



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

**ENDOMETRİOZİSTE MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEMEDE SAPTANAN VİSERAL
ADİPOZİTENİN HASTALIĞIN ŞİDDETİ VE
KLİNİK SEMPTOMLARI İLE İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. İrem YANMAZ

UZMANLIK TEZİ

**Şubat 2024
İSTANBUL**



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

**ENDOMETRİOZİSTE MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEMEDE SAPTANAN VİSERAL
ADİPOZİTENİN HASTALIĞIN ŞİDDETİ VE
KLİNİK SEMPTOMLARI İLE İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. İrem YANMAZ

**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. İrem YANMAZ'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu “ENDOMETRİOZİSTE MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMEDE SAPTANAN VİSSERAL ADİPOZİTENİN HASTALIĞIN ŞİDDETİ VE KLİNİK SEMPTOMLAR İLE İLİŞKİSİNİN 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

“ENDOMETRİOZİSTE MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMEDE SAPTANAN VİSERAL ADİPOZİTENİN HASTALIĞIN ŞİDDETİ VE KLİNİK SEMPTOMLAR İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI” isimli uzmanlık tezinde Dr. İrem YANMAZ;

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

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. İrem YANMAZ



TEŞEKKÜR

Bilgi birikimi ve deneyimlerini bize aktarmaktan hiçbir zaman kaçınmayan, klinik işleyişin dışında akademik anlamda da ilerlemenin önemini her fırsatta vurgulayan ve bizi bu yönde destekleyen değerli hocam Prof. Dr. Abdulkadir TURGUT'a asistanlık eğitimim boyunca olan katkılarından dolayı sevgi ve saygılarımı sunarak teşekkür ederim.

Çalışkanlığı, akademik anlamdaki başarısı, cerrahi, hasta yönetimi, insan ilişkileri gibi birçok konuda örnek aldığım, her daim bilgilerini sabırla ve keyifle aktaran, tez çalışmalarım süresince desteğini hiçbir zaman esirgemeyen çok değerli Doç. Dr. Meryem HOCAOĞLU'na sevgilerimi ve saygılarımı sunarak teşekkürü borç bilirim.

Her daim bilgilerini sabırla ve keyifle aktaran, hasta yönetimi ve hasta ilişkileri anlamında çok şey öğrendiğim, asistan eğitimine verdiği önemle asistanlığım süresince geçirdiğim en öğretici bir ayın mimarı olan değerli perinatoloji uzmanımız Doç. Dr. Reyhan AYAZ BİLİR'e sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince mesleki becerilerimin, cerrahi nosyonumun gelişmesine katkıları olan, bilgilerini ve tecrübelerini özveriyle aktaran, meslek hayatım boyunca hatırlayacağım değerli bilgileri aktaran saygıdeğer uzman abi ve ablalarım teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım, başından sonuna kadar son derece zorlu süreçlerden geçtiğimiz bu klinik ortamını eğlenceli hale getiren, bazen üzüldüğümüz, yorulduğumuz ama en çok da beraber güldüğümüz çalışma arkadaşlarım, dostlarım Fatma Canan KARABAŞ'a, Atilla KUNT'a başta olmak üzere hepsi birbirinden kıymetli asistan arkadaşlarıma, üzerimdeki emeği büyük olan sevgili kıdemlilerime sonsuz teşekkürlerimi iletirim.

Beni yetiştirip bugünlere getiren, eğitim hayatım boyunca maddi manevi desteklerini her zaman fazlasıyla hissettiren, her türlü kararında arkamda olan, hepsinden önemlisi bir çocuk için en değerli şey olan sevgi dolu bir ailede büyüme fırsatını bana sunan canım annem Emriye YANMAZ, canım babam Muharrem Yanmaz'a çok teşekkür ederim. Bana çok keyifli sevgi dolu kardeşlik duygusunu hissettiren, mesleğimi seçmemde ve bu süreçte hep yanımda olan canım abim Ergün YANMAZ'a ve canım ablam Ebru BERKSUN'a sonsuz desteği için çok teşekkür ederim.

Hepiniz iyi ki varsınız...



İÇİNDEKİLER

YAZAR BİLDİRİMİ.....	iii
BİLGİLENDİRME.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	ix
TABLO LİSTESİ.....	xi
ŞEKİL LİSTESİ.....	xii
ÖZET.....	xiii
ABSTRACT.....	xv
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ENDOMETRİOZİS TANIMI	3
2.2. EPİDEMİYOLOJİ VE İNSİDANSI	3
2.3. RİSK FAKTÖRLERİ.....	3
2.4. ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ	4
2.4.1. Retrograd menstruasyon.....	4
2.4.2. Çöломik metaplazi	4
2.4.3. İndüksiyon teorisi.....	4
2.4.4. Alternatif teoriler	5
2.5. ENDOKRİN VE LOKAL FAKTÖRLER.....	5
2.6. GENETİĞİN ROLÜ	5
2.7. İMMÜN SİSTEMİNİN ROLÜ.....	6
2.8. KLİNİK PREZENTASYON	6
2.9. YAYGIN KLİNİK SEMPTOMLAR.....	7
2.9.1. Disparoni	7
2.9.2. Dizüri.....	7
2.9.3. İshal, kabızlık ve/veya karın krampları.....	8
2.9.4. Karın ön duvarı ağrısı.....	8
2.9.5. Doğal seyir.....	8
2.9.6. Ekstragenital endometriozis	8
2.9.7. İnfertilite.....	8
2.10. TANI	9

2.10.1. Öyküye dayalı yaklaşım	9
2.10.2. Fizik muayeneye dayalı yaklaşım	10
2.10.3. Semptomlar üzerinden yaklaşım	10
2.11. LAPAROSKOPİ	10
2.12. RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	11
2.13. LABORATUVAR	12
2.14. SINIFLANDIRMA	13
2.15. EVRELEME	16
2.16. TEDAVİ	16
2.16.1. İzlem yöntemi	16
2.16.2. Medikal tedavi	16
2.16.2.1. Nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ)	16
2.16.2.2. Oral kontraseptifler (OKS)	16
2.16.2.3. Progestinler	17
2.16.2.4. Progesteron antagonistleri	17
2.16.2.5. Dienogest	17
2.16.2.6. Gonadotropin salgılatıcı hormon agonistleri (GnRHa)	18
2.16.2.7. Aromataz inhibitörleri	18
2.16.2.8. Selektif progesteron reseptör modölatörleri (SPRM)	18
2.16.2.9. Selektif östrojen reseptör modölatörleri (SERM)	19
2.16.2.10. Gonadotropin salgılatıcı hormon antagonistleri	19
2.17. CERRAHİ TEDAVİ	19
2.18. CERRAHİ PLANLAMA	20
2.19. ENDOMETRİOZİS VE MALİGNİTE	21
2.20. ENDOMETRİOZİSTE YAĞ DAĞILIMI VE VÜCUT KOMPOZİSYONU	21
2.21. ENDOMETRİOZİSTE DÜŞÜK BKİ	22
2.22. ENDOMETRİOZİS İNFLAMASYON	22
2.23. VİSSERAL ADİPOZ DOKU İLE İNFLAMASYON İLİŞKİSİ	23
3. GEREÇ ve YÖNTEM	24
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇ	53
KAYNAKLAR	54
EKLER	
EK 1: ETİK KURUL ONAY FORMU	
EK 2: İNTİHAL RAPORU	

KISALTMALAR

AFP	: Alfa fetoprotein
AFS	: American Fertility Society
AMH	: Anti müllerian hormon
aPTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
BKİ	: Beden kitle indeksi
BT	: Bilgisayarlı tomografi
C/S	: Sezeryan
CA-125	: Kanser antijeni-125
CA-15-3	: Kanser antijeni-15-3
CA-19-9	: Kanser antijeni-19-9
CEA	: Karsinoembriyonik antijen
CGH	: Yüksek verimli yüksek çözünürlüklü karşılaştırmalı genomik hibridizasyon
COX-1	: Siklooksijenaz-1
COX-2	: Siklooksijenaz-2
CRP	: C reaktif protein
DEXA	: Kemik dansitometri
DİE	: Derin infiltratif endometriozis
E2	: Östradiol
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
ESHRE	: European Society of Human Reproduction and Embryology
FSH	: Folikül uyarıcı hormon
GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
GWAS	: Tüm genom ilişkilendirme çalışmaları
HGB	: Hemoglobin
HTC	: Hematokrit
IL-10	: İnterlökin-10
IL-13	: İnterlökin-10
IL-6	: İnterlökin-6
INR	: International normalized ratio
IVF	: İn vitro fertilizasyon
KOK	: Kombine Oral Kontraseptifler
KPA	: Kronik pelvik ağrı
L/S	: Laparoskopi

L/T	: Laparotomi
LCM	: Lazer yakalamalı mikrodiseksiyon
LH	: Luteinizan hormon
LNG RİA	: Levonorgestrelli rahim içi araç
MPV	: Ortalama trombosit hacmi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NK	: Doğal öldürücü
NLR	: Nötrofil-lenfosit oranı
NSAİİ	: Nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar
NSAİİ	: Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar
NSD	: Normal spontan doğum
OKS	: Oral kontraseptifler
PGF2-a	: Prostaglandin F2 alfa
PLT	: Trombosit
PT	:Protrombin zamanı
RDW	: Kırmızı hücre dağılım genişliği
SAT	: Subkutanöz adipoz doku
SERM	: Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri
SHBG	: Seks hormon bağlayıcı globulin
SPRM	: Selektif progesteron reseptör modülatörleri
TAT	: Total adipoz doku
TF	: Doku faktörü
TLH + BSO	: Total laparoskopik histerektomi ve bilateral salpingoooferektomi
TNF-a	: Tümör nekrozis faktör alfa
TT	: Trombin zamanı
TVUS	: Transvaginal ultrason
USL	: Uterosakral ligament
VAT	: Visseral adipoz doku
VATI	: VAT indeks
WAT	: Beyaz yağ dokusu
WBC	: Beyaz kan hücresi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
YÜT	: Yardımcı Üreme Teknikleri

TABLO LİSTESİ

Tablo 4.1. Preoperatif dönemde hastalara ait demografik ve klinik sonuçlar.....	29
Tablo 4.2. Katılımcılara ait intraoperatif sonuçlar.....	30
Tablo 4.3. Hastalara ait preoperatif biyokimyasal parametreler.	32
Tablo 4.4. SAT, VAT ve VATI skorları ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesi.....	39
Tablo 4.5. Preoperatif dönemde hastaların demografik, klinik, biyokimyasal ve cerrahi parametrelerin VATI skoruna olan etkisinin lojistik regresyon analizi sonuçları.	40
Tablo 4.6. Preoperatif dönemde hastalara ait SAT, VAT ve VATI skorlarının klinik parametreler için kestirim değerini belirlemeye yönelik yapılan ROC analizi sonuçları.	42
Tablo 4.7. İnfertilite için SAT, dismenore için VAT ve geçirilmiş endometriosis cerrahisi öyküsü için VATI skorlarının ROC analizi ile ilgili sonuçları.....	43
Tablo 4.8. İnfertilite için SAT, dismenore için VAT ve geçirilmiş endometriosis cerrahisi öyküsü için VATI skorlarının kestirim noktası.	46

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1.	Laparaskopide barut yanığı lezyon görünümü.....	11
Şekil 2.2.	Endometriotik odağın transvaginal (TVUS) görüntüsü.	12
Şekil 2.3.	T1A da belirgin hiperintens endometrioma görüntüsü.	12
Şekil 2.4.	Revize Amerikan üreme tıbbı cemiyeti (ASRM) sınıflaması	14
Şekil 2.5.	ENZIAN sınıflandırma sistemi (ENZIAN 2012, derin infiltran endometriozis sınıflandırması).	15
Şekil 2.6.	Laparoskopik endometriozis cerrahisi görüntüsü.	20
Şekil 3.1.	MRG’de visceral ve subkutan adipoz doku ölçüm tekniği.	26
Şekil 4.1.	Anormal uterin kanamanın gruplara göre dağılımı.	33
Şekil 4.2.	İnfertilitenin gruplara göre dağılımı.	33
Şekil 4.3.	Dismenorenin gruplara göre dağılımı.	34
Şekil 4.4.	Disparoninin gruplara göre dağılımı.	34
Şekil 4.5.	Pelvik ağrının gruplara göre dağılımı.....	35
Şekil 4.6.	Diskezinin gruplara göre dağılımı.....	35
Şekil 4.7.	Bası semptomunun gruplara göre dağılımı.....	36
Şekil 4.8.	Endometrioma büyümesi durumunun gruplara göre dağılımı.	36
Şekil 4.9.	Beden kitle indeksinin gruplara göre dağılımı.....	37
Şekil 4.10.	SAT, VAT ve VATI değerlerinin bireysel katsayı grafikleri.	38
Şekil 4.11.	Preoperatif dönemdeki hastalara ait SAT, VAT ve VATI skorlarının infertiliteye göre ROC eğrisi grafiği.	44
Şekil 4.12.	Preoperatif dönemdeki hastalara ait SAT, VAT ve VATI skorlarının dismenoreye göre ROC eğrisi grafiği.....	44
Şekil 4.13.	Preoperatif dönemdeki hastalara ait SAT, VAT ve VATI skorlarının disparoniye göre ROC eğrisi grafiği.	45
Şekil 4.14.	Preoperatif dönemdeki hastalara ait SAT, VAT ve VATI skorlarının geçirilmiş endometriozis cerrahisi öyküsüne göre ROC eğrisi grafiği.	45
Şekil 4.15.	Preoperatif dönemdeki hastalara ait SAT, VAT ve VATI skorlarının derin infiltratif endometriozise göre ROC eğrisi grafiği.	46

ÖZET

ENDOMETRİOZİSTE MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMEDE SAPTANAN VİSERAL ADİPOZİTENİN HASTALIĞIN ŞİDDETİ VE KLİNİK SEMPTOMLARI İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Endometriozisli hastalarda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) saptanan subkutan ve visseral adipoz doku oranının, hastalara ait demografik, klinik, biyokimyasal parametreler ve hastalığın evresi ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

Bu tez çalışmasına İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde Ocak 2004- Temmuz 2023 tarihleri arasında histopatolojik olarak endometriozis tanısı almış, 18-50 yaş ve MRG sonucuna ulaşılabilen 250 hasta dahil edildi. Hastaların operasyon öncesi yapılan MRG sonuçlarından faydalanılarak subkutanöz adipoz doku (SAT) ve visseral adipoz doku (VAT) oranları saptandı. Ardından VAT indeks (VATI): $(VAT\% = VAT/[VAT + SAT] \times 100)$ formülü ile hesaplandı. Endometriozis tanısı alan kadınlar VATI'ya göre Grup I: VAT index $\leq 0,265$, ve Grup II: VAT index > 0.265 şeklinde iki gruba ayrıldı. Grup I ve Grup II arasında klinik parametreler ve cerrahi sonuçlar karşılaştırıldı. Preoperatif dönemde hastalara ait SAT, VAT ve VATI skorları ile infertilite, dismenore, disparoni, geçirilmiş endometriozis cerrahisi öyküsü ve derin infiltratif endometriozis gibi basit istatistiksel analiz sonucu anlamlılık saptanan değişkenler tekrar daha ileri bir istatistiksel bir analiz yöntemi olan ROC analizi ile incelendi.

Grup I'de yer alan olguların yaş ortalaması $38,60 \pm 8,34$ iken Grup II'nin yaş ortalaması $42,22 \pm 7,59$ idi ($p = 0,003$). Grup I ve Grup II beden kitle indeksi (BKİ) bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,463$). Grup I'de olgular arasında dismenore sıklığı ($p = 0,045$) ve geçirilmiş endometriozis cerrahisi Grup II'ye göre istatistiksel anlamlı yüksekken ($p = 0,014$) endometriozis nedeniyle ilaç kullanımı Grup II'de daha yüksek bulundu ($p = 0,030$). Grup I'in SAT, Hb ve Htc ortalamaları grup II'den daha yüksekti; VAT, RDW ve CRP ortalamaları ise daha düşüktü. Yapılan lojistik regresyon analizi sonucuna göre preoperatif dönemde hastaların demografik, klinik,

biyokimyasal ve cerrahi parametrelerin VATI skorlarına anlamlı bir etkisi vardır ve varyansın %63,3'ünü açıklamaktadır ($R^2= 0,633$ (Cox ve Snell), Model $\chi^2(29)=104,288$, $p= 0,001$). WBC ($B=-3,957$, $SH= 1,999$, $p= 0,05$), CRP ($B= 0,143$, $SH= 0,053$, $p= 0,01$) ve nötrofil/lenfositin ($B= 9,346$, $SH= 4,522$, $p= 0,05$) anlamlı etkileyici oldukları görülmektedir. Buna göre CRP ve nötrofil/lenfosit skorlarının artması Grup I'den Grup II'ye doğruyken WBC'nin skorunun artması Grup II'den Grup I'e doğrudur.

Bize anlamlı sonuçlar sunan VATI değerlerinin metabolik ve inflamatuvar hastalıklar ile ilişkisinin BKİ' ne göre daha anlamlı ve objektif olduğunu düşünmekteyiz. VATI değerinin hastalıklar üzerine etkisi düşünülerek tedavi sürecinde yönlendirici olabileceği düşünülmekte olup birçok hastalıkta bize tedavi planında ve yönetiminde yeni kapı açma olanağı sunabilir.

Anahtar Kelimeler: Endometriozis; Manyetik Rezonans Görüntüleme, Subkutan adipoz doku; Visseral adipoz doku; Visseral adipoz doku indeksi; Beden kitle indeksi.

ABSTRACT

INVESTIGATING THE RELATIONSHIP BETWEEN VISCERAL ADIPOSITY DETECTED IN MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN ENDOMETRIOSIS AND THE SEVERITY OF THE DISEASE AND THE CLINICAL SYMPTOMS

We aimed to investigate the relationship between the subcutaneous and visceral adipose tissue ratio detected in magnetic resonance imaging (MRI) in patients with endometriosis and the patient's demographic, clinical, biochemical parameters and the stage of the disease.

This thesis study included 250 patients, aged 18-50, who were histopathologically diagnosed with endometriosis between January 2004 and July 2023, at Istanbul Medeniyet University, Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın City Hospital, Gynecology and Obstetrics Clinic, and whose MRI results were available. Subcutaneous adipose tissue (SAT) and visceral adipose tissue (VAT) ratios were determined using the patients' preoperative MRI results. Then, the VAT index (VATI): $(VAT\% = VAT/[VAT + SAT] \times 100)$ was calculated with the formula. Women diagnosed with endometriosis were divided into two groups according to VATI: Group I: VAT index ≤ 0.265 , and Group II: VAT index > 0.265 . Clinical parameters and surgical results were compared between Group I and Group II. In the preoperative period, patients' SAT, VAT, and VATI scores and variables that were found to be significant as a result of simple statistical analysis, such as infertility, dysmenorrhea, dyspareunia, previous endometriosis surgery history, and deep infiltrative endometriosis, were again examined with ROC analysis, which is a more advanced statistical analysis method.

While the average age of the cases in Group I was 38.60 ± 8.34 , the average age of Group II was 42.22 ± 7.59 ($p = 0.003$). When Group I and Group II were compared in terms of body mass index (BMI), no statistically significant difference was detected ($p = 0.463$). While the frequency of dysmenorrhea ($p = 0.045$) and previous endometriosis surgery among the cases in Group I was statistically significantly higher than in Group II ($p = 0.014$), drug use due to endometriosis was found to be higher in Group II ($p = 0.030$). While the SAT, Hb, and Htc averages of group I were higher than those of group II; VAT, RDW, and CRP averages are

lower. According to the results of the logistic regression analysis, demographic, clinical, biochemical, and surgical parameters of the patients in the preoperative period have a significant effect on the VATI scores and explain 63.3% of the variance ($R^2 = 0.633$ (Cox and Snell), Model χ^2 (29) = 104.288, $p = 0.001$). WBC ($B = -3.957$, $SH = 1.999$, $p = 0.05$), CRP ($B = 0.143$, $SH = 0.053$, $p = 0.01$) and neutrophil/lymphocyte ($B = 9.346$, $SH = 4.522$, $p = 0.05$) are seen to be significantly influential. Accordingly, while the increase in CRP and neutrophil/lymphocyte scores is from Group I to Group II, the increase in WBC score is from Group II to Group I.

We think that the relationship between VATI values, which provide us with meaningful results, and metabolic and inflammatory diseases is more meaningful and objective than BMI. Considering the effect of VATI value on diseases, it is thought that it can be a guide in the treatment process and may offer us the opportunity to open new doors in the treatment plan and management of many diseases.

Keywords: Endometriosis; Magnetic Resonance Imaging; Subcutaneous adipose tissue; Visceral adipose tissue; Visceral adipose tissue index; Body mass index.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Endometriozis, reproduktif çağıdaki kadınların %11'ini etkileyen, endometrial gland ve stromanın uterus dışında bulunduğu kronik sistemik bir hastalıktır (1). Kadınlarda pelvik ağrı ve dismenorenin en sık sebeplerinden birisidir. Hastalığın klinik tanısı, semptomları ve görüntüleme yöntemleri ile konulabilirken halen kesin tanının dokudan alınan biyopsi ile histopatolojik olarak konulduğu kabul edilir. İmplantların boyutu, konumu ve derinliğine göre hastalığın cerrahi evrelemesi yapılmaktadır (2). Endometriozis benign, genellikle progresif ve bazen nükslerle seyreden proinflatuar sitokin ve kemokinlerin artışı ile ilişkili östrojen bağımlı kronik inflammatuar bir hastalık olarak kabul edilir. Endometriozisli hastalarda endometrial lezyon, endometriotik kist sıvısı ve periton sıvısında immüniteden sorumlu hücre ve çeşitli sitokinlerin ekspresyon düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (3). Çeşitli teoriler öne sürülmesine karşın endometriozisin etiyopatogenezi halen tam olarak açıklanamamıştır. Etiyopatogenezinde immünolojik sistem, endokrin sistem, genetik ve çevresel faktörlerin rol aldığı, multifaktöriyel orijinli bir hastalık olduğu düşünülür (4).

Endometriozisli kadınların beden kitle indekslerinin (BKİ) sağlıklı kadınlar ile karşılaştırıldığında daha düşük olduğu saptanmıştır (5). Son dönemde yapılan çalışmalar, yağ dokusunun immünolojik özelliklere sahip olduğunu göstermiştir (6). Yağ dokusunun yerleşimine ve tipine göre farklı immünolojik özelliklere sahip olduğu ortaya çıkmıştır (6). Obezite durumunda makrofajlar yağ dokusuna sızar ve hem makrofajlar hem de adipositler tarafından çok sayıda adipositokin salınır (7). Anti-inflatuar olan M2 fenotip makrofajlar bağışıklık sistemi, endometriozis ve düşük adipozite ile ilişkilidir. Anti-inflatuar etkiye sahip olup fibroblast proliferasyonuna yardımcıdır (8). Başka bir çalışmada M2 makrofajlar zayıf farelerde daha yoğun olarak bulunduğu ortaya koyulmuştur (9). Obezite halinde, yağ dokusu makrofajlarının aktivasyonu sonucu adipositleri inflamasyondan koruyabilecek M2 makrofajların insülin direncine katkıda bulunan ve proinflatuar özelliklere sahip M1 makrofajlara dönüşümünü gerçekleştirir (9). Literatüre göz atıldığında endometriozisli hastaların yağ dokusu dağılımı ve manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) objektif olarak saptanan visseral adipoz doku oranı ile hastalığın klinik bulguları ve cerrahi sonuçları arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmalara rastlanmamıştır. Bu çalışmada, endometriozisli hastalarda MRG'de saptanan subkutan ve visseral adipoz doku oranının,

hastalara ait demografik, klinik, biyokimyasal parametreler, inflamasyon belirteçleri ve hastalığın evresi ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. ENDOMETRİOZİS TANIMI

Endometriozis reproduktif dönemdeki kadınların yaklaşık %5-15'inde görülen jinekolojik hastalıklardan birisi olup endometrial glandların ve stromanın uterus dışında yer alması olarak tanımlanır. Endometriozis, östrojen bağımlı, kronik sistemik inflamatuvar bir hastalıktır (1). Uterusun dışında yer alan endometrial dokular en sık pelvik viseral organlara ve periton üzerine implante olmaktadır. Endometriotik lezyonlar lokal östrojen, prostaglandin ve inflamatuvar sitokinleri sekrete ederek kronik pelvik ağrı (KPA) ve infertilite nedeni olabilmektedir (10).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ VE İNSİDANSI

Endometriozisin reproduktif dönemdeki her on kadından birini etkilediği rapor edilmiştir. Hastalığın prevalansının pik yaptığı yaş aralığı 25-35'tir. Ancak, premenarşal dönemdeki kız çocuklarında ve hormon replasman tedavisi alan postmenopozal kadınlarda da endometriozise rastlanabilmektedir (11). Endometrioziste hastalar sıklıkla dismenore, dispareni gibi şikayetler ile kliniğe başvurursa da yapılan çalışmalarda endometriozisli hastaların %7-10'unun asemptomatik seyrettiği bildirilmiştir. Bu nedenle endometriozisin gerçek prevalansını belirlemek mümkün olmamaktadır (12). Halen kesin tanının operasyon sırasında alınan doku örneklerinin histopatolojik incelenmesi ile konulduğu bilinmektedir (13,14). Bununla birlikte asemptomatik hastaların %7'sinde, benign nedenlerle histerektomi yapılan hastaların yaklaşık %15'inde, genital sistem anomalisi olan adölesan dönemdeki hastaların yaklaşık %40'ında, infertilite nedeni başvuru yapan hastaların yaklaşık %50'sinde ve KPA nedeniyle başvuran kadınların yaklaşık %70'inde endometriozis saptanmıştır (15).

2.3. RİSK FAKTÖRLERİ

Mevcut bilgiler ışığında endometriozisin etyopatogenezi hala net olarak açıklanamamış olup gizemini korumaktadır. Endometriozis gelişim riskinde artışa neden olan faktörler arasında kızıl saçlı olmak, erken menarş (<11 yaş menarş), menometroraji, kısa menstrual siklus (<27 gün), intrauterin diethylstilbestrol maruziyeti, alkol ve kafein

kullanımı, nulliparite, aile öyküsü, uzun boy, dioksin veya poliklorinat bifenil maruziyeti, Müllerian agenezi, östrojen içerikli medikal tedaviler, yağlı ve kırmızı etten zengin diyet bulunmaktadır. Risk faktörlerinin çoğu vücutta östrojen seviyesi artışı ile yakından ilişkilidir. Multiparite, artmış bel/kalça oranı, artmış BKİ, düzenli egzersiz yapıyor olmak, sebze ve meyve ağırlıklı beslenmek endometriozis için koruyucu faktörler arasında sayılmaktadır (16).

2.4. ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Endometriozis patogenezinde endometriotik odak içinde biriken eritrositlerin inflamatuvar bir süreç sonucu parçalanması nedeniyle pigmentli histiyositlerin ve hemosiderin yüklü makrofajların oluşması yer alır. Makroskopik ve mikroskopik incelemeye göre endometriotik lezyonlar, endometrioma, yüzeysel endometriotik implantlar ve derin infiltratif endometriozis olarak sınıflandırılır (17, 18). Endometriozis gelişimi için en sık kabul gören üç teori aşağıda sıralanmıştır:

2.4.1. Retrograd menstruasyon

Ektopik endometrial hücrelerin mens döneminde Fallop tüplerinden geriye kaçarak pelvis ve periton boşluğuna ulaşmasıdır (Sampson'un retrograd menstruasyon teorisi). Retrograd menstruasyonu destekleyen kanıtlar menstrual kanın vajina yoluyla drenajını önleyen ve dolayısıyla tubal reflüyü artıran genital trakt obstrüksiyonu olan kadınlarda endometriozis insidansının artmış olduğu gözlemine dayanmaktadır. Bununla birlikte kadınların %90'ında retrograd menstruasyon izlenmesine rağmen çoğunda endometriozis gelişmediği bilinir. Aslında hastalığın premenarşal dönemdeki kız çocuklarında da görülebiliyor olması etiyopatogenezi açıklamada başka teorilerin de varlığını düşündürmüştür (17).

2.4.2. Çöломik metaplazi

Çöломik epitelin endometrial dokuya dönüşümünün endometriozis başlangıcına neden olduğu kabul görmüş bir mekanizmadır. Endometriotik lezyonlar pariyetal periton, overin germinal epiteli ve Müllerian kanal çöломik duvar epitelinden köken alır (18).

2.4.3. İndüksiyon teorisi

Net olarak belirlenmemiş endojen bir biyokimyasal faktörün, andiferansiye peritoneal hücreleri endometrial dokuya dönüşmesi yönünde indükleyebileceğinin düşünüldüğü teoridir (19).

2.4.4. Alternatif teoriler

Endometriozise neden olan ektopik endometrial doku kaynakları arasında mezotelyum, kök hücreler, Müllerian kalıntıları, kemik iliği kök hücreleri ve embriyonik kalıntılar bulunur. Bunun yanı sıra, endometrial hücrelerin lenfatik ve vasküler yayılımı ve azalmış immünolojik klirensi alternatif teoriler arasındadır (18).

2.5. ENDOKRİN VE LOKAL FAKTÖRLER

Endometriozis gelişiminde ve progresyonunda östrojen en önemli etkidir. Östrojenin ana kaynağı overler olup over ve adrenal bezlerden salgılanan androjenlerin aromatisasyonu sonucu periferde östrojen üretilir. Bu hastalıkta endometriotik dokuda östrojen üretiminin, aromataz aktivitesinin, siklooksijenaz-2 aktivitesinin arttığı ve 17 β -hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2 enzim seviyesinin azaldığı gösterilmiştir. 17 β -hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2 enzimi östrojeni inaktive eder ve bu enzimin yokluğunda implantlar yüksek östrojenik ortama maruz kalır (20,21).

Peritoneal kavitedeki endometriotik dokuların temizlenmesi her kadında farklı olmaktadır. Bunun sebebinin immünolojik yanıt farklılığı olduğu gösterilmiştir (22). Menstrual siklus ile endometrial hücreler peritoneal kaviteye dökülür ve bu hücreler, peritonun mezotelyal hücrelerine yapışma, prolifer olma ve neoanjiogenez yeteneğine sahip olup aktif endometriozis gelişiminde rol alır. Endometriumun proliferasyonunu uyaran ve fagositoz fonksiyonlarını inhibe eden büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin salınması bu duruma öncülük etmektedir (23).

2.6. GENETİĞİN ROLÜ

Birinci derece akrabalıkta yüksek endometriozis riski ve ikiz eşlerde endometriozis gözlenmesi, endometriozis gelişiminin genetik ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür (24). Endometriozis, çok sayıda lokusu içeren poligenik bir kalıtıma sahiptir ve bazı kromozomal bölgelerin ilgili endometriozis fenotipi ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (25). Kalıtsal ve edinilmiş faktörler, ektopik endometrial hücrelerin peritoneal epitele bağlanmasına ve bu lezyonların immün klirensten kaçınmasına sebep olabilir (3). Endometriozisi olan ve olmayan hastalar arasında gen ve protein ekspresyonunda farklılıklar mevcuttur (26). Endometriozis patogeneğinde rol oynayan genler detoksifikasyon enzimlerini ve östrojen reseptörünü kodlayan genler ile bağışıklık sistemindeki genlerden oluşmaktadır (27). Genetik yatkınlık, hücre hasarının sıklığını artırabilir. Hücre hasarına neden olan genetik varyantlar, endometriozisli kadınlarda endometrial hücre davranışını değiştirip ekstrauterin adezyon ve büyümeyi destekleyerek endometriozisin ilerlemesine olanak tanır (28). Son

yıllarda yapılan çalışmalarda, lazer yakalamalı mikrodiseksiyon (LCM) ve yüksek verimli yüksek çözünürlüklü karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (CGH) dizileri kullanılarak, endometriozisli kadınların hem ötopik hem de ektopik endometriumunda önemli genomik değişiklikler olduğu belirlenmiştir (29). Tüm genom ilişkilendirme çalışmalarında (GWAS) da endometriozis için yeni lokuslar tanımlanmıştır. Bu veriler, belirli hücresel fonksiyonel sapmaları düzenleyen gen kümelerinde meydana gelebilecek değişimler ile farklı endometriozis türlerinin ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (25).

2.7. İMMÜN SİSTEMİNİN ROLÜ

Endometriozisli kadınlarda otoimmün hastalıkların daha yaygın olduğu gözlenmiştir; bu durum endometriozis patogeneğinde kusurlu bir immün yanıt olasılığını desteklemektedir (30). Endometriozisli kadınlarda daha yüksek konsantrasyonda aktive makrofajlar, azalmış hücresel bağışıklık ve bastırılmış bir doğal öldürücü (NK) hücre fonksiyonu vardır (31). Endometriyal hücrelerin peritona retrograd akışı, lokal olarak aktive makrofajları ve lökositleri aktive ederek inflamatuvar yanıtı tetikler. Bu inflamatuvar yanıt, menstrual döküntülerin ortadan kaldırılmasını önleyen ve ektopik bölgelerde endometriyal hücrelerin implantasyonunu ve büyümesini destekleyen kusurlu bir “bağışıklık denetimine” neden olabilir (32). Hem immün hem de endometriyal hücreler, hücre proliferasyonunu ve anjiogenezi indükleyen sitokinler ve büyüme faktörleri salgılar; böylece ektopik lezyonların implantasyonunu ve büyümesini teşvik eder. Muhtemelen, endometriozisli kadınların peritoneal sıvılarında endometriyal hücrelerin proliferasyonunu ve anjiogenezi destekleyen sitokinlerin ve vasküler endotelial büyüme faktörlerinin daha yüksek ekspresyonu vardır (33).

2.8. KLİNİK PREZENTASYON

Endometriozisin bulunduğu lokalizasyona göre semptomlar farklılık gösterebilir. Endometriozis pelvik ağrı, infertilite, dispareni, dismenore, diskezi dizüri, erken doyma, gaz, distansiyon, barsak alışkanlıklarında değişiklikler ile prezente olabilmektedir. Bununla birlikte bazı olgularda hastalık ileri cerrahi evrede olsa bile asemptomatik seyredebilmektedir. Endometriozisli hastalarda infertilite ve ağrı hastalığının şiddeti ile korele değildir (34). Ağrı zaman içerisinde değişiklik gösterebilmektedir (34).

Endometriozis ile ilişkili ağrı, menstruasyon esnasında endometriotik odaklardan olan kanamaların direk veya indirek etkisi, peritondaki inflamatuvar sitokinlerin etkileri ve pelvik sinir uçlarının direk infiltrasyonu şeklinde üç mekanizmayla açıklanmaktadır (35). İmplantların yerleşim yeri ve derinliği ağrıyı etkilemektedir (34). Ağrıların başlaması ile

histopatolojik tanı konulması arasında geçen süre yapılan çalışmalarda neticesinde İngiltere’de yaklaşık 8 yıl, Amerika’da 12 yıl olduğu gözlenmiştir. Pelvik ağrı nedenli başvurularda 6 sene, infertilite nedeniyle başvurularda ise 3 senelik tanısı gecikmenin olduğu izlenmiştir (36,37).

2.9. YAYGIN KLİNİK SEMPTOMLAR

Endometrioziste sık görülen semptomlar içinde KPA, kiste bağlı bası semptomları, şiddetli dismenore, disparoni, yoğun menstrual kanama ve infertilite yer almaktadır. Bu semptomlar tek başına veya birlikte izlenebilmektedir (34). Pelvis dışı endometriozis hastalarında lokalizasyona bağlı farklı semptomlar oluşabilir. Mesane tutulumu olan hastalarda ani sıkışma hissi, idrara sık çıkma, hematüri, dizüri görülebilir. Gastrointestinal tutulumu olan hastalar ise diskezya, rektal kanama ve konstipasyonla başvurabilirler. Pulmoner endometriozisli hastalarda ise katamenial hemoptizi ve dispne ile karşılaşılabilir (37).

Altı aydan uzun süren, kişide işlevsel bozukluk yaratan ya da tıbbi tedaviyi gerekli kılacak seviyeye ulaşan, anatomik olarak pelvis, umblikus seviyesi veya altı, anterior abdominal duvar, lumbosakral veya kalça bel bölgesindeki ağrılar, KPA olarak adlandırılır. Genellikle bilateral olmakla birlikte ağrının yayılımı değişken karakterdedir. Derin infiltratif endometriozisi olan hastalarda daha sık şiddetli gastrointestinal semptomlar izlenebilmektedir (37). Endometrioziste ektopik endometriotik dokuya karşı oluşan lokal peritoneal inflamasyon, doku hasarı ardından oluşan derin implantasyon, fibrotik kalınlaşma ile menstrual kanın toplanarak birikmesi ile dokuların fizyolojik hareketi sonucu ağrı meydana gelmektedir (38,39).

2.9.1. Disparoni

Peritoneal veya derin infiltratif endometriozis varlığında daha sık izlenir. Uterosakral ligament ve kardinal ligamentlerde, Douglas’ta, posterior vajinal fornikte ve rektal duvarda yerleşen derin infiltratif endometriozis lezyonları derin disparoniye sebep olabilir (40).

2.9.2. Dizüri

Mesane endometriozisinde menstruasyon döneminde yoğunlaşan ağrılı işeme, sık idrara gitme hissi bulunabilir. Üreter yerleşimli endometriozis olguları ise hem asemptomatik olabilirken hem de kolik yan ağrısı veya gross hematüri ile prezente olabilirler (40).

2.9.3. İshal, kabızlık ve/veya karın krampları

Bağırsak endometriozisinde ishal, kabızlık, diskezi ve bağırsak krampları gibi semptomlar görülebilir. Douglasa ve rektovajinal septumda derin infiltrate endometriozis implantları olan hastalar genellikle dispareni ve ağrılı dışkılama ile başvururlar. Rektal kanama nadiren görülebilir (41).

2.9.4. Karın ön duvarı ağrısı

Karın ön duvarında endometriozisi olan hastalar çoğunlukla karın duvarı ağrısı ile başvururlar; ağrı menstrasyon sırasında sıklık veya kronik karakterde olabilir (40).

2.9.5. Doğal seyir

Endometriozisin seyrinini etkileyen faktörler henüz net olarak bilinmemektedir. Bazı hastalar asemptomatik seyretmekte olup bazı olgularda hastalık hızlı şekilde ilerlemekte ve operasyon sonrası nüksler ile seyredebilmektedir (42).

2.9.6. Ekstragenital endometriozis

Endometriozis en sık overlerde izlenmekle birlikte pelvik periton, anterior ve posterior cul-de-sac, posterior broad ligament, uterosakral ligament, uterus, Fallop tüpleri, sigmoid kolon, appendiks, round ligament, rektovajinal septum, üreter nadir olarak da mesane, perikard, cerrahi skarlar ve plevra dahil birçok lokalizasyonda bulunabilir (43).

2.9.7. İnfertilite

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) tanımına göre çiftlerin bir yıl süre ile korunmamasına rağmen gebeliğin oluşmaması olarak tanımlanmaktadır. Reprodüktif çağıdaki çiftlerin %10-15'inde infertiliteye rastlanır (44). Endometriozisi olan kadınlarda bir ayda gebeliğe ulaşma oranı %2-10 arasındadır. Reprodüktif dönemdeki endometriozisi olan kadınlarda bu oran yaklaşık %30'dur. Bu düşük gebelik oranı, minimal endometriozisi olan kadınlar için bile geçerli olabilmektedir. Ovulasyon ve fertilizasyon bozuklukları, düşük oosit ve embriyo kalitesi ve disfonksiyonel implantasyon, periton kaynaklı immünolojik ve inflamatuvar bozukluklar, tubal oklüzyon veya yetersiz hormonal stimülasyon ve progesteron direncine bağlı endometrial reseptivite bozuklukları bu durumun altında yatan nedenlerden sayılmaktadır (45).

İleri evre endometriozis ve endometrioma olgularını içeren in vitro fertilizasyon (IVF) çalışmalarında oosit sayısının etkilendiği ancak embriyo kalitesinin veya gebelik sonuçlarının etkilenmediği gösterilmiştir (46). Endometriozis olgularında IVF sonuçlarını

değerlendiren bir meta-analizde, diğer IVF endikasyonları olan olgulara kıyasla endometriozisli olgularda gebelik başarısının nerdeyse yarı yarıya düşük olduğu ve endometriozisin endometriyal reseptivite, oosit ve embriyo gelişimi üzerinde negatif etkilerinin olabileceği vurgulanmıştır (47). Yakın zamanda yayınlanan bir derlemede ise yardımcı üreme teknikleri (YÜT) uygulanan endometrioma olgularında, endometriozis görülmeyen olgulara kıyasla daha az sayıda metafaz 2 aşamasında oosit elde edilmiş olup üreme sonuçlarında başka hiçbir fark tanımlanmamıştır (48). Endometrioma görülen kadınlarda elde edilen ortalama oosit sayısının azaldığı ve kontrollü ovaryan hiperstimülasyon için daha yüksek folikül uyarıcı hormon (FSH) dozuna ihtiyaç duyulduğu yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (49). Endometrioma boyutunun etkisi açısından literatür, endometrioma boyutuna göre toplanan oosit sayısında anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir ve bu da endometrioma boyutundan bağımsız olarak over stimülasyonunun tüm endometrioma olgularında fayda sağlayabileceğini yansıtmaktadır (50).

Cohen ve ark. yakın tarihli bir çalışmasında, in situ barsak endometriozisi olan infertil olgularda YÜT sonrası %37,9 ve kolorektal endometriozisin cerrahi olarak çıkarılmasından sonra yapılan YÜT sonrası ise %35 oranda gebelik bildirmiştir. Bununla birlikte temel zorluklardan birisi, olguların ilk olarak YÜT'den mi yoksa cerrahiden mi fayda görecektiklerine karar vermektir (51). Ayrıca, yakın zamanda bildirildiği gibi, spontan ve YÜT sonrası elde edilen gebelikler birlikte değerlendirildiğinde postoperatif gebelik oranları %65,8'e ulaşabilmektedir (52). Derin infiltratif endometriozis (DİE) görülen olguların %61,3'ünde yüzeysel endometriotik implantlar, %50,5'inde endometriomalar ve %74,2'sinde pelvik adezyonların varlığı gözlenmiş olup olguların %6,5'inde tek başına DİE görülmüştür. DİE ile infertilite arasındaki ilişkiye dair mevcut kanıtların yorumlanması oldukça zordur (53). Sonuç olarak infertil olgularda endometriozis oldukça heterojen sonuçlar gösterebilmektedir.

2.10. TANI

Hastalığın tanısında öyküden, semptomlardan ve pelvik muayeneden faydalanılır. Endometriozisli hastanın klinik geçmişi detaylı bir şekilde incelenmelidir.

2.10.1. Öyküye dayalı yaklaşım

Yaş, boy, kilo, aile öyküsü, menstrual siklus durumu, Müllerian kanal anomalisi, son gebelikten sonra geçmiş uzun süre ve infertilite varlığı, jinekolojik ve obstetrik öykü dikkatle değerlendirilir (54). Bunların yanı sıra tüm endometriozis vakalarının %2 ile %10'unun asemptomatik seyrettiği de gözardı edilmemesi gereken bir durumdur (55).

2.10.2. Fizik muayeneye dayalı yaklaşım

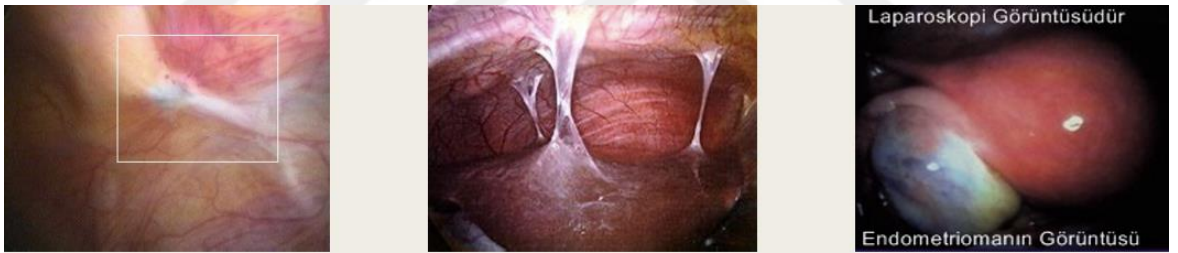
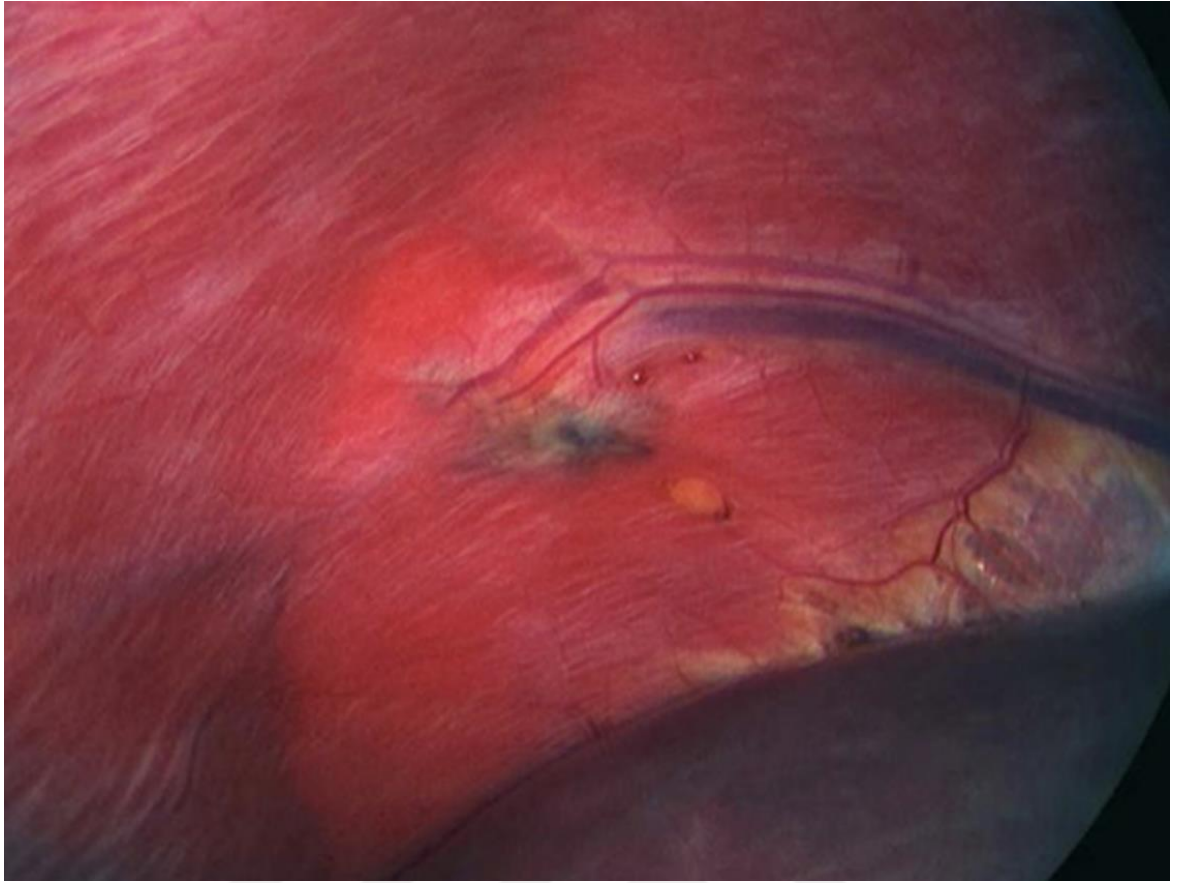
Pelvik muayenede spekulum ile muayene, cul-de-sac hassasiyeti ve nodülerite, fikse adneksiyal kitlelerin varlığı, uterosakral ligaman kalınlaşması ve lokal hassasiyet bulunması gibi bulgular endometriozisi düşündürür (54).

2.10.3. Semptomlar üzerinden yaklaşım

Hastalar KPA, dismenore, dispareni, diskezi, dışkıda kanama, hematurî, dizürî, premenstrual lekelenme, anormal uterin kanama, gastrointestinal şikayetler, bel ve yan ağrısı açısından detaylı sorgulanmalıdır. Ağrının lokalizasyonu, şiddeti, süresi ve diğer semptomlar ile menstruasyon ilişkisi değerlendirilmelidir (56).

2.11. LAPAROSKOPİ

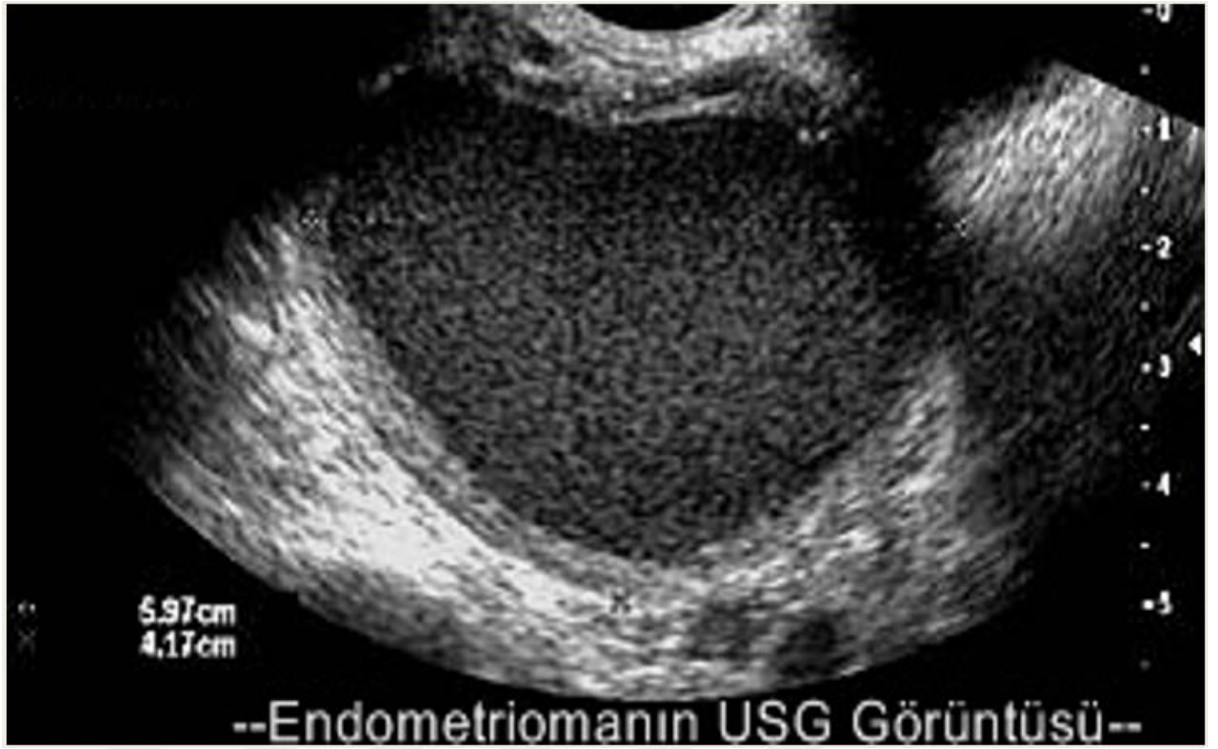
Laparoskopi endometriozis tanısında altın standart yöntemdir. Pelvik periton üzerinde barut yanığı şeklinde lezyonlar, zayıf ya da dens adezyonlar, overlerde endometriomalar tipik endometriozis bulgularıdır. Lezyonlar beyaz ve opak, kırmızı ve alev benzeri veya veziküler görünümde olabilirler (Şekil 2.1). Pigmente lezyonlar ileri evre hastalığa işaret ederken beyaz ve opak olan lezyonlar ise erken dönemlerde görülmekle birlikte asemptomatik olma eğilimindedirler. Endometriomalar ise genellikle pürüzsüz, düzgün yüzeyli, koyu renkli çikolata benzeri, yoğun içerikli sıvı içeren kistlerdir. Endometriomaya genellikle peritoneal implant eşlik eder (57). Endometriozis laparoskopi sırasında peritoneal implantlar, ovaryan implantlar ve adezyon ilişkili derin infiltrat nodüller olarak üç farklı şekilde izlenebilir. Endometriotik lezyonlarda renk, boyut ve morfoloji subjektiftir. Histopatolojik tanı konulabilmesi için endometriyal epitel ve glandlar, endometriyal stroma ve hemosiderin yüklü makrofajlar gibi yapılardan en az ikisinin olması gerekmektedir. Yapılan çalışmalarda şüpheli lezyonların sadece %54-67'si histolojik olarak doğrulanabilmiştir. Bunun yanında, endometriyomaların teşhisinde laparoskopi oldukça kullanışlıdır; çünkü lezyonların vizüalizasyonu laparotomiye göre daha kolaydır (55). Kırmızı lezyonların siyah, beyaz ve berrak lezyonlara göre daha fazla adezyonla ilişkili olduğu düşünülmektedir (58).



Şekil 2.1. Laparoskopide barut yanığı lezyon görünümü.

2.12. RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Görüntüleme yöntemleri klinik tanı ve cerrahiyi planlamada oldukça yardımcıdır. Görüntülemede ilk basamak modalite transvaginal ultrasondur (TVUS) (Şekil 2.2). Transabdominal veya transperineal ultrason veya MRG yararlı olabilir. MRG daha kesin ve doğru sonuçlar vermekte olup daha pahalı bir yöntemdir (Şekil 2.3). Bilgisayarlı tomografi (BT) pelvik organları ve yumuşak dokuyu net görüntüleyememektedir; bu nedenle endometriozis teşhisinde kullanışlı oluğu düşünülmemektedir (55). TVUS, MRG ile karşılaştırıldığında daha kolay elde edilebilir ve daha düşük maliyetli olduğundan genellikle tercih sebebidir. Ancak ultrasonun duyarlılığı ve özgüllüğü kısmen muayeneyi yapan kişiye bağlıdır. Ayrıca, karın ön duvarındaki endometriotik odaklar ultrason ile görüntülenebilirken, torasik endometriozis lezyonları BT ve daha yüksek duyarlılıkla MRG ile saptanabilmektedir.



Şekil 2.2. Endometriotik odağın transvaginal (TVUS) görüntüsü.



Şekil 2.3. T1A da belirgin hiperintens endometrioma görüntüsü.

2.13. LABORATUVAR

Endometriozis için spesifik bir biyokimyasal tanı belirteci henüz mevcut değildir. En sık çalışılan biyobelirteçler içinde CA- 125 ve ve CA-19-9 vardır. Normal değeri 35

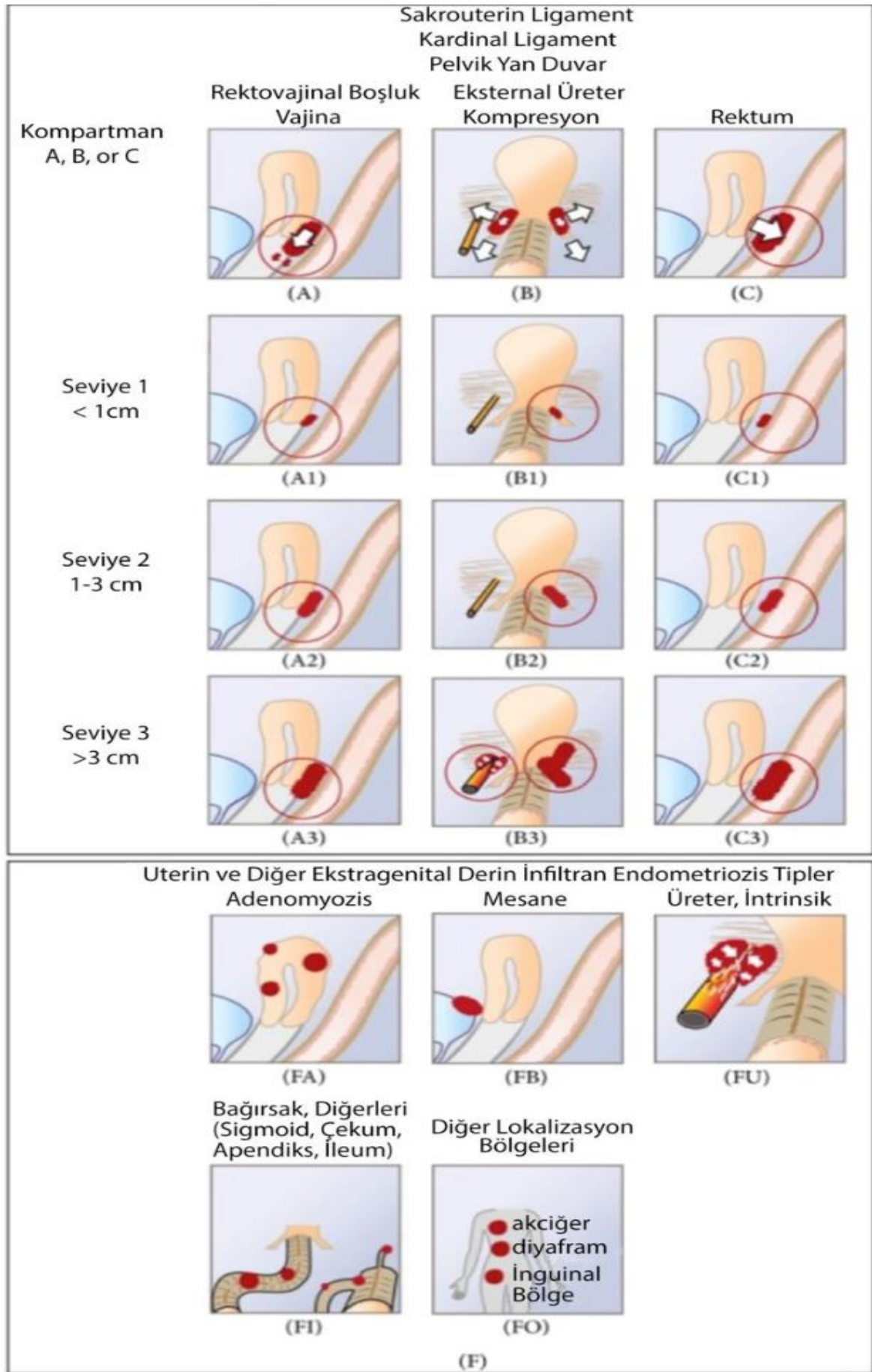
ünite/mL olan CA 125 konsantrasyonu endometriozisli bireylerde yükselebilir; ancak rutin kullanımda yeri yoktur (55).

2.14. SINIFLANDIRMA

Tarihsel açıdan endometriozisin cerrahi olarak sınıflandırıldığı ilk sistem, Revize Amerikan Üreme Tıbbı Cemiyeti (ASRM) sınıflandırma sistemi olmuştur (Şekil 5). Endometriozisin tanısı laparoskopi ya da laparotomi sırasında eksize edilen dokuların histopatolojik incelemesiyle konur ve bu sistem sınıflaması cerrahi deneyimi içerdiğinden subjektif özellikler taşır (59). Histopatolojik tanı konulamaması hastalığın kesin olmadığı anlamına gelmez. Hastalık skoru, peritoneal overyal implantın görünümü, büyüklüğü, derinliği, over tutulumunun derecesi, adneksiyal ve cul-de-sac adezyonlarının derecesi kullanılarak skorlama yapılır. Skorlama sonrası tüm puanlar toplanarak Evre I'den Evre IV'e kadar sınıflandırılır. Revize ASRM sınıflandırmasında ağrı ile hastalığın evresi arasında korelasyon izlenmez. Ayrıca şiddetli endometriozis dışında infertilite ile evre arasındaki ilişki zayıftır. DİE bu sistemde göz ardı edilmiştir (60).

Son yıllarda, revize ASRM sınıflandırması'na ek olarak geliştirilen ENZIAN sınıflandırması ortaya konmuştur; ancak kullanımı çok yaygın değildir (Şekil 2.5). ENZIAN sistemi derin infiltratif endometriozis değerlendirilmesinde önemlidir ve endometriotik lezyonların üç boyutlu doğasını dikkate almaktadır (61). ENZIAN puanlama sistemi üç bölüme ayrılmıştır (A, B, C). A; uterosakral bağdaki lezyonları, B; vajina veya rektovajinal septumdaki lezyonları ve C ise rektum veya sigmoid kolondaki lezyonları belirtmektedir. Her harf, 0 ile 3 arasında derecelendirilir ve endometriozis şiddetinin daha bütünsel bir açıdan ortaya koyar (Şekil 2.5) (66). ENZIAN skorlama sistemi, endometriozisin derecesini kategorize etmek için temel bir araçtır ve cerrahi tedaviye rehberlik edebilir. Daha ayrıntılı ve doğru bir sınıflandırma sağlayarak hasta danışmanlığına, cerrahi planlamaya ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesine yardımcı olabilir (62).

Şekil 2.4. Revize Amerikan üreme tıbbı cemiyeti (ASRM) sınıflaması.



Şekil 2.5. ENZIAN sınıflandırma sistemi (ENZIAN 2012, derin infiltran endometriozis sınıflandırması).

2.15. EVRELEME

Hastaların takip ve tedavisinde ortak yol bulunabilmesi ve klinisyenlerin ortak dil kullanabilmesi için evreleme sistemi geliştirilmiştir. Lezyonların sayısı, yaygınlığı ve çevre dokularla adezyon yapmasına göre basitçe Evre 1 (minimal), Evre 2 (hafif), Evre 3 (orta), Evre 4 (ağır) şeklinde belirlenebilir.

2.16. TEDAVİ

Endometrioziste tedavi, hastanın ana şikayetine göre planlanır. Semptomatik endometriozis tedavisinde nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ), hormon ilaçları ve cerrahi müdahaleyi içeren kombine yaklaşımlar kullanılmaktadır. Hastanın kliniği, yaşı, semptomların çeşidi ve şiddeti, hastalığın yeri ve yaygınlığı, gebelik istemi, takip esnasındaki olası durumlar (over torsiyonu, kist rüptürü, inflamasyon vs.), medikal tedavilerin olası yan etkileri, cerrahinin ovaryan doku üzerindeki etkileri ve tedavi maliyetleri göz önünde bulundurularak tedavi planlanmalıdır. Tedavi planlanmadan önce kapsamlı bir anamnez alınması ve fizik muayene sonrası pelvik ağrıya sebep olabilecek diğer nedenler dışlanmalıdır (63).

2.16.1. İzlem yöntemi

Yaygın endometriozisi ve şiddetli semptomları olan hastalarda izlem sıklığı ve yöntemi ile ilgili yeterli çalışma yoktur (69). Fertilite isteği olan genç yaşta , asemptomatik, endometrioma boyutu küçük olan, malignite şüphesi olmayan ve CA-125 değeri normal olan kadınlar için izlem yapılması cerrahi tedaviden daha uygun bir seçenek gibi görülmektedir (48).

2.16.2. Medikal tedavi

2.16.2.1. Nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ)

Bu ilaçlar ağrı ve inflamasyonda kilit rol alan siklooksijenaz-1 (COX-1) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) yolağını inhibe ederek prostaglandin sentezini azaltırlar. Genellikle ağrı kontrolü için ibuprofen, naproksen sodyum, ketoprofen, mefenamik asit tercih edilmektedir (64).

2.16.2.2. Oral kontraseptifler (OKS)

Disparoni, dismenore ve non-siklik ağrıyı azaltmak için kadınlara OKS (oral, vajinal halka veya transdermal) verilmesi European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) tarafından kuvvetle önerilir. Amaç, amenore oluşturarak endometrial

dokuları desudualize etmek bu sayede psödo gestasyon durumu yaratmaktır (65). OKS'ler aynı zamanda gebelikten koruyarak gebelik istemi olmayan hastalarda uygun bir seçenek olabilir.

2.16.2.3. Progestinler

Östrojenin endometrium üzerindeki etkilerini antagonize ederek endometriumda atrofiye neden olmaktadır. 6-12 aylık periyotlarla devamlı kullanımı önerilmektedir. Minimal ve hafif şiddette endometriozis hastalarında levonorgestrelli rahim içi araç (LNG RİA) tercih edilebilir. Yapılan bir çalışmada LNG- RİA ile tedavi edilen semptomatik endometriozis hastalarında yakınmalar geçmiş ve faydaların 30 aya kadar devam ettiği bildirilmiştir (66,67).

2.16.2.4. Progesteron antagonistleri

Gestrinon, 19-nortestesteron türevidir. Santral ve periferik etkilerle serbest testosteron düzeylerini artırır, seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeylerini düşürürler (androjenik etki). Progesteron antagonistleri, ortalama luteinizan hormon (LH) düzeylerini düşürür, FSH piklerini inhibe ederek serum östradiol (E2) değerlerini erken foliküler düzeye düşürür (antiöstrojenik etki) (68).

Danazol, 17-alfa testosteron isoksazol derivesidir; LH pikini inhibe edip kronik anovulatuvar durum oluşturarak etki gösterir (69,70). Yüksek androjenik ve düşük östrojenik ortam ile endometriozis gelişimini engeller ve amenore ile uterus peritoneal kaviteye yeni implantasyonlar da önlenmiş olur. Oral danazolün androjenik ve hipoöstrojenik yan etkileri (kilo alma, sıvı retansiyonu, akne, yağlı cilt, hirsutizm, sıcak basması, atrofik vaginit, azalmış libido, yorgunluk, bulantı, kas krampları, seste kalınlaşma vs.) nedeniyle kullanımı sınırlıdır ve oral dışı yollardan verilmesi üzerine çalışmalar yapılmıştır. Vajinal danazol ring kullanımının denendiği bir çalışmada lokal olarak verilen doz (1500 mg) ile derin infiltratif endometriozis olgularında ağrının etkin olarak giderildiği izlenmiş ve klasik yan etkileri görülmemiştir. Tedavi sırasında ovulasyon gerçekleşmiştir (71).

2.16.2.5. Dienogest

19-nortestosteron derivesidir, iyi biyoyararlanıma sahiptir ve progesteron reseptörlerine seçiciliği yüksektir. Dienogest, gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) analoglarına göre kemik mineralizasyon kaybı, sıcak basması, intermenstrual kanama açısından daha üstün olduğu yapılan bir çalışma ile kanıtlanmıştır. Yüksek etkinliğe sahip olması ve kolay tolere edilmesi nedeniyle medikal tedavi yöntemi seçilen hastalarda ilk

seçenek olarak tercih edilebilir ayrıca geniş serili çok merkezli randomize klinik çalışmalar da bunu desteklemektedir (65).

2.16.2.6. Gonadotropin salgılatıcı hormon agonistleri (GnRHa)

GnRH'nın pulsatil salınımı, n hipofizden gonadotropinlerin (FSH, LH) pulsatil salınımını sağlar; böylece overlerde steroidogenez ve ovulasyon olur. Fakat dolaşımda sürekli olan GnRH analogları, doğal GnRH'den daha uzun bir yarı ömre sahiptir ve pulsatil olmayan GnRH düzeyleri ile hipofizde desensitizasyon ve overde steroidogenezin kaybı amaçlanır (72). Bu şekilde ovaryan steroid üretimi baskılanır, medikal olarak indüklenmiş ve reversibl yalancı menopoza durumu gerçekleşir. Ancak bu tedavi osteoporozu yatkınlığı artırdığından uzun dönem kullanılmamalıdır (73). Yaklaşık 5000 kadını içeren meta-analiz GnRH agonistlerinin plasebodan daha etkili olduğunu ve ağrıyı hafifletmek için diğer tıbbi tedaviler (danazol, levonorgestrel) kadar etkili olduğunu bildirdi (74). Semptomların nüks etmesi ve fertilitte istemi açısından yapılan bir çalışmada GnRH agonisti, cerrahi tedavi ve kombine tedavi seçenekleri karşılaştırılmıştır. Kombine tedavi ile %60, sadece hormon tedavisi ile %55 ve sadece cerrahi tedavi ile %50'lik bir tedavi başarı oranı elde edilmiştir (75).

2.16.2.7. Aromataz inhibitörleri

Dolaşımdaki androjenlerin aromatizasyonuyla meydana gelen östrojen üretimini durdurur. Letrozol ve anastrozol gibi aromataz inhibitörleri ovulasyonu indükler ve kronik kullanımları fonksiyonel over kistleri oluşumu ile sonuçlanabilir. Bu yan etkiler, ovaryan supresyon yapan OKS ve progestinlerin, aromataz inhibitörü ile beraber kullanılması ile nlenebilir (76). Noretindron asetat kombine letrozol tedavisinin tek noretindron asetat tedavisiyle kıyaslandığı rektovajinal endometriozisi ve KPA'sı olan 82 kadını içeren prospektif bir çalışmada kombine tedavinin diğer gruba göre ağrının giderilmesinde etkili olmadığı ve daha pahalı olduğu görülmüştür (77).

2.16.2.8. Selektif progesteron reseptör modlatrleri (SPRM)

Progesteron reseptörlerine hem agonist hem de antagonist etki gösterirler. Endometrial proliferasyonu baskılayarak endometrial atrofiye yol açarlar. Mifepreston, ulipristal, tanaproget, asoprisnil ve lonaprisan bu grup ilaçlardır. topik ve ektopik endometriumdan salınan prostaglandin F2 alfa (PGF2-a) ve COX2 gibi sitokinleri azaltarak dismenore ve endometriozise bağlı ağrıyı azaltırlar (78).

2.16.2.9. Selektif östrojen reseptör modölatörleri (SERM)

Östrojen gibi steroid yapıda değildirler; ancak östrojen reseptörüne bağlanmayı sağlayan üçüncül bir yapıya sahip kimyasal bileşiklerdir. SERM'lerin KPA yönetiminde ve endometriotik lezyonlarda etkinliği net değildir (79).

2.16.2.10. Gonadotropin salgılatıcı hormon antagonistleri

GnRH antagonistleri (relugolix vs.) hipofizden gonadotropin hormon üretimini baskılar ve hipoöstrojenik bir durum yaratırlar (80). NSAII' lara (steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar), östrojen-progestin içeren oral kontraseptiflere veya progestinlere yanıt vermeyen endometriozis nedenli ağrısı olan hastalar için bir tedavi seçeneğidir. GnRH agonistlerinin aksine, antagonist ajanlar hemen etki eder, LH ve FSH'da ilk dalgalanmaya neden olmaz (81).

2.17. CERRAHİ TEDAVİ

Cerrahi tedavinin esas hedefi gözle görünür ektopik endometriotik implantların tamamen eksize edilmesi ve adezyonların giderilmesi ile normal anatominin sağlanması neticesinde hastalığı önlemek ve yeniden oluşmasını geciktirmektir. Cerrahi tedavi histopatolojik tanı konulmasını, hastalık sonucu oluşan ağrının tedavisini, malignite şüphesi olan pelvik kitlelerin değerlendirilmesini sağlar (81).

Medikal tedaviye rağmen kalıcı ağrı olması, hastanın medikal tedaviyi reddetmesi veya kontrendikasyon olması, tanı konulması gereken durumlarda ve adneksiyal kist veya malignite şüphesi bulunan bir kitle olması, ciddi bası semptomları bulunması (bağırsak ve böbreklerle ilişkili semptomlara sebep olması) hekimi cerrahi tedaviye yönlendirmelidir (Şekil 8) (82). Matorras ve ark. çalışmasında hastalığın evresi ile semptomların şiddeti arasındaki ilişki güçlü olmasa da ileri evre endometriozisi olan kadınlarda erken evre endometriozisi olanlara göre cerrahi tedaviden altı ay sonrasında semptomlarda daha fazla iyileşme olduğu gözlenmiştir (%75'e karşı %46). Bunun yanında cerrahi tedavinin over rezervinde azalma, operasyon sırasında organlarda yaralanma ve ameliyat sonrası dönemde adezyon oluşumu gibi riskler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (83,84).



Şekil 2.6. Laparoskopik endometriozis cerrahisi görüntüsü.

2.18. CERRAHİ PLANLAMA

Konservatif ve kesin cerrahi yaklaşım: Konservatif cerrahi over dokusunu ve pelvik organları koruyacak şekilde endometriozis odaklarının ablasyon ve eksizyonunu içermektedir. Konservatif cerrahi fertilitiyi etkilememesi ve hormonal fonksiyonların korunması, daha az invaziv olması sebebiyle genellikle ilk tercihtir. Dezavantajı ise kesin cerrahiye göre tekrarlama riskinin daha çok olmasıdır. İdeal cerrahi tekniği belirlemek adına yapılan Almog ve arkadaşlarının çalışmasında, total kistektomi ile aspirasyon sonrası kist duvarının çıkarılması kıyaslanmıştır. Sonuç olarak, kistektominin endometrioma ile ilişkili semptomları ve nüks oranını azalttığı ve spontan gebelik oranlarını arttırdığı tespit edilmiştir (58).

İleri evre hastalığı olan, çocuk istemi olmayan diğer tedavilere yanıt vermeyen ve ayrıca histerektomi endikasyonu bulunan (uterin prolapsus, semptomatik fibroidler vs.) hastalarda total laparoskopik histerektomi ve bilateral salpingooforektomi (TLH + BSO) ilk seçenek olarak değerlendirilir. Dezavantajı, ameliyat sonrası süreçte menopozal semptomları birlikte getirmesi, üreme yeteneğinin kaybı ve cerrahi komplikasyonlardır (82). Hasta bazlı değerlendirmeler ile preoperatif ve postoperatif dönemde medikal tedavi verilmesi yardımcı olabilir. Preoperatif medikal tedavi; inflamasyonu, vaskülarizasyonu ve lezyonun boyutunu azaltarak daha az doku travması, daha az adezyon ve hastalığın tam eradikasyonunu sağlamakta faydalıdır; postoperatif medikal tedavinin ise cerrahi esnasında görülemeyen ya da eksize edilememiş rezidüel lezyon ve implantların eradikasyonunu sağlamada ve rekürrensi önlemede faydası vardır (85). Reoperasyon riski olan, büyük

adneksiyal kitlesi bulunan ve bu kitlenin varlığının yaşam kalitesi üzerine erken menopoza daha ağır etkileri olacağı düşünülen hastalarda ooforektomi tercih edilmektedir (86). Overlerin çıkarılma sebebi endometriozisin östrojene bağımlı bir hastalık olmasıdır. Her iki overin çıkarılması teorik olarak endometriozisin neden olduğu pelvik ağrısı azaltır (86,87). Laparoskopik cerrahi, hastanede kalış süresinin daha az olması, hastanın hızlı iyileşmesi, daha az ağrı hissetmesi ve daha iyi görüş (lens büyütme) sağlaması nedeniyle genellikle laparotomiye tercih edilir ve daha iyi kozmetik sonuçlar ile ilişkilidir (88).

2.19. ENDOMETRİOZİS VE MALİGNİTE

Endometriozisin epitelyal over kanseri ile ilişkili olduğu bilinmektedir (89). 8000 epitelyal over kanser hastasını içeren 12 vaka kontrol çalışmasını kapsayan bir meta-analizde endometriozis öyküsü olan hastalarda berrak hücreli over kanserinin üç kat, endometrioid tip over kanseri ve düşük dereceli seröz over kanseri riskinin ise iki kat arttığı gösterilmiş (90). Endometriozisin malign dönüşüm riskinin menopoza öncesi kadınlarda %1 menopoza sonrası kadınlarda ise %2,5 olduğu tahmin edilmektedir (89,91).

2.20. ENDOMETRİOZİSTE YAĞ DAĞILIMI VE VÜCUT KOMPOZİSYONU

Adipositeyi belirlemek için BKİ yaygın kullanılmaktadır. Birçok çalışma endometriozisin düşük BKİ ile ilişkili olduğunu göstermektedir (5). Leptin, 167 amino asitten oluşan bir peptiddir. Beyaz yağ dokusu (WAT) tarafından salgılanan seminal adipokini oluşturur; endometrium, plasenta ve yumurtalık dahil olmak üzere diğer dokular tarafından da üretilir (92). Dolaşımdaki konsantrasyonları WAT kütlesi ile güçlü bir şekilde pozitif korelasyona sahiptir (92). Zhao ve ark. tarafından yapılan bir meta-analizde dolaşım ve periton sıvısındaki leptin seviyesinin BKİ'si yüksek olan endometriozisli hastalarda kontrol gruba göre daha yüksek olduğu ve dolaşımdaki adiponektin seviyesinin ise düşük olduğu bulunmuştur (93). Bununla birlikte, Backonja ve ark. tarafından yapılan bir sistematik derleme, bel altında düşük miktarlarda yağ dokusu olan olguların endometriozisle ilişkili olduğunu öne sürmüştür ve ayrıca hastalıkla uyumlu bir vücut tipi haritalaması yapılmıştır (6).

Endometriozisli olgular ile endometriozisi olmayan olgular arasında vücut yağ dağılımının araştırıldığı çalışmalarda BKİ kullanılmasına karşın aslında, BKİ vücut yağ ağırlığından çok genel vücut ağırlığı ile ilgili bilgi vermektedir. Kemik dansitometri (DEXA) ve leptin seviyesi bakılarak yapılan bir çalışmada DEXA mevcut olmadığında BKİ tahminlerinin vücut yağı yüzdesini anlamada doğruluğunu artırmak için leptin seviyeleri ile revize edilmiş şekilde kullanılabileceği gösterilmiştir (94).

2.21. ENDOMETRİOZİSTE DÜŞÜK BKİ

Birçok araştırma endometriozisin düşük BKİ ile ilişkili olduğunu göstermektedir (5). Hediger ve ark. yaptığı bir çalışmada tubal sterilizasyon veya tanısal bir prosedür için laparoskopi yapılan kadınlar arasında, endometriozis teşhisi konan kadınların daha düşük BKİ'ye sahip olduğu gözlenmiştir (95). Bunun yanında, Kvaskoff ve ark. yaptığı bir kohort çalışmasında 40-65 yaş arası 97215 Fransız kadına yapılan yaşam tarzı ve tıbbi öykü sorgulayıcı bir anketten elde edilen veriler analiz edilmiş olup endometriozisli 4241 kadının, endometriozisi olmayan kadınlara kıyasla adölesan dönemde ($P = 0.0068$) ve 20-25 yaşlarda ($P = 0.0005$) daha zayıf silüetlere sahip olduğu saptanmıştır (60).

2.22. ENDOMETRİOZİS İNFLAMASYON

Retrograd akımın üreme çağındaki kadınların çoğunda meydana geldiği ancak hepsinde endometriozis oluşmadığı bilinmektedir. Sağlıklı kadınlarda endometrial hücreler peritona ulaştıklarında implante olmazlar ve bir immüno-gözetim sistemi tarafından apoptoz yoluyla elimine edilirler (82). Endometriozisli kadınlarda ise immüno-gözetim sistem hücrelerinin mezotelial hücrelere tutunarak proliferasyonu ve peritoneal sıvıda tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) artışı aracılığıyla endometriozis geliştiği düşünülmektedir. Hücrel ve humoral immünitede meydana gelen değişikliklerin endometriozis gelişimine katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür. Muhtemelen bozulmuş immün yanıt, peritoneal boşluğa ulaşan retrograd menstrual kalıntıları yok edemediğinden endometrial hücrelerin implantasyonuna ve gelişimine katkıda bulunmaktadır (96). Ektopik endometrial hücrelerin immüno-gözetim sisteminden kaçma mekanizması henüz aydınlatılamasada bazı hipotezler öne sürülmüştür. Yapılan çalışmalarda ortak olarak endometriozisli kadınların peritoneal sıvılarında bulunan NK hücrelerin aktivitelerinde azalma ile birlikte makrofaj-monosit, sitotoksik T lenfositler, B lenfositler, lökositler, inflamatuvar sitokinler, anjiyogenik faktörler, inflamatuvar mediatörler-komplemanlar, büyüme faktörleri ve matriks metalloproteinaz aktivitelerinde artma izlenmiştir (22,97). İnfertilite ile komplike endometriozis olgularında toplam lökosit, monosit, nötrofil, eozinofil ve bazofil sayısı, Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) sonuçları, periton sıvısındaki interlökin-6 (IL-6), interlökin-10 (IL-10), interlökin-13 (IL-13) ve TNF- α düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (98). Ayrıca endometriozisi olan hastalarda inflamatuvar hücrelerde doku faktörü (TF) sentezinin artışı ile koagülatuar süreçlerin de daha fazla olduğu görülmüştür. Nötrofil-lenfosit oranı (NLR) gibi bazı enflamatuvar parametrelerin, hastalığın bazı formlarına sahip olgularda periferik kanda da yüksek seviyede bulunmuştur (99). Trombositler (PLT), yaralanma ve inflamasyon

bölgesinde beliren ilk immünomodulator hücrelerdir ve konak tepkisi ile pıhtılaşma arasında fonksiyonel bir bağlantı sağlar. Dolaşımdaki diğer hücreler bu inflamatuvar süreci protrombotik duruma dönüştürür. Bu iki sistemin eş zamanlı aktive olması ile endometriyozisten etkilenen hastalarda PLT sayısının arttığı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve trombin zamanının (TT) kısaltıldığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir (66,100).

2.23. VİSSERAL ADİPOZ DOKU İLE İNFLAMASYON İLİŞKİSİ

Adipoz dokunun immünolojik özellikleri nedeniyle endometriozis gelişiminde rol almasının ve hastalığın seyrinin bu immünolojik özelliklerden etkilenmesinin mümkün olduğu düşünülmektedir. Endometriozis, immünolojik fonksiyon değişikliğine bağlı olarak ortaya çıkabilir (101). Endometriozis ile adipozitenin ilişkisinin anlaşılması için yapılan bazı araştırmalar sonucu yağ dokusunun immünolojik özelliklere sahip olduğunu gösterilmiştir. Yağ dokusu immün sisteminin bir parçası olan aktif bir endokrin organ olarak tanımlanmaktadır. Obezite durumunda makrofajlar yağ dokusuna sızar ve hem makrofajlar hem de adipositler tarafından çok sayıda adipositokin salgınır. Adipositokinler, insülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon ve erken kalp hastalığı gibi ilişkili metabolik komplikasyonların gelişiminde önemlidir (7).

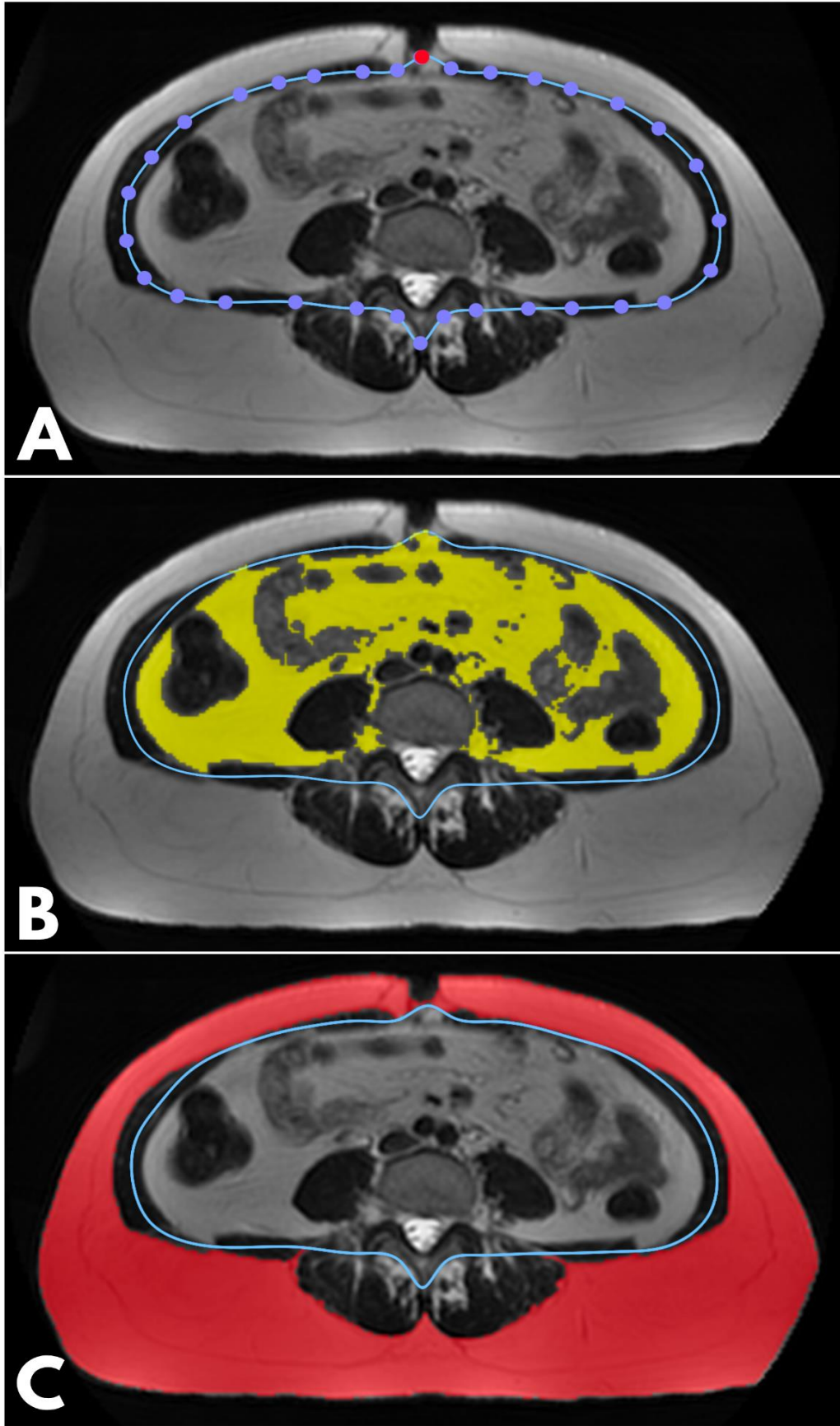
3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu tez çalışmasına İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde Ocak 2004- Temmuz 2023 tarihleri arasında ameliyat olmuş, histopatolojik endometriozis tanısı almış, 18-50 yaş ve MRG sonucuna ulaşılabilen 250 hasta dahil edildi. Hastaların operasyon öncesi yapılan MRG sonuçlarından faydalanılarak subkutan ve visseral adipozite oranları saptandı.

Hastaların MRG çekimleri 1.5 Tesla GE Optima MR450w (General Electric, Chicago, Illinois, ABD) cihazı kullanılarak yapılmıştır. Visseral ve subkutan yağ dokusu ölçümleri 15 ve 5 yıllık deneyime sahip iki radyolog tarafından Horos v3.3.6 (<https://horosproject.org/>) medikal görüntüleme yazılımı kullanılarak yapıldı. Umblikus seviyesi belirlendikten sonra literatüre benzer şekilde bu seviyeden geçen aksiyel kesit üzerinden ölçümler yapıldı (49-50). İlk olarak aksiyel T2 MRG görüntüde kapalı poligon aracı kullanılarak abdominal kaslara manuel kontur yerleştirildi ve visseral ve subkutan yağlı dokular birbirinden ayrıldı. Sonrasında sinyal intensite değerine dayalı olarak görüntü gruplandırıldı ve yağ intensite seçiminin yapılabilmesi için bir eşik değer görüntü aracı kullanıldı. Akabinde, 2D ROI tekniği kullanılarak manuel anotasyon ile viseral ve subkutan yağ doku alanları işaretlenerek ölçümler elde edildi (Şekil 9). Elde edilen veriler baz alınarak hastalara ait visseral adipoz doku (VAT), abdominal subkutanöz adipoz doku (SAT), total adipoz doku (TAT) ölçüldü. Ardından VAT indeks (VATI): $(VAT\% = VAT/[VAT + SAT] \times 100)$ formülü ile hesaplandı. VATI için eşik değer 0,265 olarak kabul edildi (102). Endometriozis tanısı alan kadınlar VATI'ya göre Grup I: VAT index $\leq 0,265$ ve Grup II: VAT index > 0.265 şeklinde iki gruba ayrıldı.

Endometriozisli hastalara ait verilere hastanemizin Nukleus sistemi kayıtlarından ulaşım sağlanarak aşağıda verilen demografik ve klinik veriler kaydedildi: Boy, kilo, beden kütle indeksi (BKİ), gravide, parite, doğum şekli, sezeryan (C/S) normal spontan doğum (NSD) , doğum sayısı, sigara kullanım durumu, anormal uterin kanama öyküsü, primer infertilite durumu, sekonder infertilite durumu, dismenore, disparoni, non-siklik pelvik ağrı, KPA, akut pelvik ağrı, pelvik kitleye ait semptomlar (bası semptomları), kistin büyümesi, endometriozis için ilaç kullanımı (progestin, OKS, GnRH analogları), geçirilmiş endometrioz cerrahisi öyküsü, biyokimyasal parametreler (preoperatif döneme ait; anti

müllerian hormon (AMH, pmol/l), 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 inflamasyon belirteçleri olan beyaz kan hücresi (WBC), platelet, nötrofil, lenfosit, monosit, kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW), ortalama trombosit hacmi (MPV), hemoglobin (HGB), hematokrit (HTC), protrombin zamanı (PT), aPTT, international normalized ratio (INR), sedimentasyon, C reaktif protein (CRP) ve cerrahi sonuçlar (intraoperatif döneme ait; operasyon, laparaskopi (L/S), laparotomi (L/T), L/T'e dönüş, over endometrioma değerlendirmesi, endometrioma varsa kaç cm, süperfisial peritoneal endometriozis, sakrouterin nodül olup olmaması, rektal nodul olup olmaması, Douglas obliterasyonu olup olmaması, endometriozis evrelemesi (revize ASRM sınıflandırmasına göre evre, DİE varlığı, uterosakral ligament tutulumu, cul-de-sac tutulumu, recto-vaginal septum tutulumu, uterosakral ligament+ cul-de-sac tutulumu, üreter tutulumu, yapılan operasyona ait bilgiler, endometrioma kistektomi, bilateral kistektomi, elektrokoagülasyon, kist aspirasyonu, DİE cerrahisi, total abdominal histerektomi ve bilateral salphingooferektomi, TLH+BSO, adenomyozis varlığı, leiomyoma varlığı, batın ön duvar endometriozis varlığı, inguinal endometriozis varlığı, apendicial endometriozis varlığı) kaydedildi. Sonuç olarak iki grup arasında klinik parametreler ve cerrahi sonuçlar karşılaştırıldı.



Şekil 3.1. MRG'de visceral ve subkutan adipöz doku ölçüm tekniği: A) Umblikus düzeyinde abdominal kaslar boyunca visceral ve subkutan alanı ayıran manuel kontur (mavi çizgi) yerleştirilmiştir. B) Ardından visceral alanda kalan yağ doku (sarı alan) eşik değeri kullanılarak otomatik segmente edilmiş ve alan ölçümü yapılmıştır. C) Sonra subkutan yağ doku (kırmızı alan) yine eşik değeri kullanılarak otomatik bir şekilde segmente edilmiş ve alanı belirlenmiştir.

İstatistiksel Analiz

Araştırmada yer alacak katılımcı sayısı hesaplanırken G*Power 3.1.9 programı kullanılmıştır. Hesaplama yapılırken testin türüne göre belirtilen parametreler için etki büyüklüğü literatür taraması sonucunda benzer çalışmaya rastlanılmadığından dolayı Cohen'in (1988) etki büyüklüğü tablosundan yararlanılarak 0.50 (orta etki büyüklüğü), hata payı 0.05 ve güç değeri 0.80 olarak alınmıştır. Hesaplama sonucunda minimum katılımcı sayısı 128 olarak bulunmuştur (139). 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 değişkenlerin gruplara göre karşılaştırılmasında normal dağılım gösterenlerde bağımsız gruplar t-testi, normal dağılım göstermeyenlerde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkide iki değişken de normal dağılım gösteriyorsa Pearson momentler çarpım korelasyon testi, iki değişkenden en az biri normal dağılım göstermiyorsa Spearman'ın sıralama korelasyon testi kullanılmıştır. Preoperatif dönemdeki hastaların tanıtıcı ve operasyon bilgileri ve biyokimyasal ve cerrahi parametre skorlarının VATI skorlarına olan etkisi lojistik regresyon ile analiz edilmiştir. Preoperatif dönemdeki hastalara ait scadipoz (SAT), vscadipoz (VAT) ve VATI skorlarının infertilite, dismenore, disparoni, geçirilmiş endometriosis cerrahisi öyküsü ve derin infiltrative endometriosis'e göre kestirim değerini belirlemek içinse. ROC Analizi yapılmıştır. Tüm analizler için istatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bu tez çalışmasına Grup I (n = 91 ve Grup II (n = 81) olmak üzere toplamda 172 hasta dahil edilmiştir. Tablo 4.1’de Grup I ve Grup II’ye ait olguların preoperatif dönemdeki demografik ve klinik sonuçları yüzde ve frekans değerleri verilmiştir. Grup I’de yer alan olguların yaş ortalaması ve standart sapması $38,60 \pm 8,34$, boy ortalaması ve standart sapması $161,99 \pm 6,70$ ve kilo ortalaması ve standart sapması $69,87 \pm 10,31$ olup Grup II’de yaş ortalaması ve standart sapması $42,22 \pm 7,59$, boy ortalaması ve standart sapması $161,23 \pm 6,69$ ve kilo ortalaması ve standart sapması $70,26 \pm 11,19$ ’dur. Grup I’in %45,1’i fazla kiloluyken, Grup II’de bu oran %38,3; Grup I’in %67’inde multiparite varken, Grup II’de bu oran %81,5; Grup I’in %25,3’ü sigara kullanırken, Grup II’de bu oran %21’dir. Grup I’in %45,1’inde anormal uterin kanaması varken, grup II’de bu oran %56,8’dir. Grup I’in infertilitesinin %6,6’sı primer ve %2,2’si sekonder olup Grup II’nin %2,5’i primer ve %2,5’i sekonderdir. Grup I’in %23,1’inde dismenore varken, grup II’de bu oran %11,1; grup I’in %2,2’sinde disparoni varken, grup II’de bu oran %6,2’dir. Grup I’de pelvik ağrının %53,8’i non-siklik kronik ve %11’i akut ağrı olup grup II’nin %53,1’i non-siklik kronik ve %16’sı akut ağrıdır. Grup I’in %2,2’sinde diskezi varken, Grup II’de bu oran %1,2; grup I’in %9,9’unda bası semptomu varken, Grup II’de bu oran %8,6; Grup I’in %16,5’inde endometrioma büyümesi izlenmiş olup Grup II’de ise bu oran %16’dır. Grup I’de endometrioizis için ilaç kullanımı öyküsü %24,2’sinde varken, Grup II’de bu oran %11,1’dir. Grup I’in %72,7’i progesteron, %22,7’si OKS ve %4,5’i GnRH kullanmış olup Grup II’nin %44,4’ü progestagen ve %55,6’sı OKS kullanmıştır. Grup I’in %67’sinde geçirilmiş endometrioizis cerrahisi öyküsü varken, grup II’de bu oran %51,9’dur.

Bununla birlikte, yaş, multiparite ($p=0,037$), dismenore ($p=0,045$), endometrioizis için ilaç kullanımı öyküsü ($p=0,030$) ve geçirilmiş endometrioizis cerrahisinin ($p=0,014$) gruplara göre anlamlı olarak farklılaştığı bulundu. Buna göre Grup II’nin yaşı ve multiparite oranı Grup I’den yüksek iken, Grup I’de dismenore varlığı ($p=0,045$), endometrioizis için ilaç kullanımı öyküsü varlığı ($p=0,187$) ve endometrioizis cerrahisi oranı ($p=0,014$) Grup II’den yüksektir.

Tablo 4.1. Preoperatif dönemde hastalara ait demografik ve klinik sonuçlar.

Karakteristik özellikler		Grup I (VATI ≤0,265) (n=91)	Grup II (VATI >0,265) (n=81)	İstatistiksel Analiz t p**	
Yaş, yıl	$\bar{x} \pm SS$	38,60 ±8,34	42,22±7,59	-2,963	0,003
Boy, cm	$\bar{x} \pm SS$	161,99±6,70	161,23±6,69	0,737	0,462
Kilo, kg	$\bar{x} \pm SS$	69,87±10,31	70,26±11,19	-0,239	0,812
SAT	$\bar{x} \pm SS$	302,95±106,91	247,03±118,24	3,248	0,001
VAT	$\bar{x} \pm SS$	75,33±29,84	128,77±54,66	-7,785	0,000
Beden kitle indeksi	Düşük Kilolu	2 (2,2)	0 (0,0)	2,647	0,463 ^a
	Normal Kilolu	23 (25,3)	22 (27,2)		
	Fazla Kilolu	41 (45,1)	31 (38,3)		
	Obez	25 (27,5)	28 (34,6)		
Multiparite	Var	61 (67,0)	66 (81,5)	4,631	0,037
	Yok	30 (33,0)	15 (18,5)		
Sigara kullanımı	Evet	23 (25,3)	17 (21,0)	0,441	0,589
	Hayır	68 (74,7)	64 (79,0)		
Anormal uterin kanama	Var	41 (45,1)	46 (56,8)	2,361	0,130
	Yok	50 (54,9)	35 (43,2)		
İnfertilite	Yok	83 (91,2)	77 (95,1)	1,671	0,420 ^a
	Var (Primer)	6 (6,6)	2 (2,5)		
	Var (Sekonder)	2 (2,2)	2 (2,5)		
Dismenore	Var	21 (23,1)	9 (11,1)	4,261	0,045
	Yok	70 (76,9)	72 (88,9)		
Disparoni	Var	2 (2,2)	5 (6,2)	-	0,256 ^b
	Yok	89 (97,8)	76 (93,8)		
Pelvik ağrı	Yok	32 (35,2)	25 (30,9)	1,064	0,567
	Non-siklik kronik ağrı	49 (53,8)	43 (53,1)		
	Akut Ağrı	10 (11,0)	13 (16,0)		
Diskezi	Var	2 (2,2)	1 (1,2)	-	1,000 ^b
	Yok	89 (97,8)	80 (98,8)		
Bası semptomu	Var	9 (9,9)	7 (8,6)	0,079	0,800
	Yok	82 (90,1)	74 (91,4)		
Endometrioma büyümesi	Var	15 (16,5)	13 (16,0)	0,006	1,000
	Yok	76 (83,5)	68 (84,0)		
Endometriozis için ilaç kullanım öyküsü	Yok	69 (75,8)	72 (88,9)	4,951	0,030
	Var	22 (24,2)	9 (11,1)		
Endometriozis için kullanılan ilaç	Progestagen	16 (72,7)	4 (44,4)	3,227	0,187 ^a
	OKS	5 (22,7)	5 (55,6)		
	GnRH analogu	1 (4,5)	0 (0,0)		
Geçirilmiş endometriozis cerrahisi	Var	61 (67,0)	42 (51,9)	6,280	0,014

Kısaltmalar: VATI, visereal adipoz doku indeksi; OKS: Oral kontraseptif; GnRH: Gonadotropin salgılatıcı hormon

p < 0,05 istatistiksel anlamlı kabul edilmiştir.

İstatistiksel anlamlı sonuçlar koyu renk ile gösterilmiştir

*Ki-kare testi, ^aFisher Freeman Halton testi, ^bFisher exact testi, ^cSütun yüzdesi

Grup I'de olguların %65,9'una laparotomi yapılmışken %29,7'si laparoskopik ve %4,4'ü laparoskopiden laparotomiye dönmüş olarak opere olmuştur. Grup II'de olguların %76,5'i laparotomi, %19,8'i laparoskopi ve %3,7'si laparoskopiden laparotomiye dönmüş operasyonu olmuştur. Bununla birlikte, Grup I'in %80,2'sinde endometrioma varken; Grup II'de de bu oran %80,2; Grup I'in %6,6'sında peritonel implant varken, Grup II'de bu oran %14,8; Grup I'in %9,9'unda sakrouterin nodul varken, Grup II'de bu oran %11,1; Grup I'in %5,5'inde rektal nodul varken, Grup II'de bu oran %3,7; Grup I'in %24,2'sinde Douglas obliterasyonu varken, Grup II'de bu oran %17,3'tür. Grup I'in %18,7'si I. evrede, %12,1'i II. evrede, %40,7'si III. evrede ve %28,6'sı IV. evrede olup Grup II'nin %18,5'i I. evrede, %9,9'u II. evrede, %49,4'ü III. evrede ve %22,2'si IV. evrededir. Grup I'in %91,6'sında derin infiltratif endometriozis yokken, %6'sında uterosakral ligament tutulumu, %1,2'sinde rekto-vaginal septum tutulumu ve %1,2'sinde USL + cul-de-sac tutulumu olup Grup II'nin %96,1'inde derin infiltratif endometriozis yok, %2,6'sında USL + cul-de-sac tutulumu ve %1,3'ünde üreter tutulumu vardır. Grup I'in yapılan cerrahinin %32,9'u endometrioma kistektomi ve %29,3'ü TAH + BSO olup Grup II'nin %43'ü TAH + BSO ve %20,2'si endometrioma kistektomidir. Grup I'in %8,8'inde adenomyozis varken, Grup II'de bu oran %6,2; Grup I'in %4,4'ünde leiomyom varken, Grup II'de bu oran %4,9'dur. İki grup arasında Eüendometrioma varlığı ve çapı, endometriosis cerrahi evre ile derin infiltratif endometriozis varlığı yönünden istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Olgulara ait intraoperatif sonuçlar Tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.2. Katılımcılara ait intraoperatif sonuçlar.

Karakteristikler		Grup I (VATI $\leq 0,265$) (n=91)	Grup II (VATI $> 0,265$) (n=81)	İstatistiksel Analiz	
		n (%) ^c	n (%) ^c	χ^2	p*
Cerrahi operasyon	Laparoskopi	27 (29,7)	16 (19,8)	2,449	0,291 ^a
	Laparotomi	60 (65,9)	62 (76,5)		
	Laparoskopiden laparotomiye dönüş	4 (4,4)	3 (3,7)		
Endometrioma	Yok	18 (19,8)	16 (19,8)	0,000	1,000
	Var	73 (80,2)	65 (80,2)		
Endometrioma taraf	Var (Sağ)	27 (37,0)	36 (55,4)	5,433	0,068
	Var (Sol)	27 (37,0)	14 (21,5)		
	Bilateral	19 (26,0)	15 (23,1)		
				U	p**
Endometrioma çapı, cm	$\bar{x} \pm SS$	5,28 $\pm$ 4,72	5,61 $\pm$ 4,41	3439,00	0,447
				χ^2	p*
Peritonel İmplant	Var	6 (6,6)	12 (14,8)	3,091	0,087
	Yok	85 (93,4)	69 (85,2)		

Tablo 4.2 (devam). Katılımcılara ait intraoperatif sonuçlar.

Karakteristikler		Grup I (VATI ≤0,265) (n=91)	Grup II (VATI >0,265) (n=81)	İstatistiksel Analiz	
		n (%) ^c	n (%) ^c	χ ²	p*
Sakrouterin Nodül	Var	9 (9,9)	9 (11,1)	0.068	0,808
	Yok	82 (90,1)	72 (88,9)		
Rektal Nodül	Var	5 (5,5)	3 (3,7)	-	0,724 ^b
	Yok	86 (94,5)	78 (96,3)		
Douglas obliterasyonu	Var	22 (24,2)	14 (17,3)	1,230	0,348
	Yok	69 (75,8)	67 (82,7)		
Endometriosis cerrahi evre	I	17 (18,7)	15 (18,5)	1,594	0,653
	II	11 (12,1)	8 (9,9)		
	III	37 (40,7)	40 (49,4)		
	IV	26 (28,6)	18 (22,2)		
Derin infiltratif endometriozis	Yok	76 (91,6)	73 (96,1)	6,913	0,057 ^a
	USL Tutulumu	5 (6,0)	0 (0,0)		
	Cul-De-Sac Tutulumu	0 (0,0)	0 (0,0)		
	Rekto-vaginal Septum Tutulumu	1 (1,2)	0 (0,0)		
	USL + Cul-De-Sac Tutulumu	1 (1,2)	2 (2,6)		
Operasyon tipi	EK	27 (32,9)	16 (20,2)	25,594	0,197 ^a
	EK + KA	4 (4,9)	3 (3,8)		
	EK + KA + DC	1 (1,2)	0 (0,0)		
	EK + KA + DC + TAH + BSO	1 (1,2)	0 (0,0)		
	EK + DC	2 (2,4)	0 (0,0)		
	EK + DC + TAH + BSO	1 (1,2)	0 (0,0)		
	EK + TAH + BSO	2 (2,4)	3 (3,8)		
	EK + TLH + BSO	1 (1,2)	1 (1,3)		
	BK	0 (0,0)	3 (3,8)		
	BK + KA	0 (0,0)	1 (1,3)		
	BK + TAH+ BSO	1 (1,2)	2 (2,5)		
	KA	3 (3,7)	3 (3,8)		
	KA + DC	0 (0,0)	1 (1,3)		
	KA + TAH + BSO	3 (3,7)	0 (0,0)		
	KA + TLH + BSO	0 (0,0)	1 (1,3)		
	DC	2 (2,4)	2 (2,5)		
	DC + TAH + BSO	0 (0,0)	1 (1,3)		
	DC + TAH + BSO + TLH + BSO	0 (0,0)	1 (1,3)		
	DC + TLH + BSO	3 (3,7)	1 (1,3)		
	TAH + BSO	24 (29,3)	34 (43,0)		
	TLH + BSO	7 (8,5)	6 (7,5)		
Adenomyozis	Var	8 (8,8)	5 (6,2)	0,421	0,575
	Yok	83 (91,2)	76 (93,8)		
Leiomyom	Var	4 (4,4)	4 (4,9)	-	1,000 ^b
	Yok	87 (95,6)	77 (95,1)		

Kısaltmalar: VATI, visereal adipoz doku indeksi; USL, uterosakral ligaman EK: Endometrioma Kistektomi; BK: Bilateral Kistektomi; KA: Kist Aspirasyonu; DC: Derin infiltratif endometriozisi cerrahisi; TAH + BSO: Total abdominal histerektomi ve bilateral salphingooferektomi; TLH + BSO: Total laparoskopik histerektomi ve bilateral salphingooferektomi; USL Uterosakral ligament

p < 0,05 istatistiksel anlamlı kabul edilmiştir.

İstatistiksel anlamlı sonuçlar koyu renk ile gösterilmiştir

*Ki-kare testi, ^aFisher Freeman Halton testi, ^bFisher exact testi, ^cSütun yüzdesi**Mann-Whitney U testi

Grup I ve Grup II arasında RDW ($p=0,001$), HB ($p=0,001$), HTC ($p=0,004$) ve CRP ($p=0,001$) parametrelerinin istatistiksel anlamlı farklı olduğu bulundu. Buna göre grup I'in SAT, Hb ve Htc ortalamaları grup II'den daha yüksekken; VAT, RDW ve CRP ortalamaları ise istatistiksel olarak anlamlı daha düşüktür. Preoperatif dönemde hastalara ait biyokimyasal parametreler Tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.3. Hastalara ait preoperatif biyokimyasal parametreler.

Biyokimyasal parametreler		Grup I (VATI $\leq 0,265$) (n=91)	Grup II (VATI $> 0,265$) (n=81)	İstatistiksel Analiz	
				t/U	p*
CA-125	$\bar{x} \pm SS$	80,35 $\pm$ 166,79	134,60 $\pm$ 459,77	2592,00	0.732 ^a
CA-19-9	$\bar{x} \pm SS$	39,45 $\pm$ 74,23	42,30 $\pm$ 97,16	2378,00	0.677 ^a
CEA	$\bar{x} \pm SS$	1,60 $\pm$ 1,48	1,82 $\pm$ 1,92	1978,00	0.664 ^a
AFP	$\bar{x} \pm SS$	2,59 $\pm$ 1,53	3,15 $\pm$ 2,16	1290,50	0.193 ^a
CA-153	$\bar{x} \pm SS$	14,50 $\pm$ 6,85	18,40 $\pm$ 13,60	1952,00	0.125 ^a
WBC	$\bar{x} \pm SS$	8,12 $\pm$ 3,24 (7,40)	8,39 $\pm$ 4,11 (7,50)	3418,50	0,954 ^a
PLT	$\bar{x} \pm SS$	278 $\pm$ 71 (275)	286 $\pm$ 101 $\pm$ 273	3353,00	0,787 ^a
Nötrofil	$\bar{x} \pm SS$	5,45 $\pm$ 3,19 (4,65)	5,83 $\pm$ 3,92 (4,90)	3335,50	0,744 ^a
Lenfosit	$\bar{x} \pm SS$	2,00 $\pm$ 0,61	1,91 $\pm$ 0,65	0,912	0,363
Monosit	$\bar{x} \pm SS$	0,46 $\pm$ 0,18 (0,42)	0,47 $\pm$ 0,19 (0,42)	3338,00	0,750 ^a
RDW	$\bar{x} \pm SS$	42,01 $\pm$ 5,91 (41)	49,26 $\pm$ 14,22 (46)	809,00	0,000^a
MPV	$\bar{x} \pm SS$	10,46 $\pm$ 7,76 (9,60)	9,52 $\pm$ 1,45 (9,40)	3196,00	0,437 ^a
HGB	$\bar{x} \pm SS$	12,04 $\pm$ 1,33	11,21 $\pm$ 1,72	3,457	0,000
HTC	$\bar{x} \pm SS$	36,60 $\pm$ 3,51	34,64 $\pm$ 4,90	2,932	0,004
PT	$\bar{x} \pm SS$	13,70 $\pm$ 0,78 (13,50)	14,05 $\pm$ 1,31 (13,60)	1738,50	0,360 ^a
APTT	$\bar{x} \pm SS$	29,17 $\pm$ 4,11 (29,50)	29,61 $\pm$ 5,27 (29,50)	3311,50	0,686 ^a
INR	$\bar{x} \pm SS$	1,04 $\pm$ 0,07 (1,02)	1,07 $\pm$ 0,11 (1,04)	1751,50	0,395 ^a
CRP	$\bar{x} \pm SS$	2,77 $\pm$ 8,24 (0)	34,46 $\pm$ 36,62 (18,24)	913,00	0,000^a
Nötrofil/Lenfosit	$\bar{x} \pm SS$	3,54 $\pm$ 5,13 (2,33)	3,51 $\pm$ 3,30 (2,39)	3076,50	0,244 ^a
PLT/Lenfosit	$\bar{x} \pm SS$	151,79 $\pm$ 58,78	161,43 $\pm$ 64,11	3143,00	0,343 ^a
Lenfosit/Monosit	$\bar{x} \pm SS$	4,86 $\pm$ 2,01 (4,67)	4,49 $\pm$ 1,96 (4,25)	3006,50	0,164 ^a

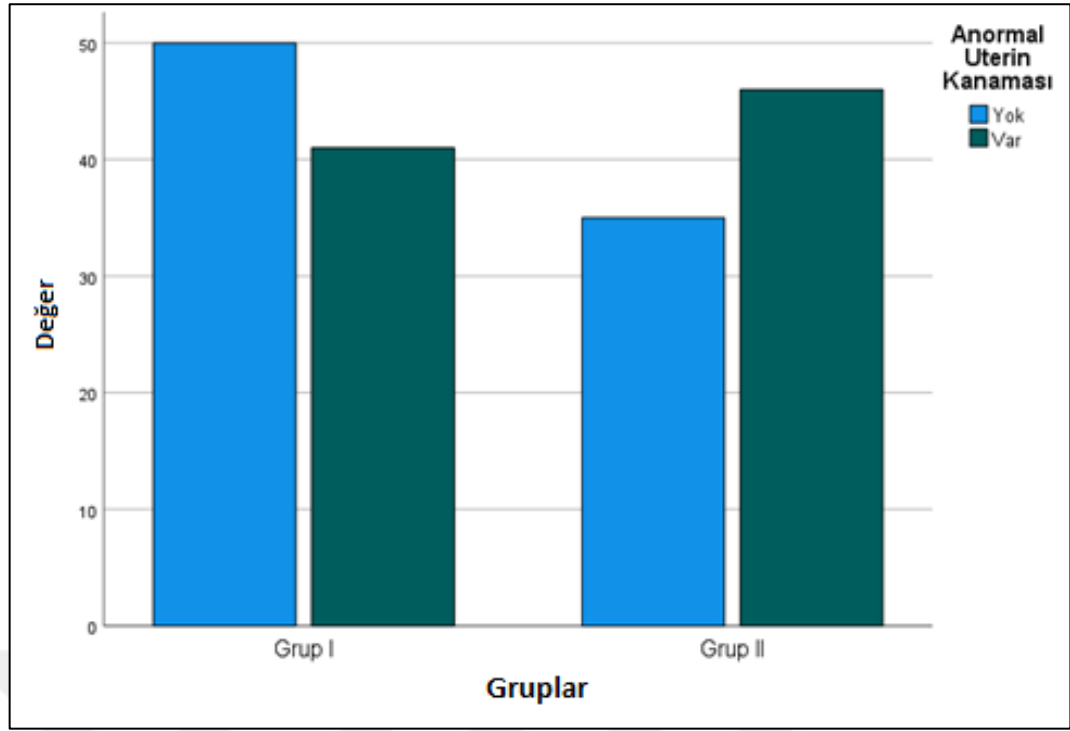
Kısaltmalar: SAT: Abdominal subkutanöz adipöz doku; VAT: Viseral adipöz doku; WBC: Beyaz kan hücresi; PLT: Trombosit; RDW: Kırmızı hücre dağılım genişliği; MPV: Ortalama trombosit hacmi; HGB: Hemoglobinin; HTC: Hematokrit; PT: Protrombin zamanı; INR: International normalized ratio; CRP: C reaktif protein; PLT: Trombosit

$p < 0,05$ istatistiksel anlamlı kabul edilmiştir.

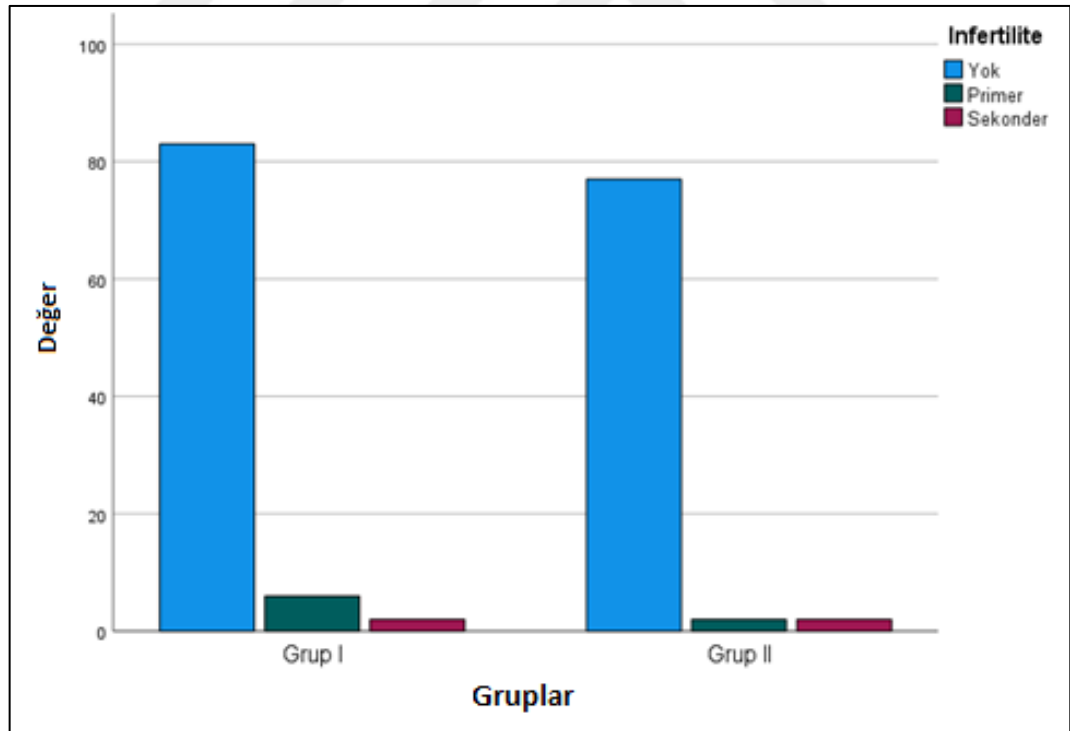
İstatistiksel anlamlı sonuçlar koyu renk ile gösterilmiştir

*Bağımsız gruplar t-testi, ^aMann-Whitney U testi

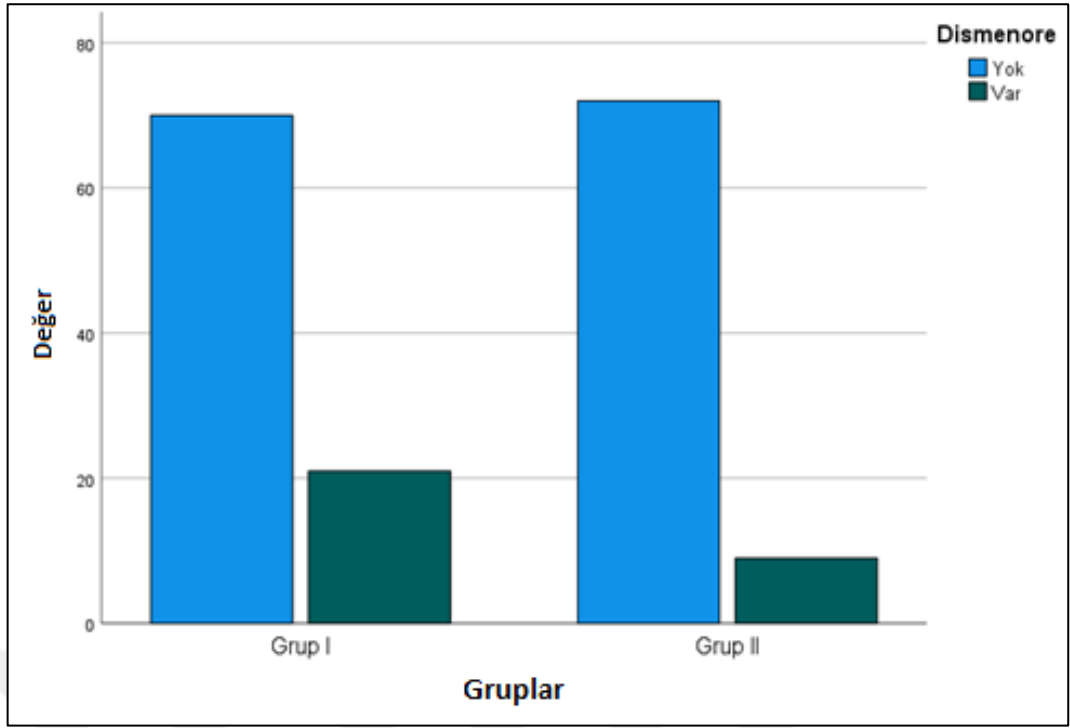
Preoperatif dönemde hastaların infertilite, dismenore, disparoni, pelvik ağrı, diskezi, bası semptomu ve endometrioma büyümesi parametrelerinin gruplara göre dağılımının grafikleri sırasıyla verilmiştir (Şekil 9-16).



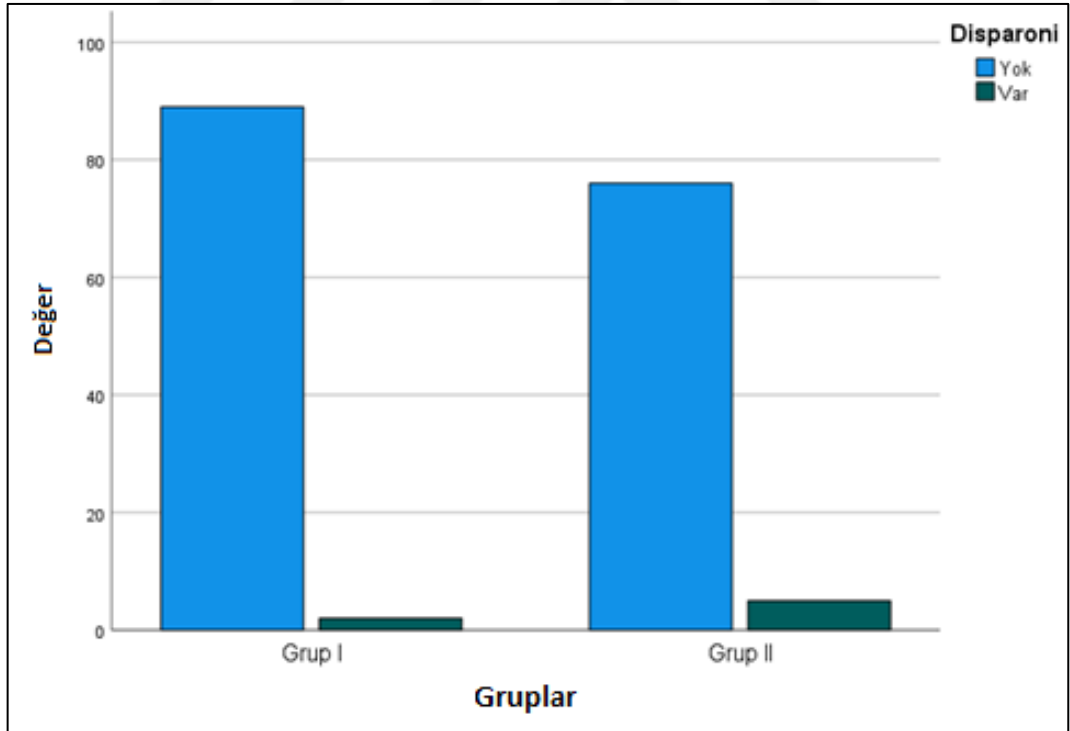
Şekil 4.1. Anormal uterin kanamanın gruplara göre dağılımı.



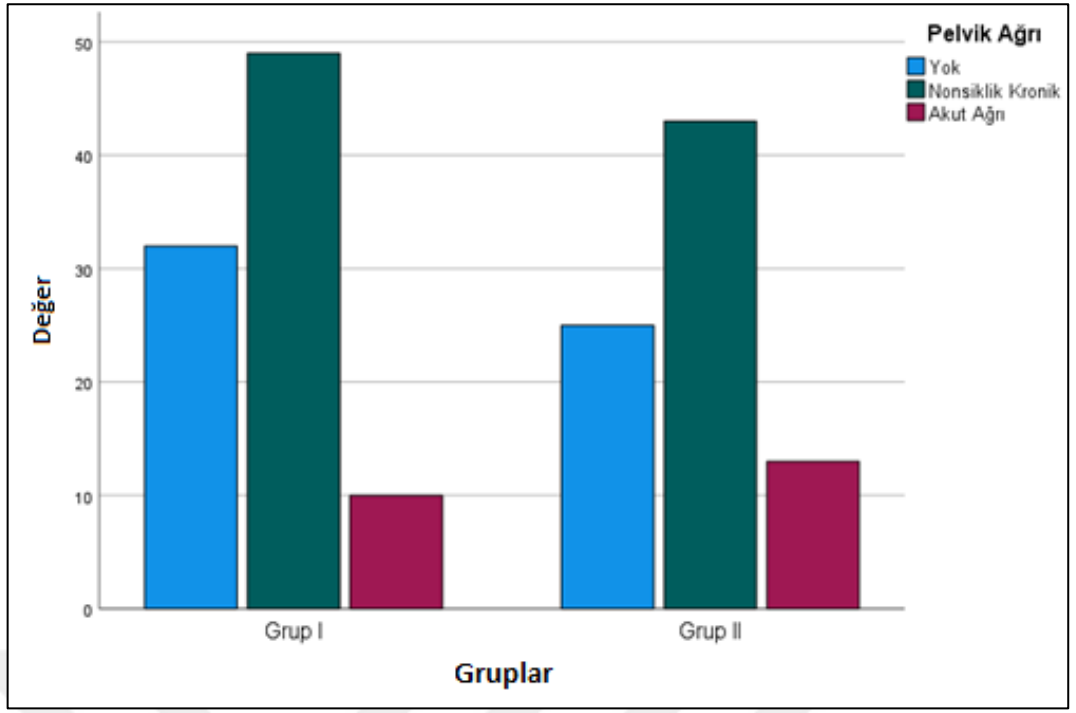
Şekil 4.2. İnfertilitenin gruplara göre dağılımı.



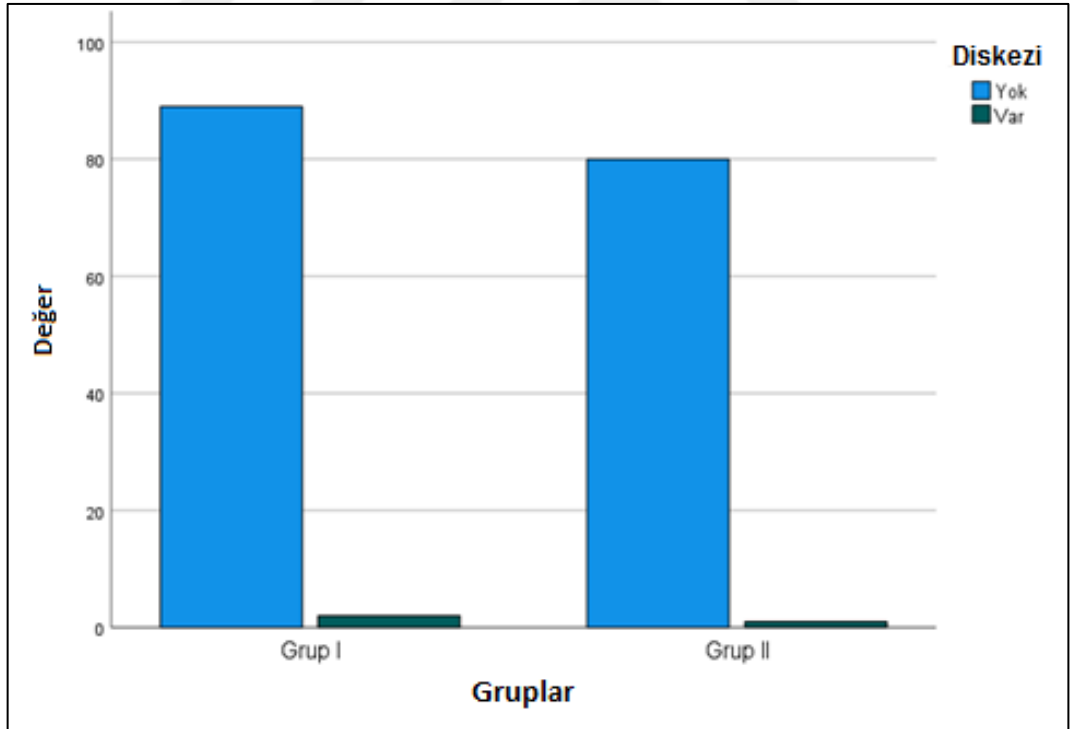
Şekil 4.3. Dismenorenin gruplara göre dağılımı.



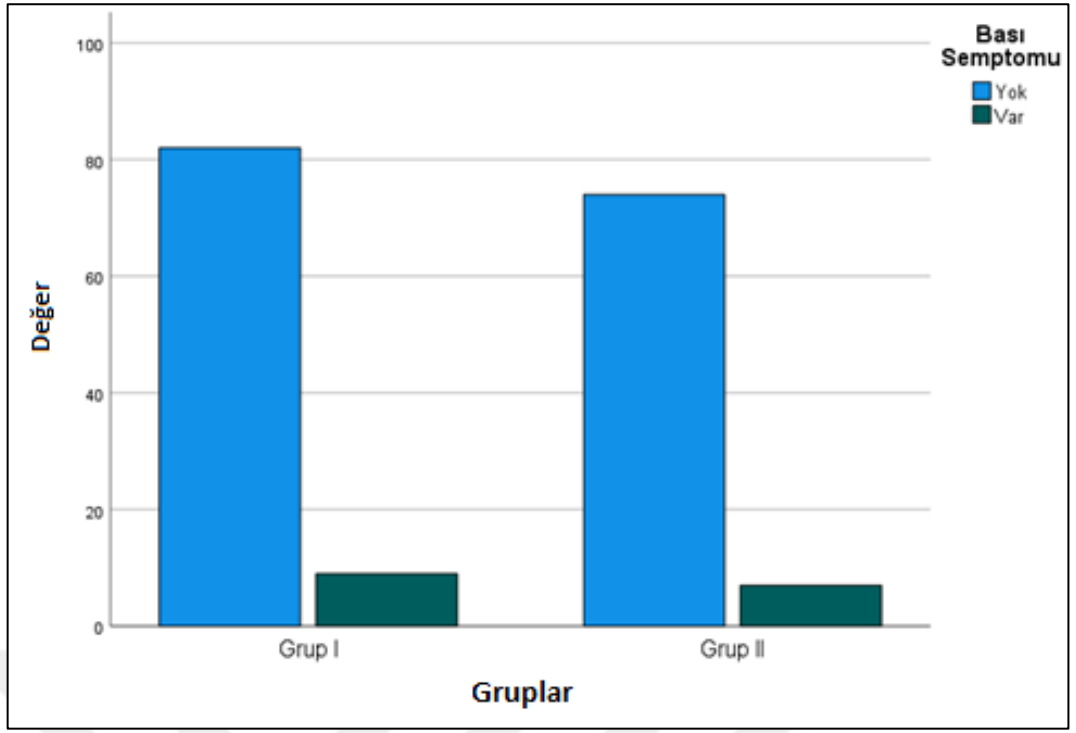
Şekil 4.4. Disparoninin gruplara göre dağılımı.



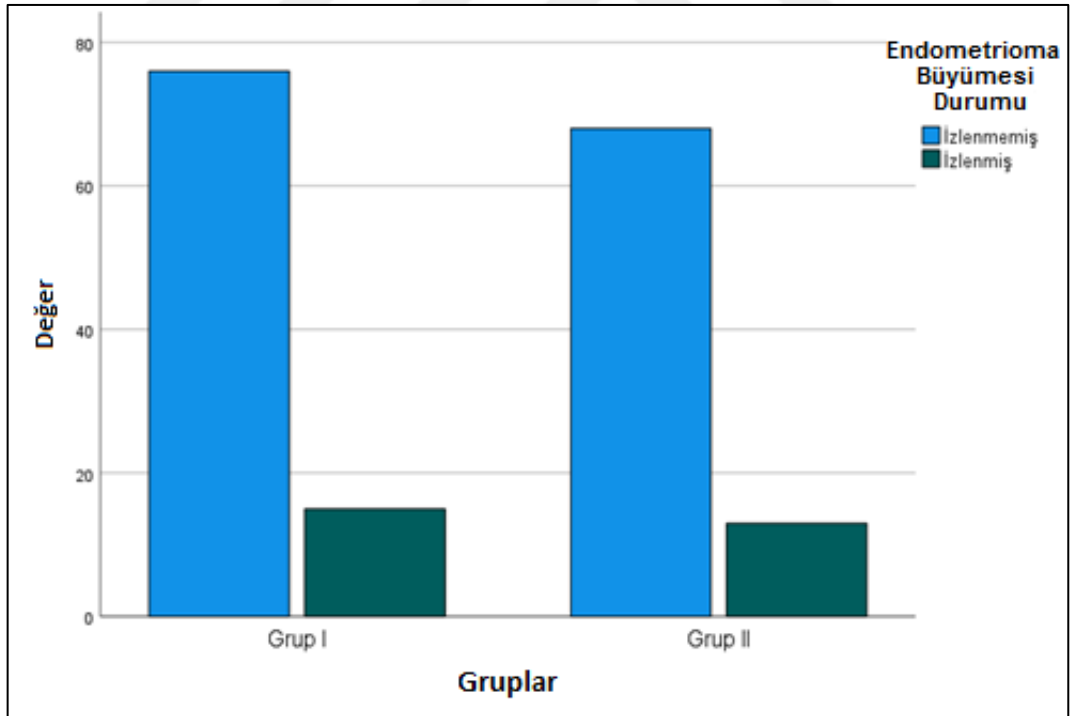
Şekil 4.5. Pelvik ağrının gruplara göre dağılımı



Şekil 4.6. Diskezinin gruplara göre dağılımı.

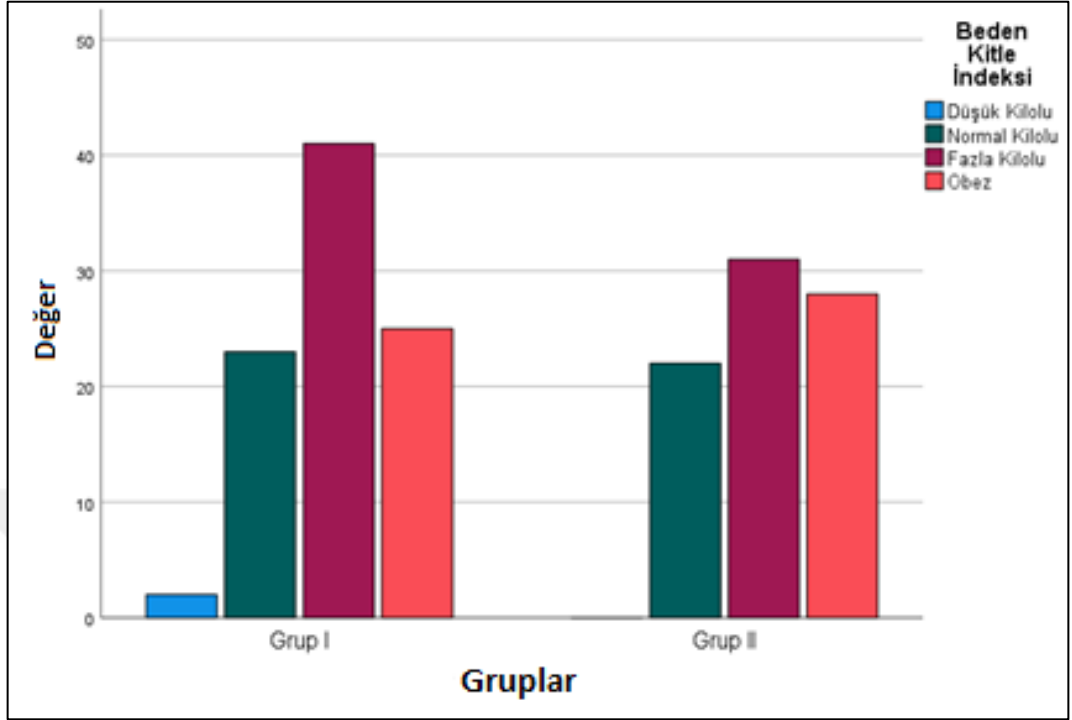


Şekil 4.7. Bası semptomunun gruplara göre dağılımı.



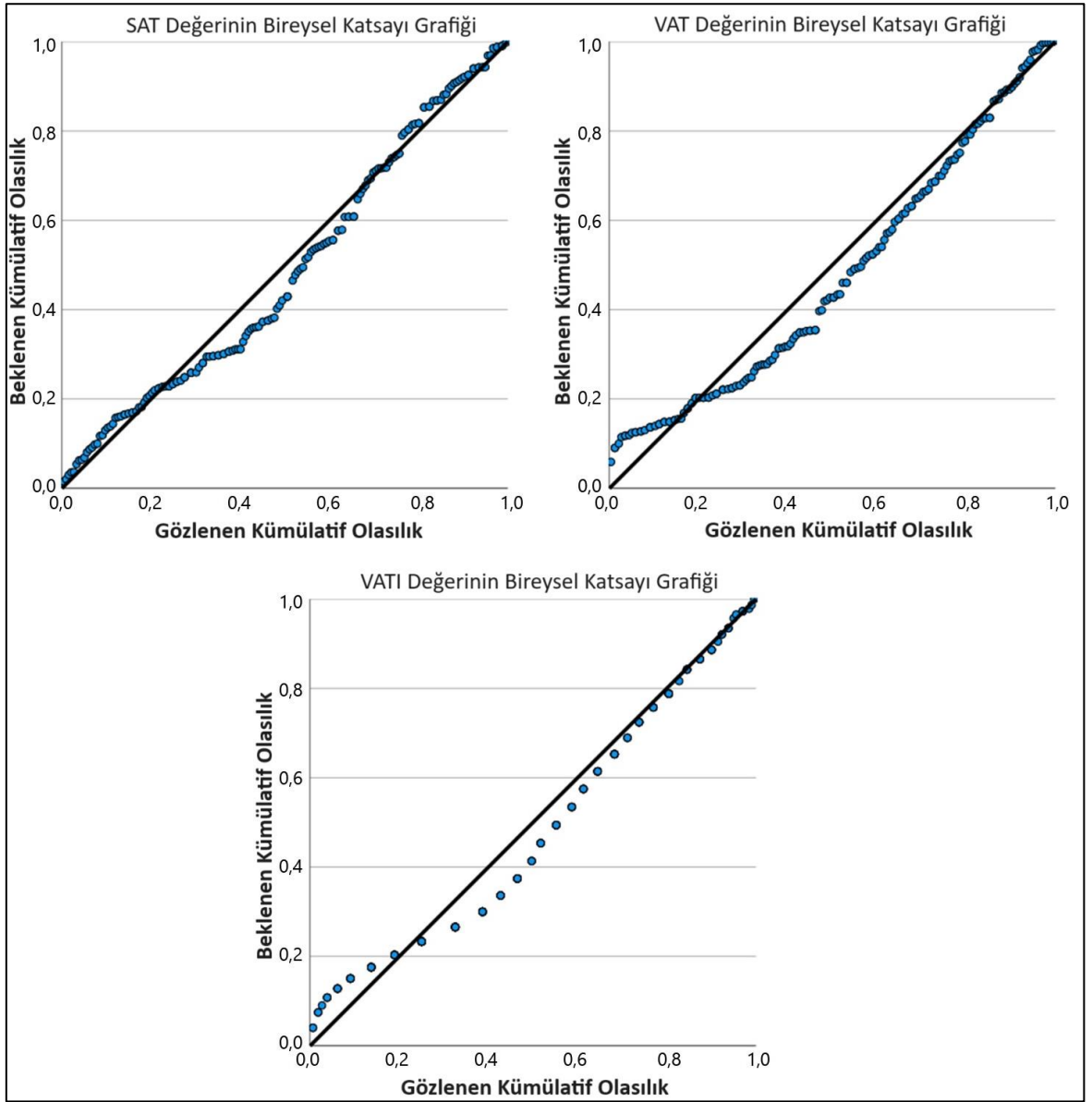
Şekil 4.8. Endometrioma büyümesi durumunun gruplara göre dağılımı.

Preoperatif dönemde hastaların beden kitle indekslerinin gruplara göre dağılımının grafiği Şekil 4.9’da verilmiştir.



Şekil 4.9. Beden kitle indeksinin gruplara göre dağılımı.

SAT, VAT ve VATI değerlerinin bireysel katsayı grafikleri Şekil 18’de verilmiştir. Buna göre düz çizgiler uygun regresyon çizgilerini temsil etmekte olup SAT ve VAT değerlerinin bireysel katsayı grafiklerine ait veri noktalarının daha sık, VATI değerine ait veri noktalarının ise daha seyrek olduğu görülmektedir. SAT ve VAT değerlerinin normal bir saçılım gösterdiği, VATI değerinin normal bir saçılım göstermediği söylenebilir. İstatistiksel test sonuçları için VAT ve SAT ortalama ortanca moda simetrik olup VATI için geçerli değil. VAT ve SAT normal dağılımla uyumludur parametrik test sonuçlarını genelleleyebiliriz. Parametrik olmayan test sonuçlarımız ise sadece çalışmamızdaki katılımcılar ile sınırlıdır.



Şekil 4.10. SAT, VAT ve VATI değerlerinin bireysel katsayı grafikleri.

SAT, VAT ve VATI skorları ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkinin sonuçları Tablo 4.4'te verilmiştir. SAT değeri ile WBC değeri arasında düşük düzeyde pozitif yönlü ($r_s=0,165$, $p=0,034$), PT değeri arasında orta düzeyde negatif yönlü ($r_s=-0,332$, $p=0,001$), INR değeri arasında orta düzeyde negatif yönlü ($r_s=-0,348$, $p=0,001$), lenfosit değeri arasında düşük düzeyde pozitif yönlü ($r=0,221$, $p=0,004$), CRP değeri arasında düşük düzeyde negatif yönlü ($r_s=-0,174$, $p=0,022$) ve lenfosit/monosit arasında düşük düzeyde pozitif yönlü ($r_s=0,160$, $p=0,041$) anlamlı bir ilişki bulunmuşken diğer parametreler arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. VAT değeri ile WBC değeri arasında düşük düzeyde pozitif yönlü ($r_s=0,165$, $p=0,039$), PLT değeri arasında düşük düzeyde pozitif yönlü ($r_s=0,220$, $p=0,005$), lenfosit değeri arasında düşük düzeyde pozitif yönlü ($r=0,208$, $p=0,007$), RDW değeri arasında düşük düzeyde pozitif yönlü ($r_s=0,199$, $p=0,041$), PT değeri arasında düşük düzeyde negatif yönlü ($r_s=-0,224$, $p=0,013$), INR değeri arasında orta düzeyde negatif yönlü

($r_s=-0,218$, $p=0,015$), ve CRP değeri arasında orta düzeyde pozitif yönlü ($r_s=0,397$, $p=0,001$) anlamlı bir ilişki bulunmuşken diğer parametreler arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bunlardan başka, VATI değeri ile RDW değeri arasında orta düzeyde pozitif yönlü ($r_s=0,320$, $p=0,001$), HGB değeri arasında düşük düzeyde negatif yönlü ($r_s=-0,187$, $p=0,016$), HTC değeri arasında düşük düzeyde negatif yönlü ($r_s=-0,175$, $p=0,024$) ve CRP değeri arasında orta düzeyde pozitif yönlü ($r_s=0,625$, $p=0,001$) anlamlı bir ilişki bulunmuşken diğer parametreler arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Tablo 4.4. SAT, VAT ve VATI skorları ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesi.

		SAT	VAT	VATI
CA-125	r	-0,040	0,015	0,091
	p	0,631	0,862	0,275
CA-19-9	r	-0,061	-0,089	-0,005
	p	0,472	0,298	0,952
CEA	r	0,075	0,135	0,076
	p	0,403	0,129	0,391
AFP	r	-0,116	0,080	0,133
	p	0,229	0,410	0,167
CA-153	r	-0,058	0,107	0,126
	p	0,504	0,215	0,143
WBC	r	0,165	0,161	0,033
	p	0,034*	0,039*	0,673
PLT	r	0,145	0,220	0,067
	p	0,062	0,005**	0,392
Nötrofil	r	0,137	0,142	0,048
	p	0,079	0,070	0,537
Lenfosit	r	0,221	0,208	-0,052
	p	0,004**	0,007**	0,502
Monosit	r	0,018	0,075	0,086
	p	0,817	0,340	0,270
RDW	r	-0,137	0,199	0,320
	p	0,162	0,041*	0,001**
MPV	r	0,004	-0,040	-0,048
	p	0,958	0,609	0,543
HGB	r	0,116	-0,052	-0,187
	p	0,139	0,509	0,016*
HTC	r	0,130	-0,013	-0,175
	p	0,097	0,871	0,024*
PT	r	-0,332	-0,224	0,115
	p	0,001**	0,013*	0,204
aPTT	r	-0,061	0,018	0,053
	p	0,435	0,815	0,502
INR	r	-0,348	-0,218	0,127
	p	0,001**	0,015*	0,159

Tablo 4.4 (devam). SAT, VAT ve VATI skorları ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesi.

		SAT	VAT	VATI
CRP	r	-0,174	0,397	0,625
	p	0,022*	0,001**	0,001**
Nötrofil/Lenfosit	r	-0,044	0,022	0,111
	p	0,577	0,783	0,155
PLT/Lenfosit	r	-0,137	-0,067	0,080
	p	0,078	0,389	0,306
Lenfosit/Monosit	r	0,160	0,057	-0,145
	p	0,041*	0,470	0,063
Endometrioma çapı, cm	r	-0,020	0,041	0,082
	p	0,800	0,592	0,286

Kısaltmalar: WBC: Beyaz kan hücresi; PLT: Trombosit; RDW: Kırmızı hücre dağılım genişliği; MPV: Ortalama trombosit hacmi; HGB: Hemogloblin; HTC: Hematokrit; PT: Protrombin zamanı; aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı; INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran; CRP: C reaktif protein

p < 0,05 istatistiksel anlamlı kabul edilmiştir.

İstatistiksel anlamlı sonuçlar koyu renk ile gösterilmiştir

*p<0,05, **p<0,01, İtalik olarak verilen korelasyon katsayıları Spearman'ın sıralama korelasyon testiyle hesaplanmıştır.

Yapılan lojistik regresyon analizi sonucuna göre preoperatif dönemde hastaların demografik, klinik, biyokimyasal ve cerrahi parametrelerin VATI skorlarına anlamlı bir etkisi vardır ve varyansın %63,3'ünü açıklamaktadır ($R^2=0,633$ (Cox ve Snell), Model $\chi^2(29)=104,288$, $p<0,001$). WBC (B=-3,957, SH=1,999, $p<0,05$), CRP (B=0,143, SH=0,053, $p<0,01$) ve nötrofil/lenfositin (B=9,346, SH=4,522, $p<0,05$) anlamlı etkileyici oldukları görülmektedir. Buna göre CRP ve nötrofil/lenfosit skorlarının artması Grup I'den Grup II'ye doğruyken WBC'nin skorunun artması Grup II'den Grup I'e doğrudur. CRP değişkeninde bir birimlik artış ile Grup I'den Grup II'ye doğru 0,143, nötrofil/lenfosit değişkeninde bir birimlik artış ile Grup I'den Grup II'ye doğru 9,346 ve WBC değişkeninde bir birimlik artış ile Grup II'den Grup I'e doğru 3,957 birimlik bir artışın beklenebileceği söylenebilir. Preoperatif dönemde hastaların demografik, klinik, biyokimyasal ve cerrahi parametrelerin VATI skoruna olan etkisi Tablo 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4.5. Preoperatif dönemde hastaların demografik, klinik, biyokimyasal ve cerrahi parametrelerin VATI skoruna olan etkisinin lojistik regresyon analizi sonuçları.

Model	B	SH	p	Odds Oranı
Sabit	53,394	61588,174	0,999	1.544E+23
Beden Kitle İndeksi (1)	-34,081	37921,189	0,999	0,000
Beden Kitle İndeksi (2)	0,551	1,516	0,716	1,735
Beden Kitle İndeksi (3)	0,253	1,350	0,851	1,288
İnfertilite (1)	9,845	41414,731	1,000	18870,041
İnfertilite (2)	-48,064	42082,246	0,999	0,000
Dismenore	9,044	15,956	0,571	8467,534

Tablo 4.5 (devam). Preoperatif dönemde hastaların demografik, klinik, biyokimyasal ve cerrahi parametrelerin VATI skoruna olan etkisinin lojistik regresyon analizi sonuçları.

Model	B	SH	p	Odds Oranı
Disparoni	-39,740	9985,360	0,997	0,000
Pelvik Ağrı (1)	-0,043	1,745	0,980	0,957
Pelvik Ağrı (2)	-1,702	1,641	0,300	0,182
Diskezi	-19,294	38659,636	1,000	0,000
Bası Semptomu	3,539	1,809	0,050	34,446
Endometrioma büyümesi	-3,436	2,921	0,239	0,032
Geçirilmiş Endometriozis Cerrahisi Öyküsü	1,033	1,212	0,394	2,810
Endometrioma	-3,411	3,517	0,332	0,033
Sakrouterin Nodul	-35,368	16182,061	0,998	0,000
Rektal Nodul	19,209	20523,169	0,999	220071803,386
Douglas Obliterasyonu	2,465	3,417	0,471	11,766
Evre (1)	7,191	4,904	0,143	1326,995
Evre (2)	-4,930	3,926	0,209	0,007
Evre (3)	3,933	2,972	0,186	51,064
CA-125	-0,002	0,002	0,253	0,998
CA-19-9	-0,008	0,009	0,368	0,992
WBC	-3,957	1,999	0,048	0,019
PLT	0,068	0,041	0,095	1,071
PT	-0,028	0,704	0,968	0,972
aPTT	0,139	0,219	0,526	1,149
CRP	0,143	0,053	0,007	1,154
Nötrofil/Lenfosit	9,346	4,522	0,039	11,392
PLT/Lenfosit	0,000	0,000	0,079	1,000

R²=0,633 (Cox ve Snell), Model $\chi^2(29)=104,288$, **p=0,000**

Referans Kategorisi: Grup I

Kısıtlamalar: CA-125: Kanser antijeni-125; CA-19-9: Kanser antijeni-19-9; WBC: Beyaz kan hücresi; PLT: Trombosit; PT: Protrombin zamanı; aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı; CRP: C reaktif protein

Preoperatif dönemde hastalara ait SAT, VAT ve VATI skorlarının infertilite, dismenore, disparoni, geçirilmiş endometriozis cerrahisi öyküsü ve derin infiltratif endometrioze göre kestirim değerini belirlemek adına alıcı işlem karakteristikleri (ROC) analizinin sonuçları Tablo 4.6'da ve ROC eğri grafikleri sırasıyla Şekil 19-23'de verilmiştir. Preoperatif dönemdeki hastaların SAT, VAT ve VATI skorlarının analiz sonuçları sırasıyla infertilite için SAT; EAA=0,125 (SH=0,105, %95 GA=0,000-0,330), VAT; EAA=0,219 (SH=0,138, %95 GA=0,000-0,489), VATI; EAA=0,609 (SH=0,202, %95 GA=0,213-1,000), dismenore için SAT; EAA=0,458 (SH=0,058, %95 GA=0,345-0,571), VAT; EAA=0,379 (SH=0,055, %95 GA=0,272-0,486), VATI; EAA=0,427 (SH=0,053, %95 GA=0,323-0,532), disparoni için SAT; EAA=0,399 (SH=0,119, %95 GA=0,166-0,632), VAT; EAA=0,391 (SH=0,111, %95 GA=0,174-0,609), VATI; EAA=0,547 (SH=0,093, %95 GA=0,366-0,729), geçirilmiş endometriozis cerrahisi öyküsü için SAT; EAA=0,559 (SH=0,045, %95 GA=0,472-0,647), VAT; EAA=0,568 (SH=0,045, %95 GA=0,344-0,521),

VATI; EAA=0,600 (SH=0,045, %95 GA=0,312-0,487) ve derin infiltratif endometriozis için SAT; EAA=0,607 (SH=0,107, %95 GA=0,396-0,817), VAT; EAA=0,504 (SH=0,099, %95 GA=0,310-0,698), VATI; EAA=0,439 (SH=0,100, %95 GA=0,243-0,635) olup infertilite için SAT, dismenore için VAT ve geçirilmiş endometriozis cerrahisi öyküsü için VATI skorları hariç diğer skorların istatistiksel sonuçları anlamsız çıktığı için ROC analizi ile kestirim değeri belirlenememiştir ($p>0,05$). Tablo 4.6’da endometriozisli olgularda SAT, VAT ve VATI skorlarının klinik parametreler için kestirim değerini belirlemeye yönelik yapılan ROC analizi sonuçları verilmiştir.

Tablo 4.6. Preoperatif dönemde hastalara ait SAT, VAT ve VATI skorlarının klinik parametreler için kestirim değerini belirlemeye yönelik yapılan ROC analizi sonuçları.

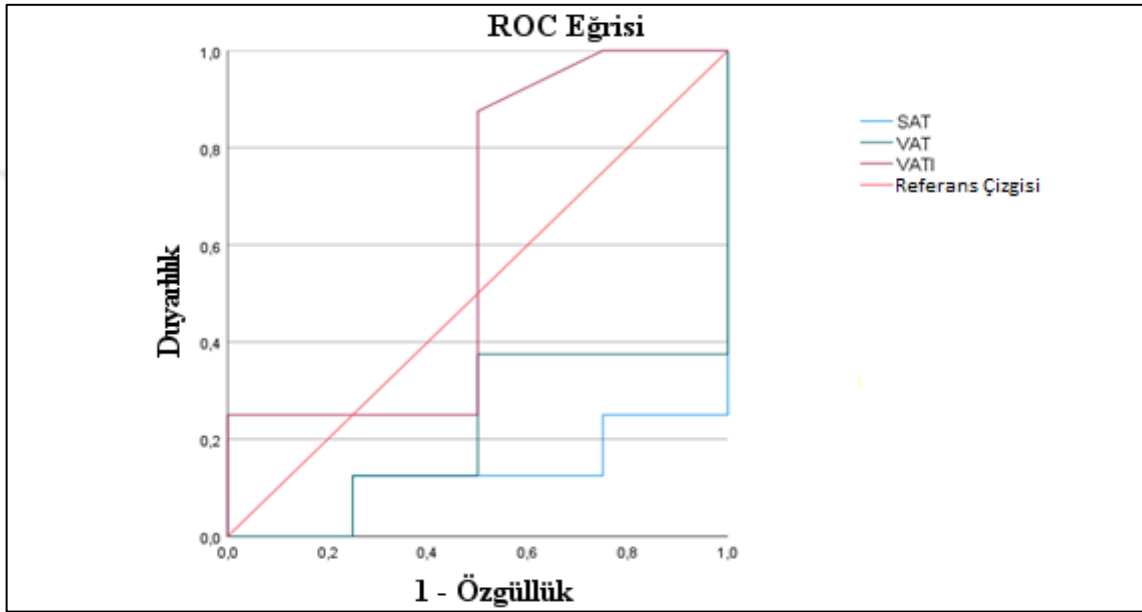
		Alan	Standart Hata	p	%95 Güven Aralığı	
					Alt	Üst
İnfertilite	SAT	0,125	0,105	0,042	0,000	0,330
	VAT	0,219	0,138	0,126	0,000	0,489
	VATI	0,609	0,202	0,552	0,213	1,000
Dismenore	SAT	0,458	0,058	0,468	0,345	0,571
	VAT	0,379	0,055	0,037	0,272	0,486
	VATI	0,427	0,053	0,212	0,323	0,532
Disparoni	SAT	0,399	0,119	0,366	0,166	0,632
	VAT	0,391	0,111	0,330	0,174	0,609
	VATI	0,547	0,093	0,674	0,366	0,729
Geçirilmiş endometriozis cerrahisi öyküsü	SAT	0,559	0,045	0,186	0,472	0,647
	VAT	0,432	0,045	0,132	0,344	0,521
	VATI	0,400	0,045	0,025	0,312	0,487
Derin infiltratif endometriozis	SAT	0,607	0,107	0,259	0,396	0,817
	VAT	0,504	0,099	0,966	0,310	0,698
	VATI	0,439	0,100	0,518	0,243	0,635

İnfertilite için SAT, dismenore için VAT ve geçirilmiş endometriozis cerrahisi öyküsü için VATI skorlarının ROC analizi ile ilgili sonuçları Tablo 4.7’de verilmiştir.

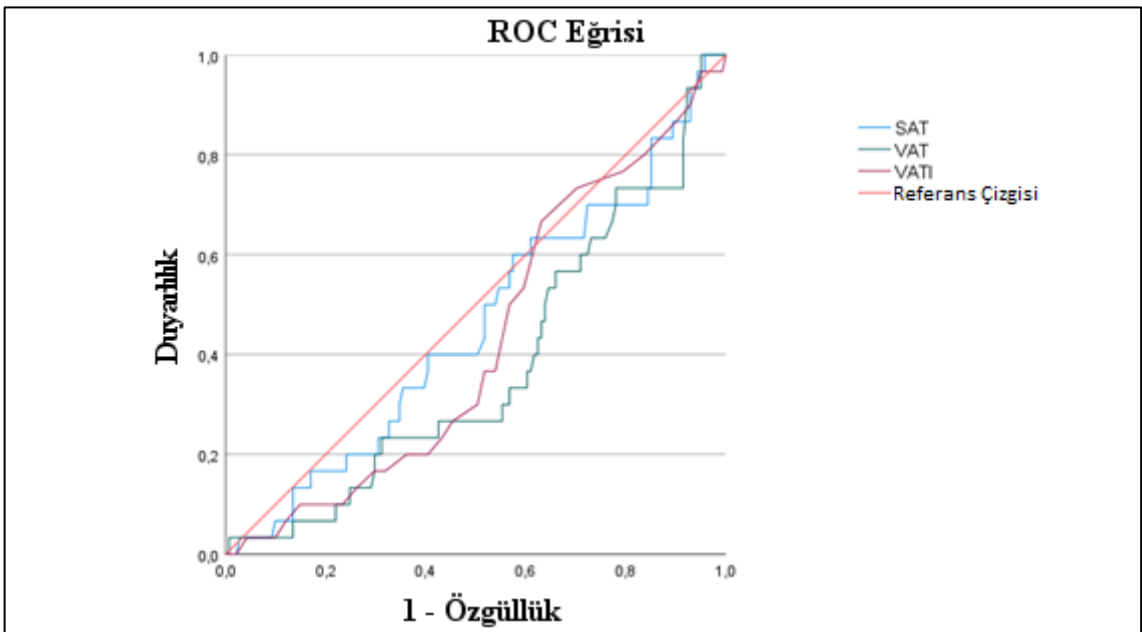
Tablo 4.7. Infertilite için SAT, dismenore için VAT ve geçirilmiş endometriosis cerrahisi öyküsü için VATI skorlarının ROC analizi ile ilgili sonuçları.

Klinik Parametreler	MRG Sonuçları	Eğrinin Altındaki Alan	Standart Hata	%95 Güven Aralığı	p	Kesme Noktası	Duyarlılık	1-Özgüllük	Olabilirlik Oranı	Pozitif Durum	Negatif Durum
Infertilite	SAT	0.125	0.105	0.000-0.330	0.042	357.93	0.24	0.08	2.88	12	159
Dismenore	VAT	0.379	0.055	0.272-0.486	0.037	250.81	0.03	0.01	4.71	30	141
Geçirilmiş Endometriosis Cerrahisi Öyküsü	VATI	0.400	0.045	0.312-0.487	0.025	0.43	0.07	0.03	2.54	100	72

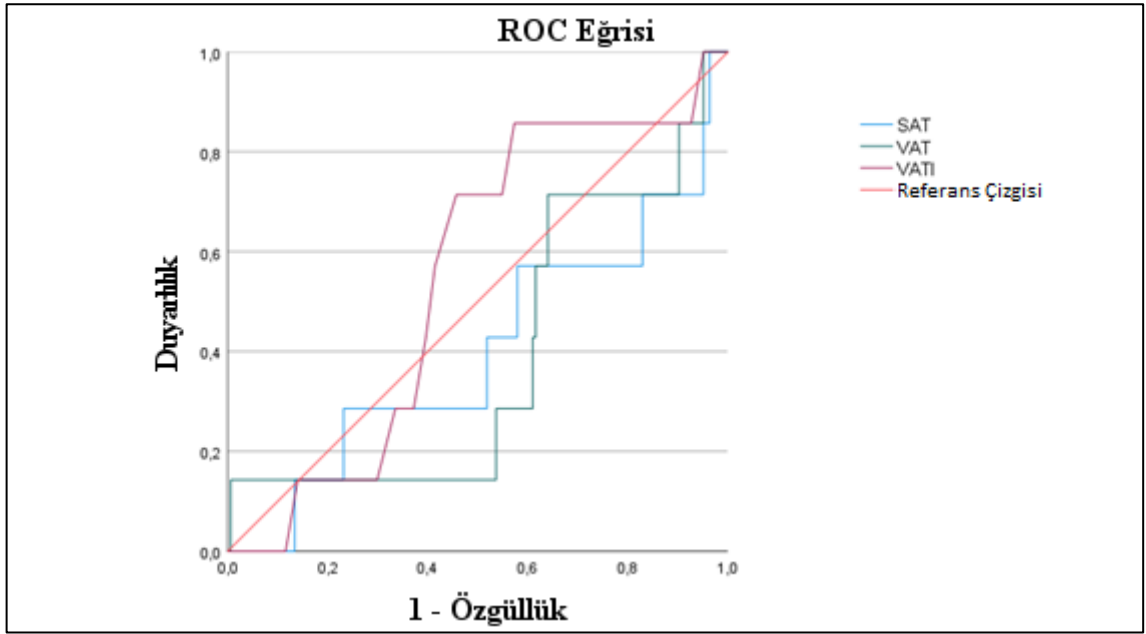
Infertilite için SAT skorunun EAA=0.125 (SH=0.105, %95 GA=0.000-0.330, $p=0.042$), kesme noktası 357.93, duyarlılığı 0.24, 1-özgüllüğü 0.08, olabilirlik oranı 2.88, dismenore için VAT skorunun VAT; EAA=0.379 (SH=0.055, %95 GA=0.272-0.486, $p=0.037$), kesme noktası 250.81, duyarlılığı 0.03, 1-özgüllüğü 0.01, olabilirlik oranı 4.71 ve geçirilmiş endometriosis cerrahisi öyküsü için VATI skorunun EAA=0.400 (SH=0.045, %95 GA=0.312-0.487), kesme noktası 0.43, duyarlılığı 0.07, 1-özgüllüğü 0.03, olabilirlik oranı 2.54'tür.



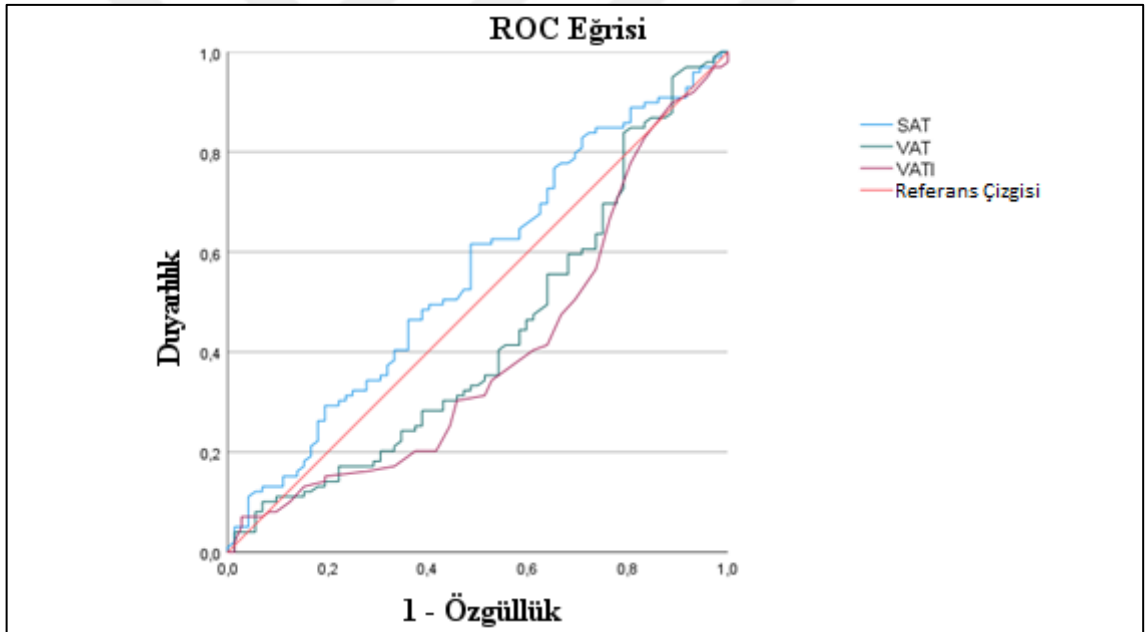
Şekil 4.11. Preoperatif dönemdeki hastalara ait SAT, VAT ve VATI skorlarının infertiliteye göre ROC eğrisi grafiği.



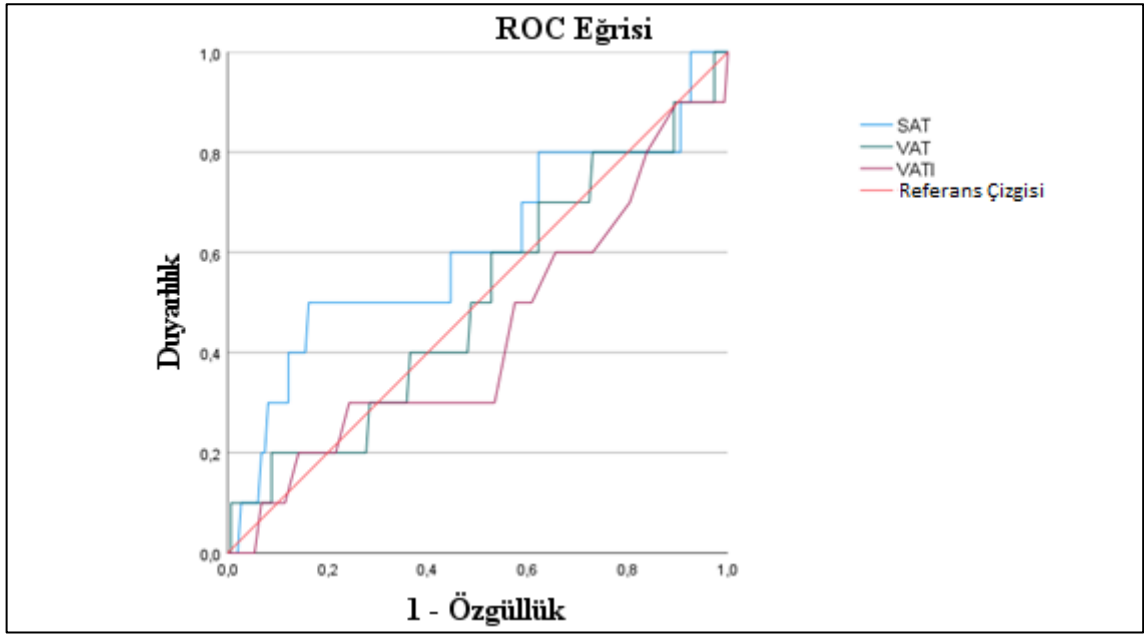
Şekil 4.12. Preoperatif dönemdeki hastalara ait SAT, VAT ve VATI skorlarının dismenoreye göre ROC eğrisi grafiği.



Şekil 4.13. Preoperatif dönemdeki hastalara ait SAT, VAT ve VATI skorlarının disparoniye göre ROC eğrisi grafiği.



Şekil 4.14. Preoperatif dönemdeki hastalara ait SAT, VAT ve VATI skorlarının geçirilmiş endometriosiz cerrahisi öyküsüne göre ROC eğrisi grafiği.



Şekil 4.15. Preoperatif dönemdeki hastalara ait SAT, VAT ve VATI skorlarının derin infiltratif endometriozise göre ROC eğrisi grafiği.

İnfertilite için SAT, dismenore için VAT ve geçirilmiş endometriozis cerrahisi öyküsü için VATI skorlarının kesme noktası Tablo 4.8’de verilmiştir.

Tablo 4.8. İnfertilite için SAT, dismenore için VAT ve geçirilmiş endometriozis cerrahisi öyküsü için VATI skorlarının kestirim noktası.

		Kesme Noktası
İnfertilite	SAT	357,93
Dismenore	VAT	250,81
Geçirilmiş Endometriozis Cerrahisi Öyküsü	VATI	0,43

İnfertilite için SAT skorunun kesme noktası 357,93, dismenore için VAT skorunun kesme noktası 250,81 ve geçirilmiş endometriozis cerrahisi öyküsü için VATI skorunun kesme noktası ise 0,43’tür.

5. TARTIŞMA

Endometriozis, reproduktif çağıdaki kadınların %11'ini etkileyen, endometrial gland ve stromanın uterus dışında bulunduğu kronik, sistemik ve inflamatuvar bir hastalıktır (1). Endometriozisin etiyopatogenezi, çeşitli teoriler öne sürülmesine karşın halen tam olarak açıklanamamıştır. İmmünolojik, endokrin, genetik ve çevresel faktörlerin rol aldığı multifaktöriyel orijinli bir hastalık olduğu tahmin edilmektedir (4,5). Literatüre göz atıldığında endometriozis ile vücut yağ dağılımı arasındaki ilişkinin incelendiği birçok çalışma göze çarpmaktadır. İncelediğimiz yayınların çoğu endometriozis tanısı konan kadınların daha uzun, daha ince vücut habitusuna sahip olduğunu ve daha düşük bir BKİ'ye sahip olduğunu göstermektedir (115). Missmear ve ark. yapmış olduğu bir çalışma BKİ ile endometriozis insidansı arasında ters bir ilişki olduğunu savunmuş olup belirli yaşlarda BKİ değişiminin endometriozis ile ilişkisini araştırmıştır. BKİ'deki azalmanın endometriozis görülme riskinde artışla ilişkili olduğu saptanmıştır (116). Bazı çalışmalarda (117-119) endometriozis ve BKİ arasında ters bir ilişki olduğunu belirtirken, farklı çalışmalarda (120-122) böyle bir ilişki izlenmemiştir. 11 çalışmayı kapsayan 2017 yılında yayınlanan bir meta-analizde BKİ ile endometriozis riski arasında ters ilişki olduğu belirlenmiştir (123). Çalışmalar arasındaki bu fark, örneklem büyüklüklerinin farklı olması, gruplar arası sosyokültürel ve ırksal birtakım farklar bulunması gibi faktörlere bağlanabilir.

Hediger ve ark. 2005'te yapmış olduğu bir çalışmada çeşitli sebepler ile laparoskopi yapılan 84 kadını inceledi ve 15 ila 45 yaş arasındaki 5 yıllık BKİ ve vücut şeklini kaydetti. Vücut şekli yağsız vücuttan obez vücut şekline doğru 1'den 9'a kadar numaralandırıldı. Çalışmadaki 32 hastanın patolojik olarak endometriozis tanısı doğrulanmış olup, her 5 yıllık BKİ ve vücut şekli kayıt edildi. Verilere göre, endometriozisli hastaların, kontrol grubuna göre daha küçük vücut şekli ve BKİ'ye sahip olduğu görüldü. BKİ'nin belli bir süreç içindeki etkileri için yapılan test, farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermiş olup BKİ'deki (kg/m^2) bir birim artış ile, endometriozis insidansında %12-14'lük azalma saptanmıştır. Aynı çalışmada BKİ ile hastalığın şiddeti arasında herhangi bir korelasyon olmadığı belirtilmiştir (95). Ferrero ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada ise endometriozisli 366 kadın ile benign jinekolojik sebeplerle laparoskopi yapılan 248 kontrol grubu karşılaştırılmıştır. BKİ, endometriozisli kadınlarda kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır.

Amerikan Doğurganlık Derneği'nin revize edilmiş sınıflandırmasına göre, hafif (evre 1-2) ve şiddetli endometriozisli (evre 3-4) hastaların BKİ'sinde anlamlı fark saptanmamıştır (124). Ancak Pillet ve ark. 2011'de 476 hastayı içeren vaka kontrol çalışmasında 238 endometriozisli kadının dahil edildiği vaka grubunu hastalığın tipine göre endometrioma, DİE ve yüzeysel peritoneal endometriozis şeklinde sınıflara ayırmış olup ileri evre olan DİE'li hastaların daha düşük BKİ'ye sahip olduğu gözlenmiştir. Pillet aynı zamanda bu çalışmada hastalığın şiddeti ile BKİ arasında ters yönlü bir ilişki olduğunu vurgulamıştır (106). Bizim çalışmamızda BKİ açısından iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamakla birlikte, VATİ $\leq 0,265$ olan grupta DİE sınırda anlamlılıkla daha yüksek saptandı. Bu bağlamda kolorektal kanser gibi diğer kanserleri araştıran çalışmalar mevcut olup, obezitenin kanser insidansı veya sağ kalımı üzerindeki etkisini değerlendirirken BKİ yerine VAT kullanılmasının daha güvenilir olduğu sonucuna varılmıştır (123).

Endometriozis infertilitenin önemli bir nedenidir. Literatürde yer alan çalışmalar, infertil kadınların %25-50'sinin endometriozise sahip olduğunu ve endometriozisli kadınların %30-50'sinin infertil olduğunu ileri sürmektedir (125). Endometriozis ile infertilite arasındaki ilişki ortadadır; ancak endometriozisli kadınlarda infertilitenin patogenezi multifaktöriyeldir ve açıklaması zordur. 1950'li yıllardan bu yana, endometriozisin infertiliteye neden olduğu mekanizmayı ortaya koyabilmek adına birçok hayvan modeli çalışma yapılmıştır. Barragán ve ark. endometriozisin fertilite kapasitesi üzerine etkisini araştırdıkları hayvan modeli bir çalışmada endometriozisli farelerin gebelik oranları kontrol grubunda bulunan farelere göre oldukça az olduğunu ortaya koydular (%65,7 vs %100) (126). Şiddetli olgularda endometriozisin infertiliteye neden olduğu mekanizma daha nettir. Endometriozis sonucu meydana gelen adezyonlar nedeniyle pelvik anatomi bozulur ve bu anatomik bozulma azalmış oosit salınımı ve sperm hareketliliği, düzensiz miyometriyal kontraksiyonlar, fertilizasyon zorluğu ve azalmış embriyo transportuna neden olarak infertiliteye neden olabilir (127). İnfertil olan endometriozisli kadınlarda hastalığın ileri evre olma olasılığı daha yüksektir (128). Ancak hafif hastalığın fertiliteyi etkilediği düşünülen mekanizmalar hakkında hâlâ çok fazla spekülasyon bulunmaktadır. İnflamatuar sitokinler, büyüme ve anjiyojenik faktörler ve anormal şekilde eksprese edilen genlerin tümü, endometriozis ile ilişkili infertilitenin potansiyel etiyolojik faktörleri olarak araştırılmaktadır.

Fertilite obeziteden olumsuz etkilenebilir. Kadınlarda obezitenin erken başlangıcı, kronik oligoanovulasyonun ve yetişkin yaşta infertilitenin gelişmesine katkıda bulunur. Kadınlarda obezite aynı zamanda vücut kitle indeksinin 30 kg/m²'yi aştığı durumlarda

abortus riskini artırabilir ve yardımcı üreme teknolojilerini ve hamilelik sonuçlarını olumsuz etkileyebilir. İlişkide rol oynayan ana faktörler insülin fazlalığı ve insülin direnci olabilir. Obezitenin bu olumsuz etkilerinin özellikle polikistik over sendromunda belirgin olması bunu desteklemektedir (129). Viserel adipoz dokuda subkutanöz adipoz dokuya göre daha fazla glukokortikoid ve androjen reseptörü bulunmakta olup viseral adipositler metabolik olarak daha aktiftir. Adiponektin antidiyabetik ve antiinflamatuvar özelliklere sahip bir hormondur ve adiponektin ekspresyonu viseral adipoz dokuda subkutan adipoz dokuya göre daha zayıftır (79). Bizim çalışmamızda bulunan 2 grup arasında infertilite açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. İnfertilite için tekrarlanan endometriozis nedenli konservatif cerrahi sonrası gebelik oranının primer cerrahi sonrası elde edilenin yarısı kadar olduğu bilinmektedir (96). Preoperatif dönemde multiparite Grup II'de Grup I'e fazla saptanmış olmasına karşın postoperatif dönemde hastaların gebelik istemi ve parite sayısına dair uzun dönem takip verileri elimizde yoktu. VATI'nın tedavi sonrası fertilite üzerine etkisinin araştırılması başka çalışmaların konusu olabilir.

Endometriozis ile adipozitenin ilişkisinin anlaşılması için yapılan bazı araştırmalar sonucu yağ dokusunun immünolojik özelliklere sahip olduğunu gösterilmiştir (6). Yağ dokusu, immün sisteminin bir parçası olan aktif bir endokrin organ olarak tanımlanmaktadır. Adipoz dokunun immünolojik özellikleri nedeniyle endometriozis gelişiminde rol almasının ve hastalığın seyrinin bu immünolojik özelliklerden etkilenmesinin mümkün olduğu düşünülmektedir. Obezite durumunda makrofajlar yağ dokusuna sızar ve hem makrofajlar hem de adipositler tarafından çok sayıda adipositokin salgınır. Bir adipositokin olan adiponektin, yalnızca yağ dokuları tarafından üretilen ve salgılanan bir plazma proteindir. Adiponektinin inflamasyon ve hematopoezde de belirli rolleri vardır (130). Yağ dokusu ile inflamasyon arasındaki yakın ilişkiye karşın endometriozisi bulunan hastaların büyük bir kısmının düşük BKİ'ye sahip olması ilgi çekicidir. 2016 yılında Goetz ve ark. yaptığı bir hayvan modeli çalışmada endometriozisli farelerin hepatik gen ekspresyonunda değişiklikler sonucu düşük BKİ'ye sahip olduğu ortaya konulmuştur. Mikrodizi analizi sonucu endometriozisli farelerin karaciğerinden ifade edilen 26 farklı gen saptanmıştır. Ayrıca, bu genlerin 6'sının metabolik süreçler de rol aldığını izlenmiştir. Metabolizma ile ilişkili 6 genden 4'ünün (Cyp2r1, Fabp4, Mrc1, Rock2) upregülasyona uğradığı ortaya konulmuş olup kilo kaybı ile ilişkilendirilmiştir (131). Sonuç olarak karaciğerin aracılık ettiği metabolik değişikliklerin, endometriozisli kadınların özelliği olan düşük BKİ'ye katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür. Her iki grup arasında VKİ açısından anlamlı bir farklılık olmamasına karşın VATI'nın düşük olduğu Grup I'de endometriozisin asıl semptomlarından dismenore ve bununla ilişkili olabilecek ilaç kullanımı öyküsü ve

geçirilmiş endometriozis cerrahisinin anlamlı yüksek görülmesi, endometriozis semptomları ve klinik şiddeti ile VATI'nın VKİ'ne göre daha yakın bir ilişkide olduğunu gösterebilir. Bu sonuç, VATI'nın BKİ'nden daha objektif bir metabolik belirteç olup endometriozisli olguların semptomları ile ilişkili olabileceği sonucunu akla getirir. Bu ilişkiyi açıklayabilmek için hastaların ağrı skorlarını da içeren geniş kohortlu prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, geçirilmiş endometriozis cerrahi öyküsünün ve ilaç kullanımının Grup I'de fazla olmasının, düşük VATI durumunda inflamatuvar yanıtın az olmasına bağlı olarak daha fazla peritoneal implant gelişimi ve daha fazla ağrıya maruz kalmaları nedeniyle ortaya çıktığı kanısındayız. Bunun dışında, endometrioma varlığı ve çapı, endometriozis cerrahi evresi yönünden gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Bu sonuç endometriozise bağlı ağrının hastalığın evresi ile doğrudan ilişkili olmadığını bildiren çalışmalar ile açıklanabilir (132).

Subkutan adipoz doku ile visceral adipoz doku arasında anatomik, hücresel, moleküler, fizyolojik ve klinik açıdan farklılıklar mevcuttur. Visceral adipoz doku anatomik olarak mezenter ve omentumda bulunmakta olup buradaki adipositler metabolik olarak daha aktiftir, lipolize karşı daha duyarlıdır ve lipoliz sonrası portal dolaşım yoluyla doğrudan karaciğere iletilmektedir. Visceral adipoz doku, subkutan adipoz dokuya göre nörovasküler olarak daha güçlüdür ve daha fazla sayıda glukokortikoid ve androjen reseptörü, inflamatuvar ve immün hücre içerir aynı zamanda insüline daha dirençlidir, serbest yağ asitleri üretme ve glikozu alma konusunda subkutan adipoz dokuya göre daha büyük bir kapasiteye sahiptir. Visceral adipoz doku daha yoğun ve adiponektin ekspresyonu subkutan adipoz dokuya göre daha azdır bu nedenle antiinflamatuvar etki azalır ve inflamatuvar etki artar (109). Evre III-IV endometriozisli 164 hastanın dahil edildiği bir çalışmada trombosit, WBC, prokalsitonin düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı (108). Çalışmamızın sonucunda araştırılan biyokimyasal parametreler RDW ve CRP ortalama değerleri Grup II'de Grup I'den istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti. Bunlardan başka, VATI değeri ile RDW ve CRP değeri arasında orta düzeyde pozitif yönlü anlamlı bir korelasyon bulundu. Endometrozisin kronik inflamatuvar bir hastalık olduğu düşünüldüğünde ortaya koyduğumuz bu sonuç literatür ile uyumlu olarak visceral adipoz doku oranının arttığı durumda kanda inflamatuvar belirteçlerin daha yüksek saptanmasını açıklayabilir.

Endometriozis hastalarında endometriotik kist varlığında ultrason ile tanı koyabilme kolaylaşır. Ancak ultrason görüntüleri tipik olmadığında, ekstrapelvik yerleşimli lezyonlarda ya da derin infiltratif endometriozis varlığında ultrason tek başına yeterli değildir. Endometriozis tanısında yol gösterici olabilecek preoperatif rutin bakılan hemogram ve

koagülasyon parametreleri kolay ulaşılabilir ve düşük maliyetlidir. Endometriozis kronik inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilir. İnflamatuvar hücreler, sitokinler ve kemokinler endometriotik lezyonlarda ve periton sıvısında bir dizi değişiklik meydana getirmektedir, sonuç olarak inflamatuvar bir mikro ortam oluşmaktadır (96). NLR'nin, diabet, koroner arter hastalığı, ülseratif kolit ve inflamatuvar artrit gibi inflamatuvar yanıtla karakterize bir çok patolojik durumda tanısal değere sahip olabileceği bildirilmiştir (110). Nötrofiller esas olarak endometriozisin erken evresinde artar ve endometriotik lezyonların erken gelişimi ile ilişkili olabilir. Nötrofiller, inflamatuvar-immün yol yoluyla endometriotik lezyonların oluşumunu ve gelişimini etkileyebilir ve lezyonlarda anjiyogenezi teşvik edebilir (133). Nötrofil lenfosit oranı kronik inflamatuvar süreçlerde yükselen bir hemogram parametresidir. CA-125 ise, ovaryan endometrioziste, peritoneal irritasyon durumlarında ve ovaryan malignitelerde yükselen bir belirteçtir. Cho ve ark. çalışmalarında endometriozisli hastalarda sağlıklı olan kontrol grubuna ve benign ovaryan kitlesi olan gruba kıyasla nötrofil sayılarının arttığı, lenfosit, eozinofil ve bazofil sayılarının ise azaldığı görülmüştür. Cho ve ark. bu çalışmada, CA-125 ve NLR kombinasyonunun ovaryan endometriozis tanısında tek başına CA-125'e göre daha hassas bir belirteç olabileceğini tespit etmiştir (134). Yine Tokmak ve ark. ın çalışmalarında da durum benzerdir (99). Kim ve ark. nın çalışmalarında bulgular, NLR nin tanıda faydalı olmayacağı yönündedir ve aynı çalışmada ileri evre endometriozisli hastalarda, CA-125 yüksekliğinin dens ve ciddi pelvik adezyonlarla ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (135). Bizim çalışmamızda CA-125 yüksekliği ikinci grupta daha fazla saptandı. Orataya koyduğumuz bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı olmasa da literatürle uyumludur. 18 makalenin dahil edildiği bir meta-analizde NLR düzeyi endometriozisli hastalarda sağlıklı olan gruba göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Aynı meta-analizde hastaların evresi ile NLR düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (136). 2021 yılında Moini ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada hematolojik parametreler ile endometrioma boyutu ve evresi arasındaki ilişki incelenmiş WBC ve NLR oranları boyut ve evre arttıkça anlamlı derecede yüksek izlenirken diğer hematolojik parametreler evreler arasında anlamlı farklılık göstermemiştir (138). Nötrofillerin esas olarak hastalığın erken evresinde arttığını savunan çalışmalar var olmasına rağmen bizim çalışmamızda nötrofil sayısı ile evre ve VATI arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Yang ve ark. yaptığı çalışmada endometriozisli kadınlarda bakılan NLR ve PLR'nin kontrol grup ile karşılaştırıldığında anlamlı yüksek saptandığı ve bu yolla biyobelirteç olabileceği bildirilmiştir (112). Bizim çalışmamızda gruplar arasında NLR açısından anlamlı ilişki saptanamamış olup yapılan lojistik regresyon analizine göre nötrofil/lenfosit skorlarının artması Grup I'den Grup II'ye doğruyken nötrofil/lenfosit değişkeninde bir birimlik artış ile Grup I'den Grup II'ye doğru 9,346

birimlik artış olduğu anlaşıldı. Lenfosit/monosit oranı, Turgut ve ark'ı tarafından yapılan bir çalışmada endometriozis evre 3-4 olan hastalarda evre 1-2 olan hastalara göre anlamlı olarak daha düşük saptanmış olup bu oranın hastalığın tanı ve takibinde kullanılabileceği savunulmuştur (137).

Çalışmamızda her iki grup arasında lenfosit ve lenfosit/monosit oranı bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı SAT değeri ile WBC, lenfosit ve lenfosit/monosit arasında düşük düşük düzeyde pozitif yönlü korelasyon saptandı. Ortaya koyduğumuz bulgular baz alındığında visceral adipoz dokunun inflamatuvar etkisinin daha fazla olduğu görülmekle birlikte; subkutan adipoz dokunun ile WBC, lenfosit ve lenfosit/monosit değerleri ile pozitif yönlü ilişkisi ilgi çekicidir. Hasta sayıları artırılarak yapılacak çalışmalar ile subkutan ve visceral adipoz doku ile inflamatuvar yanıt arasındaki ilişki daha net olarak ortaya konulabilir.

Hesaplama yapılırken testin türüne göre belirtilen parametreler için etki büyüklüğü literatür taraması sonucunda benzer çalışmaya rastlanılmadığından dolayı Cohen'in (139) etki büyüklüğü tablosundan yararlanılarak minimum katılımcı sayısı 128 olarak bulunmuştur. Bu tez çalışmasına 172 endometriozis tanılı hasta dahil edilmiş olup katılımcı sayımız yeterlidir. Literatürde endometrozisli olgularda VAT, SAT ve VATI'nın klinik semptomlar ve hastalığın şiddeti ile ilişkisinin değerlendirildiği başka çalışmaya rastlanmamıştır. Bu yönüyle çalışmamız bir ilk olma niteliğindedir. Çalışmamızda, literatürde BKİ kullanılarak yapılan çalışmalardan farklı olarak endometrioziste yağ konfigürasyonu SAT ve VAT kullanılarak objektif olarak değerlendirilmiştir. Bunun yanında, çalışmamızın retrospektif olarak tasarlanmış olması nedeniyle prospektif çalışmalara göre daha düşük bir kanıt düzeyi sağlayabilir. Ayrıca geri dönük verilerin taranmasına bağlı olarak hastalıkla ilişkili diğer parametrelerin ölçülememesi ve çalışmaya dahil edilememiş olması anlaşılması zor ve kafa karıştırıcı sonuçların ortaya çıkmasına neden olabilir. Hastaların uzun dönem takibinin yapılamaması nedeniyle hastalığın seyri hakkında bilgi sahibi olunamamış, zamansal ilişkiler değerlendirilememiş ve bazı önemli istatistikler ölçülememiştir.

6. SONUÇ

Bu tez çalışmasında, literatürde ilk olacak şekilde, endometriozisli hastalarda MRG’de saptanan VAT, SAT ve VATI’nın klinik ve cerrahi sonuçlar ile kanda biyokimyasal parametreler ile ilişkisi araştırıldı. Çalışmamızın sonucunda, Grup I’de (VAT index $\leq 0,265$) dismenore, endometriozis için ilaç kullanımı öyküsü ve endometriozis cerrahisi varlığı Grup II’den (VAT index > 0.265) daha yüksek saptanırken; endometrioma varlığı ve çapı, endometriosis cerrahi evresi ile derin infiltratif endometriozis varlığı yönünden gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca, beklenildiği gibi, inflamatuvar belirteçlerden CRP’nin VATI ile pozitif yönlü ilişkili olduğu ortaya kondu. Bu durum, VATI değerinin metabolik ve inflamatuvar sonuçlar ile ilişkisinin BKİ’ne göre daha anlamlı olduğu ve düşük visseral adipöz dokusu olan grupta klinik semptom ve tedavi ihtiyacının yüksek visseral adipöz dokuya sahip olgulara göre daha fazla olması ile ilişkili olabilir. Bununla birlikte VATI hesaplanması için MRG gerekiyor olması işlemin maliyetini arttırıp ulaşılabilirliğini sınırlamaktadır. Çalışmamızın sonuçlarının daha geniş serili, prospektif kontrollü çalışmalar ile doğrulanıp desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Sampson JA. Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation. *Am J Pathol*. Mart 1927;3(2):93-110.43.
2. Horne AW, Missmer SA. Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis. *BMJ*. 14 Kasım 2022;379:e070750.
3. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril*. Eylül 2012;98(3):511-9.
4. Han SJ, Jung SY, Wu SP, Hawkins SM, Park MJ, Kyo S, vd. Estrogen Receptor β Modulates Apoptosis Complexes and the Inflammasome to Drive the Pathogenesis of Endometriosis. *Cell*. Kasım 2015;163(4):960-74.
5. Viganò P, Somigliana E, Panina P, Rabellotti E, Vercellini P, Candiani M. Principles of phenomics in endometriosis. *Hum Reprod Update*. 2012;18(3):248-59.
6. Backonja U, Buck Louis GM, Lauver DR. Overall Adiposity, Adipose Tissue Distribution, and Endometriosis: A Systematic Review. *Nurs Res*. 2016;65(2):151-66.
7. Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. Kasım 2008;93(11 Suppl 1):S64-73.
8. Murray PJ, Wynn TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nat Rev Immunol*. 14 Ekim 2011;11(11):723-37.
9. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest*. Ocak 2007;117(1):175-84.
10. Zhu X, Hamilton KD, McNicol ED. Acupuncture for pain in endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 07 Eylül 2011;2011(9):CD007864.
11. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet Lond Engl*. 13 Kasım 2004;364(9447):1789-99.
12. Punnonen R, Klemi PJ, Nikkanen V. Postmenopausal endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Aralık 1980;11(3):195-200.
13. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d'Hooghe T, de Cicco Nardone F, de Cicco Nardone C, vd. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril*. Ağustos 2011;96(2):366-373.e8.
14. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, vd. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod*. 01 Ekim 2005;20(10):2698-704.
15. Leyland N, Casper R, Laberge P, Singh SS, SOGC. Endometriosis: diagnosis and management. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC*. Temmuz 2010;32(7 Suppl 2):S1-32.
16. McLeod BS, Retzliff MG. Epidemiology of endometriosis: an assessment of risk factors. *Clin Obstet Gynecol*. Haziran 2010;53(2):389-96.
17. Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj SG, Talbert LM. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol*. Ağustos 1984;64(2):151-4.
18. Javert CT. The spread of benign and malignant endometrium in the lymphatic system with a note on coexisting vascular involvement. *Am J Obstet Gynecol*. Ekim 1952;64(4):780-806.
19. Arnold J, Vercellino GF, Chiantera V, Schneider A, Mechsner S, Barcena de Arellano ML. Neuroimmunomodulatory alterations in non-lesional peritoneum close to peritoneal endometriosis. *Neuroimmunomodulation*. 2013;20(1):9-18.
20. Kitawaki J, Kado N, Ishihara H, Koshiba H, Kitaoka Y, Honjo H. Endometriosis: the pathophysiology as an estrogen-dependent disease. *J Steroid Biochem Mol Biol*. Aralık 2002;83(1-5):149-55.

21. Zeitoun K, Takayama K, Sasano H, Suzuki T, Moghrabi N, Andersson S, vd. Deficient 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in endometriosis: failure to metabolize 17beta-estradiol. *J Clin Endocrinol Metab.* Aralık 1998;83(12):4474-80.
22. Dmowski WP, Steele RW, Baker GF. Deficient cellular immunity in endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 15 Ekim 1981;141(4):377-83.
23. Aplin AE, Howe A, Alahari SK, Juliano RL. Signal transduction and signal modulation by cell adhesion receptors: the role of integrins, cadherins, immunoglobulin-cell adhesion molecules, and selectins. *Pharmacol Rev.* Haziran 1998;50(2):197-263.
24. Seli E, Berkkanoglu M, Arici A. Pathogenesis of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* Mart 2003;30(1):41-61.
25. Albertsen HM, Chettier R, Farrington P, Ward K. Genome-Wide Association Study Link Novel Loci to Endometriosis. Huang LM, editör. *PLoS ONE.* 05 Mart 2013;8(3):e58257.
26. Meola J, Rosa E Silva JC, Dentillo DB, Da Silva WA, Veiga-Castelli LC, De Souza Bernardes LA, vd. Differentially expressed genes in eutopic and ectopic endometrium of women with endometriosis. *Fertil Steril.* Nisan 2010;93(6):1750-73.
27. Augoulea A, Alexandrou A, Creatsa M, Vrachnis N, Lambrinoudaki I. Pathogenesis of endometriosis: the role of genetics, inflammation and oxidative stress. *Arch Gynecol Obstet.* Temmuz 2012;286(1):99-103.
28. 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.
29. Khan MA, Sengupta J, Mittal S, Ghosh D. Genome-wide expressions in autologous eutopic and ectopic endometrium of fertile women with endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol RBE.* 24 Eylül 2012;10:84.
30. Sinaï N. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod.* 01 Ekim 2002;17(10):2715-24.
31. Osuga Y, Koga K, Hirota Y, Hirata T, Yoshino O, Taketani Y. Lymphocytes in Endometriosis: Lymphocytes in endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* Ocak 2011;65(1):1-10.
32. Christodoulakos G, Augoulea A, Lambrinoudaki I, Sioulas V, Creatsas G. Pathogenesis of endometriosis: The role of defective 'immunosurveillance'. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* Ocak 2007;12(3):194-202.
33. Laschke MW, Giebels C, Menger MD. Vasculogenesis: a new piece of the endometriosis puzzle. *Hum Reprod Update.* 01 Eylül 2011;17(5):628-36.
34. Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med.* 24 Haziran 2010;362(25):2389-98.
35. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. *Fertil Steril.* Nisan 2014;101(4):927-35.
36. Husby GK, Haugen RS, Moen MH. Diagnostic delay in women with pain and endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* Temmuz 2003;82(7):649-53.
37. Arruda MS, Petta CA, Abrão MS, Benetti-Pinto CL. Time elapsed from onset of symptoms to diagnosis of endometriosis in a cohort study of Brazilian women. *Hum Reprod Oxf Engl.* Nisan 2003;18(4):756-9.
38. Cornillie FJ, Vasquez G, Brosens I. The Response of Human Endometriotic Implants to the Anti-Progesterone Steroid R 2323. *Pathol - Res Pract.* Aralık 1985;180(6):647-55.
39. Barlow DH, Glynn CJ. 7 Endometriosis and pelvic pain. *Baillières Clin Obstet Gynaecol.* Aralık 1993;7(4):775-89.
40. 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.* Ocak 2007;22(1):266-71.
41. Tran LVP, Tokushige N, Berbic M, Markham R, Fraser IS. Macrophages and nerve fibres in peritoneal endometriosis. *Hum Reprod.* 26 Aralık 2008;24(4):835-41.
42. Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations. *Lancet Lond Engl.* 27 Şubat 2021;397(10276):839-52.

43. Suginami H. A reappraisal of the coelomic metaplasia theory by reviewing endometriosis occurring in unusual sites and instances. *Am J Obstet Gynecol.* Temmuz 1991;165(1):214-8.
44. Başeğmez Ö, Ürünsak İF, Khatib G, Çetin C, Sucu M, Özsürmeli M, vd. Normal over rezervine sahip infertil hastalarda IVF-ICSI-ET sikluslarında GnRH agonist uzun protokol ile GnRH antagonist protokolün karşılaştırılması. *Cukurova Med J Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg.* 31 Mart 2017;42(1):27-27.
45. Halis G, Arici A. Endometriosis and Inflammation in Infertility. *Ann N Y Acad Sci.* Aralık 2004;1034(1):300-15.
46. Suzuki T, Izumi S ichiro, Matsubayashi H, Awaji H, Yoshikata K, Makino T. Impact of ovarian endometrioma on oocytes and pregnancy outcome in in vitro fertilization. *Fertil Steril.* Nisan 2005;83(4):908-13.
47. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril.* Haziran 2002;77(6):1148-55.
48. Alshehre SM, Narice BF, Fenwick MA, Metwally M. The impact of endometrioma on in vitro fertilisation/intra-cytoplasmic injection IVF/ICSI reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* Ocak 2021;303(1):3-16.
49. Senapati S, Sammel MD, Morse C, Barnhart KT. Impact of endometriosis on in vitro fertilization outcomes: an evaluation of the Society for Assisted Reproductive Technologies Database. *Fertil Steril.* Temmuz 2016;106(1):164-171.e1.
50. Bourdon M, Dahan Y, Maignien C, Patrat C, Bordonne C, Marcellin L, vd. Influence of endometrioma size on ART outcomes. *Reprod Biomed Online.* Aralık 2022;45(6):1237-46.
51. Cohen J, Ballester M, Selleret L, Mathieu D'Argent E, Antoine JM, Chabbert-Buffet N, vd. Finding the balance between surgery and medically-assisted reproduction in women with deep infiltrating endometriosis. *Minerva Ginecol.* Aralık 2016;68(6):642-52.
52. Roman H, Quibel S, Auber M, Muszynski H, Huet E, Marpeau L, vd. Recurrences and fertility after endometrioma ablation in women with and without colorectal endometriosis: a prospective cohort study. *Hum Reprod Oxf Engl.* Mart 2015;30(3):558-68.
53. Somigliana E, Infantino M, Candiani M, Vignali M, Chiodini A, Busacca M, vd. Association rate between deep peritoneal endometriosis and other forms of the disease: pathogenetic implications. *Hum Reprod Oxf Engl.* Ocak 2004;19(1):168-71.
54. Bazot M, Daraï E. Diagnosis of deep endometriosis: clinical examination, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and other techniques. *Fertil Steril.* Aralık 2017;108(6):886-94.
55. Spaczynski RZ, Duleba AJ. Diagnosis of endometriosis. *Semin Reprod Med.* Mayıs 2003;21(2):193-208.
56. Vercellini P, Trespidi L, De Giorgi O, Cortesi I, Parazzini F, Crosignani PG. Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization. *Fertil Steril.* Şubat 1996;65(2):299-304.
57. Stegmann BJ, Sinaii N, Liu S, Segars J, Merino M, Nieman LK, vd. Using location, color, size, and depth to characterize and identify endometriosis lesions in a cohort of 133 women. *Fertil Steril.* Haziran 2008;89(6):1632-6.
58. diZerega GS, Coad J, Donnez J. Clinical evaluation of endometriosis and differential response to surgical therapy with and without application of Oxiplex/AP* adhesion barrier gel. *Fertil Steril.* Mart 2007;87(3):485-9.
59. Adamson GD. Endometriosis classification: an update. *Curr Opin Obstet Gynecol.* Ağustos 2011;23(4):213-20.
60. Andres MP, Borrelli GM, Abrão MS. Endometriosis classification according to pain symptoms: can the ASRM classification be improved? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* Ağustos 2018;51:111-8.
61. Haas D, Chvatal R, Reichert B, Renner S, Shebl O, Binder H, vd. Endometriosis: a premenopausal disease? Age pattern in 42,079 patients with endometriosis. *Arch Gynecol Obstet.* Eylül 2012;286(3):667-70.
62. Haas D, Chvatal R, Reichert B, Renner S, Shebl O, Binder H, vd. Endometriosis: a premenopausal disease? Age pattern in 42,079 patients with endometriosis. *Arch Gynecol Obstet.* Eylül 2012;286(3):667-70.

63. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. *Fertil Steril*. Nisan 2014;101(4):927-35.
64. Winkel CA. Evaluation and management of women with endometriosis. *Obstet Gynecol*. Ağustos 2003;102(2):397-408.
65. Dunselman G a. J, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, vd. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl*. Mart 2014;29(3):400-12.
66. Chmaj-Wierzchowska K, Kampioni M, Wilczak M, Sajdak S, Opala T. Novel markers in the diagnostics of endometriomas: Urocortin, ghrelin, and leptin or leukocytes, fibrinogen, and CA-125? *Taiwan J Obstet Gynecol*. Nisan 2015;54(2):126-30.
67. Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. The efficacy, side-effects and continuation rates in women with symptomatic endometriosis undergoing treatment with an intra-uterine administered progestogen (levonorgestrel): a 3 year follow-up. *Hum Reprod Oxf Engl*. Mart 2005;20(3):789-93.
68. Brosens IA, Verleyen A, Cornillie F. The morphologic effect of short-term medical therapy of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. Kasım 1987;157(5):1215-21.
69. Barbieri RL, Ryan KJ. Danazol: endocrine pharmacology and therapeutic applications. *Am J Obstet Gynecol*. 15 Ekim 1981;141(4):453-63.
70. D'Hooghe TM, Nugent NP, Cuneo S, Chai DC, Deer F, Debrock S, vd. Recombinant human TNFRSF1A (r-hTBP1) inhibits the development of endometriosis in baboons: a prospective, randomized, placebo- and drug-controlled study. *Biol Reprod*. Ocak 2006;74(1):131-6.
71. Igarashi M, Iizuka M, Abe Y, Ibuki Y. Novel vaginal danazol ring therapy for pelvic endometriosis, in particular deeply infiltrating endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl*. Temmuz 1998;13(7):1952-6.
72. Rabin D, McNeil LW. Pituitary and gonadal desensitization after continuous luteinizing hormone-releasing hormone infusion in normal females. *J Clin Endocrinol Metab*. Ekim 1980;51(4):873-6.
73. Hornstein MD, Hemmings R, Yuzpe AA, Heinrichs WL. Use of nafarelin versus placebo after reductive laparoscopic surgery for endometriosis. *Fertil Steril*. Kasım 1997;68(5):860-4.
74. Brown J, Pan A, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 08 Aralık 2010;2010(12):CD008475.
75. Alkatout I, Mettler L, Beteta C, Hedderich J, Jonat W, Schollmeyer T, vd. Combined surgical and hormone therapy for endometriosis is the most effective treatment: prospective, randomized, controlled trial. *J Minim Invasive Gynecol*. 2013;20(4):473-81.
76. Nawathe A, Patwardhan S, Yates D, Harrison GR, Khan KS. Systematic review of the effects of aromatase inhibitors on pain associated with endometriosis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. Haziran 2008;115(7):818-22.
77. Ferrero S, Camerini G, Seracchioli R, Ragni N, Venturini PL, Remorgida V. Letrozole combined with norethisterone acetate compared with norethisterone acetate alone in the treatment of pain symptoms caused by endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl*. Aralık 2009;24(12):3033-41.
78. Chwalisz K, Perez MC, Demanno D, Winkel C, Schubert G, Elger W. Selective progesterone receptor modulator development and use in the treatment of leiomyomata and endometriosis. *Endocr Rev*. Mayıs 2005;26(3):423-38.
79. Guo SW, Olive DL. Two unsuccessful clinical trials on endometriosis and a few lessons learned. *Gynecol Obstet Invest*. 2007;64(1):24-35.
80. Bedaiwy MA, Alfaraj S, Yong P, Casper R. New developments in the medical treatment of endometriosis. *Fertil Steril*. Mart 2017;107(3):555-65.
81. Giudice LC, As-Sanie S, Arjona Ferreira JC, Becker CM, Abrao MS, Lessey BA, vd. Once daily oral relugolix combination therapy versus placebo in patients with endometriosis-associated pain: two replicate phase 3, randomised, double-blind, studies (SPIRIT 1 and 2). *Lancet Lond Engl*. 18 Haziran 2022;399(10343):2267-79.
82. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, vd. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open*. 2022;2022(2):hoac009.
83. Matorras R, Elorriaga MA, Pijoan JI, Ramón O, Rodríguez-Escudero FJ. Recurrence of endometriosis in women with bilateral adnexectomy (with or without total hysterectomy) who received hormone replacement therapy. *Fertil Steril*. Şubat 2002;77(2):303-8.

84. Al Kadri H, Hassan S, Al-Fozan HM, Hajeer A. Hormone therapy for endometriosis and surgical menopause. *Cochrane Database Syst Rev*. 21 Ocak 2009;(1):CD005997.
85. Belaisch J. Progestins and medical treatment of endometriosis - physiology, history and society. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. Kasım 2009;25(11):751-6.
86. Shakiba K, Bena JF, McGill KM, Minger J, Falcone T. Surgical treatment of endometriosis: a 7-year follow-up on the requirement for further surgery. *Obstet Gynecol*. Haziran 2008;111(6):1285-92.
87. Namnoum AB, Hickman TN, Goodman SB, Gehlbach DL, Rock JA. Incidence of symptom recurrence after hysterectomy for endometriosis. *Fertil Steril*. Kasım 1995;64(5):898-902.
88. Crosignani PG, Vercellini P, Biffignandi F, Costantini W, Cortesi I, Imperato E. Laparoscopy versus laparotomy in conservative surgical treatment for severe endometriosis. *Fertil Steril*. Kasım 1996;66(5):706-11.
89. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, Lee A, Near AM, Webb PM, vd. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol*. Nisan 2012;13(4):385-94.
90. Van Gorp T, Amant F, Neven P, Vergote I, Moerman P. Endometriosis and the development of malignant tumours of the pelvis. A review of literature. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. Nisan 2004;18(2):349-71.
91. Oxholm D, Knudsen UB, Kryger-Baggesen N, Ravn P. Postmenopausal endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. Ekim 2007;86(10):1158-64.
92. Kalaitzopoulos DR, Lempesis IG, Samartzis N, Kolovos G, Dedes I, Daniilidis A, vd. Leptin concentrations in endometriosis: A systematic review and meta-analysis. *J Reprod Immunol*. Ağustos 2021;146:103338.
93. Zhao Z, Wu Y, Zhang H, Wang X, Tian X, Wang Y, vd. Association of leptin and adiponectin levels with endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. Temmuz 2021;37(7):591-9.
94. Shah NR, Braverman ER. Measuring adiposity in patients: the utility of body mass index (BMI), percent body fat, and leptin. *PloS One*. 2012;7(4):e33308.
95. Hediger ML, Hartnett HJ, Louis GMB. Association of endometriosis with body size and figure. *Fertil Steril*. Kasım 2005;84(5):1366-74.
96. Paul Dmowski W, Braun DP. Immunology of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. Nisan 2004;18(2):245-63.
97. Riccio L da GC, Santulli P, Marcellin L, Abrão MS, Batteux F, Chapron C. Immunology of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. Temmuz 2018;50:39-49.
98. Ho HN, Wu MY, Yang YS. Peritoneal cellular immunity and endometriosis. *Am J Reprod Immunol N Y N* 1989. Aralık 1997;38(6):400-12.
99. Tokmak A, Yildirim G, Öztaş E, Akar S, Erkenekli K, Gülşen P, vd. Use of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Combined With CA-125 to Distinguish Endometriomas From Other Benign Ovarian Cysts. *Reprod Sci Thousand Oaks Calif*. Haziran 2016;23(6):795-802.
100. Wu Q, Ding D, Liu X, Guo SW. Evidence for a Hypercoagulable State in Women With Ovarian Endometriomas. *Reprod Sci Thousand Oaks Calif*. Eylül 2015;22(9):1107-14.
101. Rocha ALL, Reis FM, Taylor RN. Angiogenesis and endometriosis. *Obstet Gynecol Int*. 2013;2013:859619.
102. Celik E, Kizildag Yirgin I, Goksever Celik H, Engin G, Sozen H, Ak N, vd. Does visceral adiposity have an effect on the survival outcomes of the patients with endometrial cancer? *J Obstet Gynaecol Res*. Şubat 2021;47(2):560-9.
103. Swainson MG, Batterham AM, Hind K. Age- and sex-specific reference intervals for visceral fat mass in adults. *Int J Obes* 2005. Şubat 2020;44(2):289-96.
104. Nie MF, Xie Q, Wu YH, He H, Zou LJ, She XL, vd. Serum and Ectopic Endometrium from Women with Endometriosis Modulate Macrophage M1/M2 Polarization via the Smad2/Smad3 Pathway. *J Immunol Res*. 2018;2018:6285813.
105. Berlanda N, Vercellini P, Fedele L. The outcomes of repeat surgery for recurrent symptomatic endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol*. Ağustos 2010;22(4):320-5.

106. Lafay Pillet MC, Schneider A, Borghese B, Santulli P, Souza C, Streuli I, vd. Deep infiltrating endometriosis is associated with markedly lower body mass index: a 476 case-control study. *Hum Reprod Oxf Engl*. Ocak 2012;27(1):265-72.
107. Guo SW. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum Reprod Update*. 2009;15(4):441-61.
108. Avcioğlu SN, Altinkaya SÖ, Küçük M, Demircan-Sezer S, Yüksel H. Can Platelet Indices Be New Biomarkers for Severe Endometriosis? *ISRN Obstet Gynecol*. 26 Mart 2014;2014:1-6.
109. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. Ocak 2010;11(1):11-8.
110. Fan Y, Li X, Zhou XF, Zhang DZ, Shi XF. [Value of neutrophil-lymphocyte ratio in predicting hepatitis B-related liver failure]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi Zhonghua Ganzangbing Zazhi Chin J Hepatol*. 20 Ekim 2017;25(10):726-31.
111. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, Balmer SM, Fletcher CD, O'Reilly DSJ, vd. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. Kasım 2011;47(17):2633-41.
112. Yang H, Zhu L, Wang S, Lang J, Xu T. Noninvasive diagnosis of moderate to severe endometriosis: the platelet-lymphocyte ratio cannot be a neoadjuvant biomarker for serum cancer antigen 125. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015;22(3):373-7.
113. Bodur S, Gün I, Alpaslan Babayigit M. The significance of mean platelet volume on diagnosis and management of adenomyosis. *Med Glas Off Publ Med Assoc Zenica-Doboj Cant Bosnia Herzeg*. Şubat 2013;10(1):59-62.
114. Nisenblat V, Bossuyt PMM, Shaikh R, Farquhar C, Jordan V, Scheffers CS, vd. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 01 Mayıs 2016;2016(5):CD012179.
115. Matalliotakis IM, Cakmak H, Fragouli YG, Goumenou AG, Mahutte NG, Arici A. Epidemiological characteristics in women with and without endometriosis in the Yale series. *Arch Gynecol Obstet*. 2008 May;277(5):389-93. doi: 10.1007/s00404-007-0479-1. Epub 2007 Oct 9. PMID: 17922285.
116. Allison F, Vitonis, Heather J. Baer, Susan E. Hankinson, Marc R. Laufer, Stacey A. Missmer, Çocukluk ve erken yetişkinlik döneminde vücut büyüklüğü ve endometriozis insidansı üzerine prospektif bir çalışma, *İnsan Üreme, Cilt 25, Sayı 5, Mayıs 2010, Sayfalar 1325–1334*, <https://doi.org/10.1093/humrep/deq039>.
117. Moini A, Malekzadeh F, Amirchaghmaghi E, Kashfi F, Akhoond MR, Saei M, Mirbolok MH. Risk factors associated with endometriosis among infertile Iranian women. *Arch Med Sci*. 2013 Jun 20;9(3):506-14. doi: 10.5114/aoms.2013.35420. Epub 2013 May 28. PMID: 23847674; PMCID: PMC3701984.
118. Shahbazi S, Shahrabi-Farahani M. Evaluation of the correlation between body mass index and endometriosis among Iranian fertile women. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(2):157-60. doi: 10.3109/09513590.2015.1101439. Epub 2015 Oct 21. PMID: 26488935.
119. Parazzini F, Chiaffarino F, Surace M, Chatenoud L, Cipriani S, Chiantera V, Benzi G, Fedele L. Selected food intake and risk of endometriosis. *Hum Reprod*. 2004 Aug;19(8):1755-9. doi: 10.1093/humrep/deh395. Epub 2004 Jul 14. PMID: 12415254009.
120. Hemmings R, Rivard M, Olive DL, Poliquin-Fleury J, Gagné D, Hugo P, Gosselin D. Evaluation of risk factors associated with endometriosis. *Fertil Steril*. 2004 Jun;81(6):1513-21. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.10.038. PMID: 15193470.
121. Peterson CM, Johnstone EB, Hammoud AO, Stanford JB, Varner MW, Kennedy A, Chen Z, Sun L, Fujimoto VY, Hediger ML, Buck Louis GM; ENDO Study Working Group. Risk factors associated with endometriosis: importance of study population for characterizing disease in the ENDO Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Jun;208(6):451.e1-11. doi: 10.1016/j.ajog.2013.02.040. Epub 2013 Feb 27. PMID: 23454253; PMCID: PMC4114145.
122. Ashrafi M, Sadatmahalleh SJ, Akhoond MR, Talebi M. Evaluation of Risk Factors Associated with Endometriosis in Infertile Women. *Int J Fertil Steril*. 2016 Apr-Jun;10(1):11-21. doi: 10.22074/ijfs.2016.4763. Epub 2016 Apr 5. PMID: 27123195; PMCID: PMC4845520.
123. Schoen RE, Tangen CM, Kuller LH et al. Increased blood glucose and insulin, body size, and incident colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1147–1154.

124. Ferrero S, Anserini P, Remorgida V, Ragni N. Body mass index in endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005 Jul 1;121(1):94-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2004.11.019. PMID: 15950360.
125. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Marshall LM, Hunter DJ. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *Am J Epidemiol.* 2004 Oct 15;160(8):784-96. doi: 10.1093/aje/kwh275. PMID: 15466501.
126. Barragán JC, Brotons J, Ruiz JA, Acién P. Experimentally induced endometriosis in rats: effect on fertility and the effects of pregnancy and lactation on the ectopic endometrial tissue. *Fertil Steril.* 1992 Dec;58(6):1215-9. doi: 10.1016/s0015-0282(16)55572-1. PMID: 1459274.
127. Holoch KJ, Lessey BA. Endometriosis and infertility. *Clin Obstet Gynecol.* 2010 Jun;53(2):429-38. doi: 10.1097/GRF.0b013e3181db7d71. PMID: 20436320.
128. D'Hooghe TM, Debrock S, Hill JA, Meuleman C. Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved? *Semin Reprod Med.* 2003 May;21(2):243-54. doi: 10.1055/s-2003-41330. PMID: 12917793.
129. Pasquali R, Patton L, Gambineri A. Obesity and infertility. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2007 Dec;14(6):482-7. doi: 10.1097/MED.0b013e3282f1d6cb. PMID: 17982356.
130. Xiao FY, Lu FE. [Research advancement of adipocytokine adiponectin]. *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan.* 2003 Oct;34(4):309-13. Chinese. PMID: 14992011.
131. Goetz TG, Mamillapalli R, Taylor HS. Low Body Mass Index in Endometriosis Is Promoted by Hepatic Metabolic Gene Dysregulation in Mice. *Biol Reprod.* 2016 Dec;95(6):115. doi: 10.1095/biolreprod.116.142877. Epub 2016 Sep 14. PMID: 27628219; PMCID: PMC5315422.
132. 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;22(1):266-71.
133. Wei Y, Liang Y, Lin H, Dai Y, Yao S. Autonomic nervous system and inflammation interaction in endometriosis-associated pain. *J Neuroinflammation.* 2020 Mar 7;17(1):80. doi: 10.1186/s12974-020-01752-1. PMID: 32145751; PMCID: PMC7060607.
134. Cho S, Cho H, Nam A, Kim HY, Choi YS, Park KH, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an adjunct to CA-125 for the diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril.* 2008;90(6):2073-9.
135. Shaojie Ding, Qiao Lin, Tianhong Zhu, Tiantian Li, Libo Zhu, Jianzhang Wang and Xinmei Zhang Is there a correlation between inflammatory markers and coagulation parameters in women with advanced ovarian endometriosis? *BMC Women's Health* (2019) 19:169.
136. Tabatabaei F, Tahernia H, Ghaedi A, Bazrgar A, Khanzadeh S. Diagnostic significance of neutrophil to lymphocyte ratio in endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Womens Health.* 2023 Nov 7;23(1):576. doi: 10.1186/s12905-023-02692-7. PMID: 37936116; PMCID: PMC10631181.
137. Turgut A, Hocaoglu M, Ozdamar O, Usta A, Gunay T, Akdeniz E. Could hematologic parameters be useful biomarkers for the diagnosis of endometriosis? *Bratisl Lek Listy.* 2019;120(12):912-918. doi: 10.4149/BLL_2019_153. PMID: 31855050.
138. Moini, A., et al., Evaluating hematological parameters in women with endometriosis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2021. 41(7): p. 1151-1156.
139. Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences.* Routledge Academic

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: 11.10.2023

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Endometrioziste Manyetik Rezonans Görüntülemeye Saptanan Visseral Adipozitenin Hastalığın Şiddeti ve Klinik Semptomlar İle İlişkisinin Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	
ETİK KURULU BİLGİLERİ	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi TELEFON 216 570 91 90 FAKS 216 565 55 26 E-POSTA etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BASVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof Dr Abdulkadir Turgut- Doç. Dr Meryem Hocaoglu- Doç. Dr Nesrin Gündüz- Dr İrem Yanmaz-Dr Mahmut Bilal Doğan			
	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 ☐	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları ☐	İlaç dışı klinik araştırma ☐
		Retrospektif ☒			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER		TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SİGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	BİYolojik MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2023/0639	Tarih: 11.10.2023			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, 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 Kurulundan izin alınması gerekmektedir.				

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Dr. 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: 11.10.2023

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Endometrioziste Manyetik Rezonans Görüntüleme Saptanan Visseral Adipozitenin Hastalığın Şiddeti ve Klinik Semptomlar İle İlişkisinin 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

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☒	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☒	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr Öğretim Üyesi Ergül Demirçivi	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

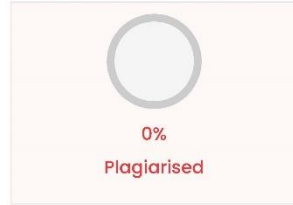
Etik Kurulu
Unvanı/Adı
İmza: Dr. Şükrü Sadık ÖNER

EK 2: İNTİHAL RAPORU



Date: February, 12 2024

Plagiarism Scan Report



Words Statistics

Words	9163
Characters	76288
Exclude URL	None

Content Checked For Plagiarism

1.GİRİŞ VE AMAÇ Endometriozis, reproduktif çağıdaki kadınların %11'ini etkileyen, endometrial gland ve stromanın uterus dışında bulunduğu kronik sistemik bir hastalıktır (1). Kadınlarda pelvik ağrı ve dismenorenin en sık sebeplerinden birisidir. Hastalığın klinik tanısı, semptomları ve görüntüleme yöntemleri ile konulabilirken halen kesin tanının dokudan alınan biyopsi ile histopatolojik olarak konulduğu kabul edilir. İmplantların boyutu, konumu ve derinliğine göre hastalığın cerrahi evrelemesi yapılmaktadır (2). Endometriozis benign, genellikle progresif ve bazen nükslerle seyreden proinflatuar sitokin ve kemokinlerin artışı ile ilişkili östrojen bağımlı kronik inflammatuar bir hastalık olarak kabul edilir. Endometriozisli hastalarda endometrial lezyon, endometriotik kist sıvısı ve periton sıvısında immüniteden sorumlu hücre ve çeşitli sitokinlerin ekspresyon düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (3). Çeşitli teoriler öne sürülmesine karşın endometriozisin etiopatogenezi halen tam olarak açıklanamamıştır. Etiopatogenezinde immünolojik sistem, endokrin sistem, genetik ve çevresel faktörlerin rol aldığı, multifaktöriyel orijinli bir hastalık olduğu düşünülür (4). Endometriozisli kadınların beden kitle indekslerinin (BKİ) sağlıklı kadınlar ile karşılaştırıldığında daha düşük olduğu saptanmıştır (5). Son dönemde yapılan çalışmalar, yağ dokusunun immünolojik özelliklere sahip olduğunu göstermiştir (6). Yağ dokusunun yerleşimine ve tipine göre farklı immünolojik özelliklere sahip olduğu ortaya çıkmıştır (6). Obezite durumunda makrofajlar yağ dokusuna sızar ve hem makrofajlar hem de adipositler tarafından çok sayıda adipositokin salgınır (7). Anti-inflamatuar olan M2 fenotip makrofajlar bağışıklık sistemi, endometriozis ve düşük adipozite ile ilişkilidir. Anti-inflamatuar etkiye sahip olup fibroblast proliferasyonuna yardımcıdır (8). Başka bir çalışmada M2 makrofajlar zayıf farelerde daha yoğun olarak bulunduğu ortaya koyulmuştur (9). Obezite halinde, yağ dokusu makrofajlarının aktivasyonu sonucu adipositleri inflamasyondan koruyabilecek M2 makrofajların insülin direncine katkıda bulunan ve proinflatuar özelliklere sahip M1 makrofajlara dönüşümünü gerçekleştirir (9). Literatüre göz atıldığında endometriozisli hastaların yağ dokusu dağılımı ve manyetik rezonans görüntülemede (MRG) objektif olarak saptanan visseral adipoz doku oranı ile hastalığın klinik bulguları ve cerrahi sonuçları arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmalara rastlanmamıştır.

Page 1 of 19