda bu süre 10 ay ile 36 arasında değişmektedir. Yapılan çalışmalarda karın ön duvarında yerleşik endometriotik kistin ortalama boyutu 1 ile 9 cm arasında değişmektedir (51) (52). Bizim çalışmamızda kist çapı olarak ortalama 2,8 cm dir. Tüm olgularda karın ön duvarından bir adet endometriotik kist çıkarılmıştır.

Karın ön duvarı endometriozisi ilk bakışta basit bir lezyon olmasına rağmen, karın ön duvarında siklik veya kronik ağrı veya kanama gibi karakteristik semptomlar ile ilişkilidir. Semptomların geniş bir spektrumda olması cerrahi girişimden semptomların görülmesine kadar geçen sürenin uzun olabilmesi tanıyı geciktirebilmektedir. Karın ön duvarı endometriozisinin klasik triadı eski insizyon hattında kitle ve menstruasyon ile birlikte başlayan ağrı ve kanamadır; fakat bu triad hastaların yalnızca %60'ında görülmektedir (49). Çalışmamızda karın ön duvarı endometriozisi olan hastalarının %41,7'sinde siklik ağrı, %25'inde ağrılı kitle, %16,7'sinde ele gelen kitle ve %16,7'sinde non-siklik ağrı şikâyeti mevcuttu. Endometriotik kist, olguların %75'inde büyük çoğunlukla rektus kası üzerindeydi.

Endometriozis tanısında non-invaziv biyobelirteç geliştirilmesi amacıyla çok sayıda araştırma yapılmıştır. Endometriozisin non-invaziv tanısında anti-endometrial antikolar, IL-6, CA-19.9 ve CA-125'i de içeren periferik kan biyobelirteçlerin araştırıldığı bir Cochrane derlemesinde, araştırılan biyobelirteçlerden hiçbirinin tanısal yeterliliğe sahip olmadığı sonucuna varılmıştır (53). Endometriozisin preoperatif tanısı için kliniklerde en yaygın kullanılan biyobelirtecın çölomik epitel tarafından sentezlenen CA-125 olmasına rağmen, CA-125, endometriozis tanısına özgü bir biyobelirteç olmayıp laparoskopiye kıyasla endometriozis tanısı için duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür (54). Karın ön duvarı endometriozis, görüntüleme yöntemleri ve klinik bulgular ile değerlendirildiğinde dahi ayırıcı tanıda kalan diğer lezyonlardan her zaman ayırt edilememektedir. Bu bağlamda endometriozisin inflamatuvar patogenezi de göz önüne alınarak çalışmamızda non-invaziv biyobelirteçlerden periferik kanda bakılan birçok parametre araştırıldı. Çalışmamızın sonucunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında karın ön duvarı endometriozis grubunda AMH, CA-125, CA-19-9, CEA, AFP, CA-15-3 ve beyaz kan hücreleri, platelet, nötrofil, lenfosit, monosit, RDW, MPV ve koagulasyon parametrelerinden PT, APT, INR bakımında istatistiksel anlamlı fark görülmedi. Ayrıca her iki grup arasında inflamasyon düzeyi ile ilişkili olabilecek parametrelerden nötrofil /lenfosi, platelet/ lenfos, lenfosit / monosit oranları bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Bu durum, karın ön duvarı endometriozisinin lokalize bir hastalık olduğu yönünde değerlendirilebilir.

Endometriozis patogenezi net olarak anlaşılamamış olsa da patogenezi açıklamada retrograd menstruasyon gibi birçok hipotez öne sürülmüştür (46). Endometrial dokunun uterus dışında bir bölgede yerleşebilmesi ve ekspanse olabilmesi için immun sistemden kaçması ya da adapte olması gerektiği öne sürülmüştür. Bu mekanizmalardan biri otofajidir (39). Otofaji, hücre içindeki makromolekülleri ve organelleri parçalayan, lizozomal

parçalayıcı yoldur. Otofaji birçok gen tarafından kontrol edilir. Beklin-1 yaklaşık 60 kDa ağırlığında bir molekül olup ve otofajinin başlangıç aşamasında önemli bir role sahiptir (55). Otofaji ve endometriosis ilişkisi ilk olarak Cornillie ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada gözlemlenmiştir (56). Endometriotik implantları bulunan 20 infertil hastaya anti-progesteron tedavisi uygulandıktan sonra yapılan histolojik incelemede 11 hastada tedavi öncesine kıyasla lizozomal otofajinin hızlandığı gözlemlenmiştir (56). Yapılan çalışmalarda endometriozisli olguların hem ötopik endometrium ve hem de ektopik endometriumunda Beklin-1 mRNA ve protein ekspresyonunun kontrol grubuna göre daha az olduğu izlenmiştir, fakat bu farkın istatistiksel anlamlı olmadığı bulunmuştur (57). Zhang ve ark. çalışmasının sonucunda Beklin-1 ekspresyonunun CA-125 seviyesi ve pelvik ağrı ile negatif korelasyonu olduğu saptanmış olup yazarlar tarafından endometriozis gelişiminde Beklin-1'in kritik rolü olduğu speküle edilmiştir (57). Bununla birlikte Mei ve ark. yaptığı bir çalışmada sekretuar fazda ektopik endometriumun stromal hücrelerinde sekretuar fazda sağlıklı endometrial stromal hücrelere göre ER α and bir diğer otofajik molekül olan p62 ekspresyonunun anlamlı derecede artmış olduğu ve LC3-II, Beklin-1 ve progesteron reseptörünün ekspresyonunun ise azalmış olduğu izlenmiştir (58). Bundan başka, Kong ve ark. yaptığı bir çalışmada ise 84 kadından elde edilen ektopik endometrium dokusu ile 32 kadınlardan elde edilen normal ötopik endometriumda Beklin-1 karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak her iki grupta pozitif Beklin-1 ekspresyonu görülmüş olup endometrioma (ektopik endometrium) dokusunda pozitif ekspresyonun normal endometrium dokusundan istatistiksel anlamlı düşük olduğu izlenmiştir (59). Ren ve arkadaşlarının 32 adenomyozis nedeni ile takipte olan hastalardan alınan ötopik endometrium örneği ile, adenomyozisi olmayan 30 hastadan alınan endometrium dokusu karşılaştırıldığında Beklin-1 ekspresyonu adenomyozis izlenen grupta düşük bulunurken; Beklin-1 'in CA-125 seviyesi ve pelvik ağrı ile negatif korele olduğu izlenmiştir (60). Ayrıca Liu ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışma Beklin -1'in siRNA tarafından inhibe edilmesinin, hipoksi- indüklenebilir faktör-1 alfa (HIF-1 alfa)'nın otofajiyi inhibe ederek endometriyal stromal hücrelerinin göçünü ve ekspansiyonunu desteklediğini öne sürmüştür (61). Bununla birlikte, Lu ve ark. yaptığı bir çalışmada Beklin-1 yıkımının endometriyal stromal hücre proliferasyonunun artmasına neden olduğu ve bu retinoik asit ile bu etkinin inhibe edildiği öne sürülmüştür (62). Zheng ve arkadaşlarının 29 ovaryan endometrioma dokusu, aynı hasta grubundan alınan ötopik endometrium dokusu ve 30 endometriozis olmayan hastalardan alınan örneklerde Beklin-1 ekspresyonunun endometrioma örneklerinde ve endometrioma nedeni ile opere olan hastalardan alınan endometrium örneklerinde ötopik endometrium dokusuna göre daha fazla olduğu izlenmiştir (63). Ding ve ark. yürüttükleri bir diğer araştırmada ise Beklin-1

seviyesinin endometrioma dokusunda normal hasta grubuna göre daha yüksek ekspres edildiği aynı zamanda hastalığın evresi ile doğru orantılı olduğu öne sürülmüştür (64). Bununla birlikte Giulia ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ovaryan endometriomada Beklin-1 ekspresyonun ötopik endometrium dokusuna göre daha fazla olduğu bulunmuştur (41). Çalışmamızda endometriozisli hastaların ektopik endometriumunda Beklin-1 ekspresyonunun endometriyal glandular ve stromal hücrelerde normal endometrium grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Aynı zamanda Beklin-1 endometriyal stromal hücrelerdeki ekspresyonu ile yaş arasında yüksek düzeyde pozitif yönlü anlamlı bir ilişki izlenirken; Beklin-1 endometriyal glandular ve stromal hücrelerde ekspresyonları ile biyokimyasal parametreler ve inflamasyon parametleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmemiştir. Bu bulgular, Beklin-1'in endometriozis patogeneziindeki rolünü desteklemekte ve retinoik asit ve diğer proteinlerle etkileşiminin aydınlatılması için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, literatürde pelvik endometrioziste ektopik endometriumda normal endometriumla göre düşük Beklin-1 seviyelerinin rapor edildiği çalışmalardan farklı olarak bu tez çalışmasında karın duvarı endometriozisinde ektopik endometriumda normal endometriumla göre yüksek Beklin-1 seviyelerinin bulunmuş olması, karın duvarı endometriozisinin patofizyolojisinin pelvik endometriozisten farklı olduğunu düşündürür. Bu bulgular, Beklin-1'in karın duvarı endometriozisinde patogeneziindeki rolünü desteklemektedir ve bu alanda daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Endometriosis patogenezi araştırılırken otofaji üzerinde etkisi olabilecek iki mekanizma üzerinde durulmuştur. Bunlardan biri otofaji tarafından kontrol edilen p53 proteinine azalmış duyarlılık, diğeri ise HO-1'in artmış ekspresyonudur (41). Hipoksinin endometriozis gelişiminde rolü olduğunu destekleyen çalışmalar mevcuttur (61). Endometriozis etiopatogeneziinde yer alan mekanizmaların, lokal oksidatif stresin düzenlenmesinden ve detoksifikasyondan sorumlu yolları içerebileceğine dair kanıtlar giderek artmaktadır. Özellikle, hem ve demir metabolizmasında yer alan yollar ilgi çekici olabilir, çünkü özellikle bu ajanların endometriozisli kadınların periton sıvısında arttığı ve bu bozukluğun patogeneziinde rol oynayabilecekleri bulunmuştur (6). 1987'de Zeller ve ark., makrofajların periton boşluğundaki endometriyal dokular tarafından kronik olarak uyarılması ile büyük miktarlarda reaktif oksijen türleri (ROS), süperoksit anyonu, hidrojen peroksit ve singlet oksijen gibi moleküllerin salınmasına neden olduğunu öne sürmüştür (65). Yüksek ROS seviyelerinin ayrıca DNA hasarına, anöploidi ve mutasyonlara yol açabildiği gösterilmiştir (66). Lu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada endometrioziste hücrelerin yüksek ROS seviyelerini nötralize etmek için dengeli bir sistem geliştirdiğini öne

sürmüştür (67). Yoshimoto ve ark. yaptıkları bir başka çalışmada endometriotik kistlerin içerisinde yüksek seviyelerde demir ilişkili bileşiklerden bahsetmişlerdir (68). Demir, parçalanmış eritrositlerden salınan hemoglobinin parçalanması sonucu ortaya çıkan hemden salınır ve sıklıkla endometriotik doku parankiminde hemosiderin olarak birikir (69). Demirle ilgili bileşiklerdeki artış, biyolojik olarak en güçlü reaktif oksijen ürünleri olan süperoksit anyonlarının ve hidroksil radikallerinin üretimi yoluyla oksidatif stresi indükler (70). Bu nedenle, aşırı demir yükü hem DNA'da hem de proteinler ve lipitler gibi makromoleküllerde oksidatif hasara neden olur, bu da bunların işlev bozukluğuna ve mikroçevresel değişikliklere neden olur (71). Hipoksi-İnduklenebilir Faktor-1 in bir dizi mekanizma ile Beklin-1' üzerinden otofajiyi indüklediği bilinmektedir. Yapılan son çalışmalar ROS'un HIF-1 yıkımını inhibe ederek otofajiyi indüklediğini desteklemektedir (72).

Yüksek oksidatif strese karşı çeşitli antioksidan mekanizmalar tarafından hemostazis sağlanır. Endometriozis ile ilişkili tipik antioksidanlar arasında HO-1, bilirubin ve glutatyon bulunur (73). HO-1, heme molekülünü metaboliz ederek biliverdine dönüştürür, biliverdin ise metabolize olarak bilirubine dönüşür (74). Bilirubin önemli bir lipofilik antioksidandır; ROS'ları temizleyerek homeostazisin korunmasına katkıda bulunur (75). Glutatyon ise reaktif oksijen radikallerinin nötralizasyonunda doğrudan rol oynayan hidrofilik antioksidandır (76). Hemosiderin yüklü makrofajların varlığı ve demir birikimi endometrioze özgü patolojik özelliklerdir (77). HO-1'in makrofajlarda önemli antioksidan, antiinflamatuvar, antiapoptotik, antiproliferatif ve immünomodülatör etkileri vardır (78). Yamada ve ark. endometrioma içerisindeki HO-1 düzeylerinin endometriotik lezyonlarda biriken M2 makrofaj sayısı ile korele olduğunu göstermiştir. Yüksek HO-1 seviyeleri M2 makrofajları tarafından HO-1 üretimini yansıtabilir (79). Yapılan son çalışmalar hem oksijenazı kodlayan gen olan HMOX1'in hücreleri apoptozdan koruduğu ve anti-inflamatuvar etkiler gösterebileceği bildirildi (80). Bu etki, toksik ve pro-oksidan hemin bozulmasının yanı sıra, aynı zamanda anti-inflamatuvar ve immün düzenleyici aktivite gösterdiği bildirilen biliverdin ve bilirubin gibi hem metabolizması ürünlerinin oluşumundan da kaynaklanabilir. Bu nedenle endometriotik hücrelerde artan HMOX1 aktivitesinin onları hem toksisitesinden ve oksidatif stresten koruyabilmesi ve böylece ektopik bölgelerde hayatta kalmalarını ve yapışmalarını kolaylaştırması mümkündür (75). Ayrıca HMOX1, anjiyogeneizde önemli bir rol oynar, dolayısıyla endometriotik lezyonların gelişimindeki olası rolünü daha da destekler (81). Milewski ve ark. tarafından yürütülen bir çalışmada endometrioze HMOX1 gen promotörünün fonksiyonel polimorfizmi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (82). Çalışmamızda karın ön duvarı endometrioze grubun endometriyal hücrelerinde normal endometrium ile karşılaştırıldığında HO-1 ekspresyonu bakımından istatistiksel anlamlı fark

bulunmamaktadır. Bununla birlikte karın ön duvarı endometriozisi grubunda HO-I protein ekspresyonu ile non-siklik ağrı VAS skoru ve CEA düzeyi arasında orta düzeyde pozitif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Normal endometrium grubunda ise HO-I protein ekspresyonu ile CEA düzeyi arasında orta düzeyde pozitif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bu sonuç, karın duvarı endometriozisinin pelvik endometriositen farklı patofizyolojiye sahip olabileceğini ve ileride tedavi modalitesi geliştirilirken bu farkın önemli olabileceği düşünülür. Benzer şekilde pelvik endometriozis için kullanılan hormon tedavisinin karın ön duvarı endometriozisinde başarılı olmayıp hastalığın çoğunlukla cerrahi yoldan tedavi edilmesi karın ön duvarı endometriozisinin pelvik endometriositen farklı patogenetik yollar ile ilgili olabileceğini ve farklı medikal tedavi seçeneklerine gereksinim duyulduğunu gösterir.

Çalışmamızın güçlü çıkan yönleri arasında çalışmanın prospektif olması, tüm operasyonların aynı cerrah tarafından yapılması ve klinik ve demografik özellikler bakımından benzer grupların seçilmiş olması sayılabilir. Bunun yanında tek bir otofaji ilişkili protein çalışılması çalışmanın limitasyonlarından birisidir.

6. SONUÇ

Bu tez çalışmasında, araştırmamıza literatürde ilk olacak şekilde karın ön duvarı endometriozisinde ektopik endometriumun glandüler ve stromal hücrelerinde normal endometrium ile karşılaştırıldığında artmış Beklin-1 ekspresyonu olduğu bulundu. Bununla birlikte, karın ön duvarı endometriozisli grubun endometriyal hücrelerinde normal endometrium ile karşılaştırıldığında HO-1 ekspresyonu bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmadığı gösterildi. Ancak, karın ön duvarı endometriozisi grubunda HO-I protein ekspresyonu ile non-siklik ağrı VAS ve CEA düzeyi arasında orta düzeyde pozitif yönlü anlamlı bir ilişki bulunurken; normal endometrium grubunda HO-I protein ekspresyonu ile CEA düzeyi arasında orta düzeyde pozitif yönlü anlamlı bir ilişki bulundu. Bu sonuçlar, karın duvarı endometriozisinin pelvik endometrizositen farklı patogeneze sahip olabileceğini ve ileride tedavi modalitesi geliştirilirken bu farkın önemli olabileceği düşünülür. Karın ön duvarı endometriozisinde patogenezinin aydınlatılması ve bu alanda otofaji ile ilişkili yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Smolarz B, Szyłło K, Romanowicz H. Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment and Genetics (Review of Literature). *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 29;22(19):10554.
2. Kang J, Baek JH, Lee WS, Cho TH, Lee JN, Lee WK, et al. Clinical manifestations of abdominal wall endometriosis: a single center experience. *Arch Gynecol Obstet*. 2013 Feb;287(2):301–5.
3. Zhan L, Yao S, Sun S, Su Q, Li J, Wei B. NLRC5 and autophagy combined as possible predictors in patients with endometriosis. *Fertil Steril*. 2018 Oct;110(5):949–56.
4. Otterbein LE, Soares MP, Yamashita K, Bach FH. Heme oxygenase-1: unleashing the protective properties of heme. *Trends Immunol*. 2003 Aug;24(8):449–55.
5. Iwahara Y, Nagai A, Yoshiki N, Igarashi K, Yamashita K, Kubota T. Expression of heme oxygenase in the eutopic and ectopic endometrium in patients with adenomyosis. *Gynecol Endocrinol* 2012;28:892–6.
6. Van Langendonckt A, Casanas-Roux F, Dolmans MM, Donnez J. Potential involvement of hemoglobin and heme in the pathogenesis of peritoneal endometriosis. *Fertil Steril*. 2002 Mar;77(3):561–70.
7. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2020 Mar 26;382(13):1244–56.
8. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d’Hooghe T, de Cicco Nardone F, de Cicco Nardone C, et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril*. 2011 Aug;96(2):366-373.e8.
9. Jenkins S, Olive DL, Haney AF. Endometriosis: pathogenetic implications of the anatomic distribution. *Obstet Gynecol*. 1986 Mar;67(3):335–8.
10. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2012 Dec;39(4):535–49.
11. Lukic A, Di Properzio M, De Carlo S, Nobili F, Schimberni M, Bianchi P, et al. Quality of sex life in endometriosis patients with deep dyspareunia before and after laparoscopic treatment. *Arch Gynecol Obstet*. 2016 Mar;293(3):583–90.
12. Maddern J, Grundy L, Castro J, Brierley SM. Pain in Endometriosis. *Front Cell Neurosci*. 2020;14:590823.
13. Vercellini P, Fedele L, Aimi G, Pietropaolo G, Consonni D, Crosignani PG. Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2007 Jan;22(1):266–71.
14. McNamara HC, Frawley HC, Donoghue JF, Readman E, Healey M, Ellett L, et al. Peripheral, Central, and Cross Sensitization in Endometriosis-Associated Pain and Comorbid Pain Syndromes. *Front Reprod Health*. 2021;3:729642.
15. Koninckx PR, Barlow D, Kennedy S. Implantation versus Infiltration: The Sampson versus the Endometriotic Disease Theory. *Gynecol Obstet Invest*. 1999;47(Suppl. 1):3–10.
16. Matsuura K, Ohtake H, Katabuchi H, Okamura H. Coelomic metaplasia theory of endometriosis: evidence from in vivo studies and an in vitro experimental model. *Gynecol Obstet Invest*. 1999;47 Suppl 1:18–20; discussion 20–22.
17. Konrad L, Dietze R, Kudipudi PK, Horné F, Meinhold-Heerlein I. Endometriosis in MRKH cases as a proof for the coelomic metaplasia hypothesis? *Reprod Camb Engl*. 2019 Aug;158(2):R41–7.
18. Jabr FI, Mani V. An unusual cause of abdominal pain in a male patient: Endometriosis. *Avicenna J Med*. 2014 Oct;4(4):99–101.
19. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2014 May;10(5):261–75.

20. Jerman LF, Hey-Cunningham AJ. The role of the lymphatic system in endometriosis: a comprehensive review of the literature. *Biol Reprod*. 2015 Mar;92(3):64.
21. Cousins FL, O DF, Gargett CE. Endometrial stem/progenitor cells and their role in the pathogenesis of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018 Jul;50:27–38.
22. Asghari S, Valizadeh A, Aghebati-Maleki L, Nouri M, Yousefi M. Endometriosis: Perspective, lights, and shadows of etiology. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother*. 2018 Oct;106:163–74.
23. Tao Y, Zhang Q, Huang W, Zhu H, Zhang D, Luo W. The peritoneal leptin, MCP-1 and TNF- α in the pathogenesis of endometriosis-associated infertility. *Am J Reprod Immunol N Y N* 1989. 2011 Apr;65(4):403–6.
24. DeMayo FJ, Zhao B, Takamoto N, Tsai SY. Mechanisms of action of estrogen and progesterone. *Ann N Y Acad Sci*. 2002 Mar;955:48–59; discussion 86–88, 396–406.
25. Totev T, Tihomirova T, Tomov S, Gorchev G. [Laparoscopic surgery in pelvic endometriosis and sterility]. *Akush Ginekol (Sofia)*. 2015;54(4):57–60.
26. Ferrero S, Evangelisti G, Barra F. Current and emerging treatment options for endometriosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2018 Jul 3;19(10):1109–25.
27. Sampson JA. Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation. *Am J Pathol*. 1927 Mar;3(2):93–110.43.
28. Huang J, Chen X, Lv Y. HMGB1 Mediated Inflammation and Autophagy Contribute to Endometriosis. *Front Endocrinol*. 2021 Mar 19;12:616696.
29. Patterson GK, Winburn GB. Abdominal wall endometriomas: report of eight cases. *Am Surg*. 1999 Jan;65(1):36–9.
30. Steck WD, Helwig EB. Cutaneous endometriosis. *Clin Obstet Gynecol*. 1966 Jun;9(2):373–83.
31. Dridi D, Chiaffarino F, Parazzini F, Donati A, Buggio L, Brambilla M, et al. Umbilical Endometriosis: A Systematic Literature Review and Pathogenic Theory Proposal. *J Clin Med*. 2022 Feb 14;11(4):995.
32. Ecker AM, Donnellan NM, Shepherd JP, Lee TTM. Abdominal wall endometriosis: 12 years of experience at a large academic institution. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Oct;211(4):363.e1–5.
33. Horton JD, Dezee KJ, Ahnfeldt EP, Wagner M. Abdominal wall endometriosis: a surgeon's perspective and review of 445 cases. *Am J Surg*. 2008 Aug;196(2):207–12.
34. Jensen JT, Schlaff W, Gordon K. Use of combined hormonal contraceptives for the treatment of endometriosis-related pain: a systematic review of the evidence. *Fertil Steril*. 2018 Jul 1;110(1):137–152.e1.
35. Pas K, Joanna SM, Renata R, Skręć A, Barnaś E. Prospective study concerning 71 cases of caesarean scar endometriosis (CSE). *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol*. 2017 Aug;37(6):775–8.
36. Bozkurt M, Çil AS, Bozkurt DK. Intramuscular abdominal wall endometriosis treated by ultrasound-guided ethanol injection. *Clin Med Res*. 2014 Dec;12(3–4):160–5.
37. Lee JS, Kim YJ, Hong GY, Nam SK, Kim TE. Abdominal wall endometriosis treatment by ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound ablation: a case report. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2019 Feb;35(2):109–11.
38. Lockshin RA, Zakeri Z. Apoptosis, autophagy, and more. *Int J Biochem Cell Biol*. 2004 Dec;36(12):2405–19.
39. Choi J, Jo M, Lee E, Kim HJ, Choi D. Differential induction of autophagy by mTOR is associated with abnormal apoptosis in ovarian endometriotic cysts. *Mol Hum Reprod*. 2014 Apr;20(4):309–17.
40. Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease. *Cell*. 2008 Jan 11;132(1):27–42.
41. Allavena G, Carrarelli P, Del Bello B, Luisi S, Petraglia F, Maellaro E. Autophagy is upregulated in ovarian endometriosis: a possible interplay with p53 and heme oxygenase-1. *Fertil Steril*. 2015 May;103(5):1244–1251.e1.
42. Paula R, Oliani AH, Vaz-Oliani DCM, D'Ávila SCGP, Oliani SM, Gil CD. The intricate role of mast cell proteases and the annexin A1-FPR1 system in abdominal wall endometriosis. *J Mol Histol*. 2015 Feb;46(1):33–43.

43. Zhang L, Xiong W, Fu T, Long X, Zhang Z, Liu Y, et al. Oestrogen receptors and hypoxia inducible factor 1 alpha expression in abdominal wall endometriosis. *Reprod Biomed Online*. 2020 Jul;41(1):11–8.
44. Hudelist G, Tammaa A, Aas-Eng MK, Kirchner L, Fritzer N, Nemeth Z, et al. Outcome of sonography-based minimally invasive surgery for deep infiltrating endometriosis of the ureter and urinary bladder - a retrospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018 Mar;97(3):277–84.
45. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *The Lancet*. 2004 Nov;364(9447):1789–99.
46. Zondervan KT, Becker CM, Koga K, Missmer SA, Taylor RN, Viganò P. Endometriosis. *Nat Rev Dis Primer*. 2018 Jul 19;4(1):9.
47. Sodré RL, Yamamoto ST, Secco LG, Oliveira TA, Mariani Neto C. Primary umbilical endometriosis: excision and neo-omphaloplasty. *Rev Bras Cir Plástica RBCP – Braz J Plast Sugery*. 2017;32(1):151–4.
48. Danielpour PJ, Layke JC, Durie N, Glickman LT. Scar endometriosis - a rare cause for a painful scar: A case report and review of the literature. *Can J Plast Surg J Can Chir Plast*. 2010;18(1):19–20.
49. Leite GKC, Carvalho LFPD, Korkes H, Guazzelli TF, Kenj G, Viana ADT. Scar endometrioma following obstetric surgical incisions: retrospective study on 33 cases and review of the literature. *Sao Paulo Med J*. 2009 Sep;127(5):270–7.
50. Ding Y, Zhu J. A retrospective review of abdominal wall endometriosis in Shanghai, China. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 2013 Apr;121(1):41–4.
51. Kyamidis K, Lora V, Kanitakis J. Spontaneous cutaneous umbilical endometriosis: Report of a new case with immunohistochemical study and literature review. *Dermatol Online J [Internet]*. 2011 Jul 1 [cited 2023 Dec 21];17(7). Available from: <https://escholarship.org/uc/item/3mj2444n>
52. Stojanovic M, Brasanac D, Stojicic M. Cutaneous inguinal scar endosalpingiosis and endometriosis: case report with review of literature. *Am J Dermatopathol*. 2013 Apr;35(2):254–60.
53. Nisenblat V, Bossuyt PM, Shaikh R, Farquhar C, Jordan V, Scheffers CS, et al. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Gynaecology and Fertility Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2016 May 1 [cited 2023 Dec 21];2016(5). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012179>
54. O DF, Flores I, Waelkens E, D'Hooghe T. Noninvasive diagnosis of endometriosis: Review of current peripheral blood and endometrial biomarkers. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018 Jul;50:72–83.
55. Liang XH, Kleeman LK, Jiang HH, Gordon G, Goldman JE, Berry G, et al. Protection against fatal Sindbis virus encephalitis by beclin, a novel Bcl-2-interacting protein. *J Virol*. 1998 Nov;72(11):8586–96.
56. Cornillie FJ, Brosens IA, Vasquez G, Riphagen I. Histologic and ultrastructural changes in human endometriotic implants treated with the antiprogesterone steroid ethynorgestrienone (gestrinone) during 2 months. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol*. 1986;5(2):95–109.
57. Zhang L, Liu Y, Xu Y, Wu H, Wei Z, Cao Y. The expression of the autophagy gene beclin-1 mRNA and protein in ectopic and eutopic endometrium of patients with endometriosis. *Int J Fertil Steril*. 2015;8(4):429–36.
58. Mei J, Zhu XY, Jin LP, Duan ZL, Li DJ, Li MQ. Estrogen promotes the survival of human secretory phase endometrial stromal cells via CXCL12/CXCR4 up-regulation-mediated autophagy inhibition. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2015 Jul;30(7):1677–89.
59. Role for autophagy-related markers Beclin-1 and LC3 in endometriosis.
60. Ren Y, Mu L, Ding X, Zheng W. Decreased expression of Beclin 1 in eutopic endometrium of women with adenomyosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2010 Oct;282(4):401–6.
61. Liu H, Zhang Z, Xiong W, Zhang L, Xiong Y, Li N, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α promotes endometrial stromal cells migration and invasion by upregulating autophagy in endometriosis. *Reprod Camb Engl*. 2017 Jun;153(6):809–20.
62. Lu H, Li S, Wu Q. Retinoic acid regulates endometriotic stromal cell growth through upregulation of Beclin1. *Arch Gynecol Obstet*. 2018 Jan;297(1):93–9.
63. Zheng J, Luo X, Bao J, Huang X, Jin Y, Chen L, et al. Decreased Expression of HOXA10 May Activate the Autophagic Process in Ovarian Endometriosis. *Reprod Sci*. 2018 Sep;25(9):1446–54.

64. Ding Y, Zhu Q, He Y, Lu Y, Wang Y, Qi J, et al. Induction of autophagy by Beclin-1 in granulosa cells contributes to follicular progesterone elevation in ovarian endometriosis. *Transl Res.* 2021 Jan;227:15–29.
65. Zeller JM, Henig I, Radwanska E, Dmowski WP. Enhancement of Human Monocyte and Peritoneal Macrophage Chemiluminescence Activities in Women With Endometriosis. *Am J Reprod Immunol Microbiol.* 1987 Mar;13(3):78–82.
66. Ivanova D, Bakalova R, Lazarova D, Gadjeva V, Zhelev Z. The impact of reactive oxygen species on anticancer therapeutic strategies. *Adv Clin Exp Med Off Organ Wroclaw Med Univ.* 2013;22(6):899–908.
67. Lu H, Hu H, Yang Y, Li S. The inhibition of reactive oxygen species (ROS) by antioxidants inhibits the release of an autophagy marker in ectopic endometrial cells. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2020 Mar;59(2):256–61.
68. Yoshimoto C, Iwabuchi T, Shigetomi H, Kobayashi H. Cyst fluid iron-related compounds as useful markers to distinguish malignant transformation from benign endometriotic cysts. *Cancer Biomark Sect Dis Markers.* 2015;15(4):493–9.
69. Van Langendonck A. Characterization of iron deposition in endometriotic lesions induced in the nude mouse model. *Hum Reprod.* 2004 Apr 22;19(6):1265–71.
70. Iwabuchi T, Yoshimoto C, Shigetomi H, Kobayashi H. Oxidative Stress and Antioxidant Defense in Endometriosis and Its Malignant Transformation. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015:1–7.
71. Wang Y, Yu L, Ding J, Chen Y. Iron Metabolism in Cancer. *Int J Mol Sci.* 2018 Dec 27;20(1):95.
72. Vitale SG, Capriglione S, Peterlunger I, La Rosa VL, Vitagliano A, Noventa M, et al. The Role of Oxidative Stress and Membrane Transport Systems during Endometriosis: A Fresh Look at a Busy Corner. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:7924021.
73. Fujimoto Y, Imanaka S, Yamada Y, Ogawa K, Ito F, Kawahara N, et al. Comparison of redox parameters in ovarian endometrioma and its malignant transformation. *Oncol Lett [Internet].* 2018 Jul 31 [cited 2023 Dec 26]; Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2018.9242>
74. Wegiel B, Nemeth Z, Correa-Costa M, Bulmer AC, Otterbein LE. Heme Oxygenase-1: A Metabolic Nike. *Antioxid Redox Signal.* 2014 Apr 10;20(11):1709–22.
75. Sedlak TW, Saleh M, Higginson DS, Paul BD, Juluri KR, Snyder SH. Bilirubin and glutathione have complementary antioxidant and cytoprotective roles. *Proc Natl Acad Sci.* 2009 Mar 31;106(13):5171–6.
76. Adeoye O, Olawumi J, Opeyemi A, Christiania O. Review on the role of glutathione on oxidative stress and infertility. *JBRA Assist Reprod [Internet].* 2017 [cited 2023 Dec 26]; Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/1518-0557.20180003>
77. Van Langendonck A, Casanas-Roux F, Donnez J. Iron overload in the peritoneal cavity of women with pelvic endometriosis. *Fertil Steril.* 2002 Oct;78(4):712–8.
78. Murray PJ, Wynn TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nat Rev Immunol.* 2011 Nov;11(11):723–37.
79. Yamada Y, Uchiyama T, Ito F, Kawahara N, Ogawa K, Obayashi C, et al. Clinical significance of M2 macrophages expressing heme oxygenase-1 in malignant transformation of ovarian endometrioma. *Pathol - Res Pract.* 2019 Apr;215(4):639–43.
80. Brouard S, Berberat PO, Tobiasch E, Seldon MP, Bach FH, Soares MP. Heme oxygenase-1-derived carbon monoxide requires the activation of transcription factor NF-kappa B to protect endothelial cells from tumor necrosis factor-alpha-mediated apoptosis. *J Biol Chem.* 2002 May 17;277(20):17950–61.
81. Soares MP, Seldon MP, Gregoire IP, Vassilevskaia T, Berberat PO, Yu J, et al. Heme oxygenase-1 modulates the expression of adhesion molecules associated with endothelial cell activation. *J Immunol Baltim Md 1950.* 2004 Mar 15;172(6):3553–63.
82. Milewski Ł, Ścieżyńska A, Ponińska J, Soszyńska M, Barcz E, Roszkowski PI, et al. Endometriosis Is Associated with Functional Polymorphism in the Promoter of Heme Oxygenase 1 (HMOX1) Gene. *Cells.* 2021 Mar 21;10(3):695.

EKLER

EK 1: ETİK KURUL ONAY FORMU

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU					
SAYI:		Tarih: 27.09.2023			
KONU: Etik Kurulu Kararı					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Karın Ön Duvarı Endometriozisinde Heme oxygenase-1 (HO-1) ve Beclin-1 Ekspresyonunun 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			
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof Dr. Abdulkadir Turgut- Doç. Dr. Meryem Hocaoglu- Dr. Fatma Canan Karabaş- Dr Öğretim Üyesi Elif Gelenli Dolanbay- Dr. Tugay Mert-			
	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		☐			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐			
	İlaç dışı klinik araştırma	☐			
	Retrospektif	☐			
		☐			
	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 ☐	
DEĞERLENDİRİLE N DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SİGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GUVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2023/0641	Tarih: 27.09.2023			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekeceği, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya 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 Kurumundan izin alınması gerekmektedir.				

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
 Etik Kurulu Başkanı
 Unvanı: Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER
 İmza:

EK 1 (devam): ETİK KURUL ONAY FORMU

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU									
SAYI:					Tarih: 27.09.2023				
KONU: Etik Kurulu Kararı									
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI					Karin Ön Duvarı Endometriozisinde Heme oxygenase-1 (HO-1) ve Beclin-1 Ekspresyonunun 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 ilişkisi		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☒	☐	☐	☒	☒	☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☒	☐	☐	☒	☐	☒	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☐	☒	☐	☒	☐	☒	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☒	☐	☐	☒	☐	☒	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☒	☐	☐	☒	☒	☐	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☐	☒	☐	☒	☒	☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☐	☒	☐	☒	☐	☒	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☐	☒	☐	☒	☒	☐	
Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☐	☒	☐	☒	☒	☐	
Dr Öğretim Üyesi Ergül Demirçivi	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☐	☒	☐	☒	☒	☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	☒	☐	☐	☒	☒	☐	
Saliha Şahin	İşçi		☐	☒	☐	☒	☒	☐	
*:Toplantıda Bulunma Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi									
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ Etik Kurulu Başkanı Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER İmza:									

EK 2: BÜTÇE

Araştırmanın Başlığı: Karın Ön Duvarı Endometriozisinde Heme oxygenase-1 (HO-1) ve Beclin-1 Ekspresyonunun Araştırılması

69.697,50 TL tarafımızca karşılanacaktır.

SN	MARKA	ÜRÜN KODU	ÜRÜN CİNSİ & ÖZELLİKLERİ	KDV	MİKTARI	BİRİMİ	BİRİM FİYATI	TUTARI (TL)
1	EPITOMICS	AC-0276RUO	Beclin-1 [EP304] Conc. 0.1mL (1:100-200)	20%	1	ADET	13.500,00 TL	13.500,00 TL
2	CellSignaling	CST 26416S	HO-1 [E8B7A] Conc. 0.1mL (1:200-800)	20%	1	ADET	19.500,00 TL	19.500,00 TL
3	EPREDIA	TP-060-HL	UltraVision Polyvalent (Rabbit-Mouse) HRP Kit [60mL]	10%	1	ADET	12.000,00 TL	12.000,00 TL
4	EPREDIA	TA-060-HD	DAB Chromogen Kit [60mL]	10%	1	ADET	3.750,00 TL	3.750,00 TL
5	EPIPLAST	IHC-TBS10-1L	EPI-IHC TBS Ph:7.6 10X [1L]	10%	1	ADET	900,00 TL	900,00 TL
6	EPIPLAST	IHC-TEB10-1L	EPI-IHC Tris-EDTA Buffer pH:9.0 10X [1L]	10%	1	ADET	1.500,00 TL	1.500,00 TL
7	EPIPLAST	EP-KL250B	KASET Kapaklı [250Ad]	10%	250	ADET	1,50 TL	375,00 TL
8	ERMA	ER 08-636-0	MIKROTOM BICAGI, PATHO CUTTER-R [50Ad]	10%	2	PAKET	2.250,00 TL	4.500,00 TL
9	EPIGLASS	EG-SC4550W	LAM, Renkli, 45 Rodajlı [50/PK]	20%	5	PAKET	90,00 TL	450,00 TL
10	EPIGLASS	EG-SP9072W	LAM, Positif Yüklü, 90 Rodajlı [72/PK]	20%	10	PAKET	300,00 TL	3.000,00 TL
11	EPIGLASS	EG-CS2460	LAMEL, 24x60mM [100/PK]	20%	10	PAKET	52,50 TL	525,00 TL

KDV HARIÇ TOPLAM:	60.000,00 TL
%10 KDV:	2.302,50 TL
%20 KDV:	7.395,00 TL
GENEL TOPLAM:	69.697,50 TL

Araştırmanın Kaynağı: Araştırmacılar tarafından karşılanacaktır.

Toplam Tutar (TL): 69.697,50 TL

Araştırma ile ilgili rutin/rutin dışı test, laboratuvar vb. muayenelerinin bedelinin kamuya ait fon ve bütçelerden veya özel sağlık sigortalarından karşılanmayacağını veya kişiye ödettirilmeyeceğini, araştırmayı destekleyen kişi veya kuruluş tarafından ödeneceğini taahhüt ederim.

EK 3: GÖNÜLLÜ OLUR FORMU



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

KLİNİK ARAŞTIRMALAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırmanın Adı: Karın Ön Duvarı Endometriozisinde Heme oxygenase-1 (HO-1) ve Beclin-1 Ekspresyonunun Araştırılması

Sorumlu Araştırmacının Adı: Prof. Dr. Abdulkadir Turgut (I.Tez Danışmanı)

Diğer Araştırmacıların Adı:

Doç. Dr. Meryem Hocaoglu (II.Tez Danışmanı)

Dr. Fatma Canan Karabaş

Dr. Öğr. Üyesi Elif Gelenli Dolanbay

Dr. Tugay Mert

“Karın Ön Duvarı Endometriozisinde Heme oxygenase-1 (HO-1) ve Beclin-1 Ekspresyonunun Araştırılması” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, **araştırma** amaçlı olarak yapılmaktadır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapıldığını, sizinle ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırın ve bu bilgileri ailenizle ve/veya doktorunuzla tartışın. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir.

EK 3 (devam): GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Çalışmanın amacı ve dayanağı

Endometriozis (çikolata kisti hastalığı) rahim boşluğunu oluşturan dokunun (zarın) olması gereken yeri dışında farklı bölgelerde büyümesi ile karakterize yaygın, kronik bir iltihabi hastalıktır. Çikolata kisti hastalığı, adet dönemlerinde, cinsel ilişki ile şiddetli ağrıya yol açan ve hayat kalitesini oldukça bozan ve çoğu zaman ilerleyici bir hastalıktır. Çikolata kisti hastalığının bir bölümü rahim boşluğu zarının operasyonlar sonrası karında cilt altı, yağ dokusu gibi karın ön duvarına yerleşmesi sonucu oluşur ve buna jinekolojik organlar dışı karın ön duvarı endometriozisi denir. Bu durumda hastaların adet dönemlerinde karında eski operasyon yarasına yakın alanda (sıklıkla sezaryen yarasına) şişme ve ağırlı kitle hissi olur. Adet dönemlerinde büyüme ve şişlik yaparak kişinin konforunun bozulmasına neden olabilir. Net bir tedavisi olmamakla birlikte ilaç tedavisi çoğunlukla hastanın belirtilerini azaltmaya yöneliktir. Son dönemdeki çalışmalar karın ön duvarı endometriozisi hastalığında ilaç tedavisinin yeterli olmadığını operasyon ile kitlenin alınması gerektiğini göstermiştir. Bundan hareketle bizim planladığımız çalışma karın ön duvarı endometriozisi olan hastalarda ileride ilaç tedavisi geliştirmeye yönelik olacaktır. Endometriozis (çikolata kisti) hastalığında daha önce bazı çalışmalarda dokuda bakılan iki belirteç olan Beclin -1 ve Hem oxygenase -1 isimli molekülleri çalışmayı planladık. çıkarılan endometriozis (çikolata kisti) dokusu ile endometriozis olmayan kadınların rahim içi zarı dokusu ile karşılaştırılarak laboratuvarında çalışılacaktır. Hastalardan oluşan grup karın duvarı endometriozisi olan ve bununla ilgili şikayetleri olup operasyona klinik gereklilik durumunda karar veriler olgulardan oluşacaktır. Endometriozis olmayan grup (kontrol grup) ise miyom, yumurtalık kisti gibi nedenler (iyi huylu jinekolojik hastalılar) ile cerrahi tedaviye karar verilen ve tıbbi gereklilik ile rahim içi zarından örnek alınacak hastalardan oluşacaktır. Çalışmaya katılmaya karar vermeniz halinde hasta grubu (karın duvarı endometriozis) veya kontrol grubu (iyi huylu jinekolojik hastalılar) içinde yer almanız beklenmektedir. Bu çalışmaya katıldığınızda size çalışmanın gereksinimi nedeniyle hiçbir tedavi uygulanmayacaktır. Tıbbi gereklilik dışında bir izlem veya tedavi asla uygulanmayacaktır. Ayrıca, bu çalışmanın sonucunda elde edilen bulguların ileride karın ön duvarı endometriozisi hastalığının ilaç ile tedavisine ışık olabileceğini düşünüyoruz. Çalışmaya katılmanız halinde sizin de bu yolda katkınız mümkün olacaktır.

EK 3 (devam): GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Dikkat edilmesi gereken hususlar:

- Araştırma konusuyla ilgili ve gönüllünün araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde gönüllü veya kanuni temsilcisi zamanında bilgilendirilecektir.
- İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, kurum ve diğer ilgili sağlık otoriteleri gönüllünün orijinal tıbbi kayıtlarına doğrudan erişimde bulunabilecektir. Ancak bu bilgiler gizli tutulup, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla gönüllü veya kanuni temsilcisi söz konusu erişime izin vermiş olacaktır.
- Gönüllünün kimliğini ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacaktır. Kamuoyuna açıklanmayıp; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi gönüllünün kimliği gizli kalacaktır.
- Araştırma konusuyla ilgili ve gönüllünün araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde gönüllü veya kanuni temsilcisi zamanında bilgilendirilecektir.

Gönüllünün beyanı

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde, Prof. Dr. Abdülkadir TURGUT tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağının bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

EK 3 (devam): GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Fatma Canan Karabaş 'ı numaralı telefonda arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

EK 4: İNTİHAL RAPORU



Date: February, 12 2024

Plagiarism Scan Report



0%
Plagiarised



100%
Unique

Words Statistics

Words	6655
Characters	55398

Exclude URL

None

Content Checked For Plagiarism

1. GİRİŞ VE AMAÇ Endometriozis, fonksiyonel endometrial gland ve epitelinin uterus dışında yerleşmesi ile oluşan kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1). Endometriozis genellikle pelvik kavite içerisinde görülmekte olup, ekstrapelvik yerleşimi de görülebilir. En yaygın ekstra pelvik yerleşimi karın ön duvarıdır. Karın ön duvarı endometriozisi, endometrial dokunun abdominal peritonun üstünde olmasıdır; %0,04 ile %5 sıklığında görülür. Cerrahi operasyon öyküsü olan hastalarda skar hattında görülebildiği gibi cerrahi geçirmeyen hastalarda da karın ön duvarı endometriozisi bildirilmiştir (2). Hastalar, ele gelen kitle, siklik ağrı semptomları ile başvurabildikleri gibi, dispareni, diskezi, kronik pelvik ağrı gibi endometriozis semptomları ile de başvurabilirler. Karın ön duvarı endometriozisine sebep olabilecek risk faktörleri biliniyor olsa da hastalığın patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır ve etkili bir medikal tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Endometriozis patofizyoloji üzerine yapılan son çalışmalar, otofaji mekanizmasının endometriozis patogenezinde önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Otofaji, hasarlı hücrelerin apoptozisi ve yeniden yapılanmasına yardımcı olarak hücrel homeostazisi sürdürmek için düzenleyici rol alır. Beklin-1, otofaji ile ilgili tanımlanmış 32 Atg genden biridir ve otofaji sürecinde kritik bir rol oynar. Endometriozis patogenezinin hasarlı hücrelerin otofaji yoluyla yok edilememesi ile ilişkili olduğu düşünülebilir. Ayrıca, çalışmalar, endometriozisli hastalarda düşük otofaji seviyelerinin inflamasyonun aktivasyonuna yol açtığını ve bunun da endometriozis gelişimine katkıda bulunduğunu ortaya koymuştur (3). Bu nedenle, Beklin-1 ekspresyonunda değişikliklerin endometriozis gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (4). Hem oksijenaz-1 (HO-1) stres duyarlı bir enzimdir. HO-1 ekspresyonunun dokuda anti-inflamatuvar ve antioksidan etkileri, endometriozis sürecinde önemli bir rol oynayabilir. HO-1'in yüksek düzeyde ifade edildiği hormonal tedaviye dirençli endometriozis olgularında, inflamasyonu azaltıcı etkisiyle önemli bir etkiye sahip olabileceği düşünülmektedir (4). Yapılan çalışmalar sağlıklı endometrium ile karşılaştırıldığında Beklin-1 ve Hem Oksijenaz-1'in endometriozis dokusunda değişken ekspresyonlarını göstermektedir (5). Ancak literatür tarandığında karın ön duvarı endometriozisinde Beklin-1 ve Hem Oksijenaz-1'in araştırıldığı yeterli çalışma bulunmamaktadır. Karın ön duvarı endometriozisinde halen mevcut medikal

Page 1 of 14