

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

**ENDOMETRİOZİS, ENDOMETRİOMA VEYA ADENOMYOZİS
TESPİT EDİLEN KADINLARDA ENDOMETRİUM C SİNİR
LİFLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Gülser GÖKTOLGA PINAR**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Banu KUMBAK AYGÜN**

**ELAZIĞ
2012**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi Standartları'na uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Ekrem SAPMAZ

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı

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

Doç. Dr. Banu KUMBAK AYGÜN_____

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....
.....
.....
.....
.....

TEŞEKKÜR

Fırat Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ndeki ihtisas sürecim boyunca her konuda sabır ve içtenlikle desteğini gördüğüm, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, tez çalışmamı her aşamasında yönlendiren, danışman hocam Doç.Dr. Banu KUMBAK AYGÜN'e saygılarımı ve şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca her türlü destek ve yardımlarını gördüğüm yetişmemde emeği geçen kliniğimizin değerli öğretim üyeleri Prof.Dr. Ekrem SAPMAZ, Doç.Dr. Mehmet ŞİMŞEK, Doç.Dr. Bilgin GÜRATES, Doç.Dr. Hüsnü ÇELİK, Yrd.Doç.Dr. S.Burçin KAVAK, Yrd.Doç.Dr. Z.Sema ÖZKAN ve Yrd.Doç.Dr. Remzi ATILGAN'a ve bu mesleği seçmemde en büyük etken olan gerek bilgi birikimi, gerek insani değerlere olan bağlılığı ile kendime her zaman örnek aldığım sevgili amcam Doç.Dr. Ümit GÖKTOLGA'ya teşekkürü bir borç bilirim.

Bu çalışmanın oluşumunda ve ilerlemesinde büyük katkıları olan Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı öğretim Üyesi Prof.Dr. İbrahim ÖZERCAN'a, rotasyonlarım sırasında klinik görgümü arttırmamda yol gösterici olan Genel Cerrahi, Üroloji, Patoloji ve Anesteziyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve asistanlarına teşekkür ederim.

Çalışmanın istatistik değerlendirmesinde büyük yardımlarını gördüğüm Dr.Esra PAMUKÇU'ya teşekkür ederim.

Yaşantımın her anında ilgi ve desteklerini benden esirgemeyen biricik eşim Dr. Hasan PINAR'a ve anne babama ve kardeşlerime,

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda çalışan tüm asistan, hemşire, ebe, ve klinik personeli arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Endometriozis tanısını koymak için altın standart günümüzde laparoskopidir. Bu çalışmada, endometriozis tanısını koyabilmek için laparoskopiye göre daha az invazif bir yöntem olarak endometriumdan biyopsi alınmış ve biyopsi materyallerinde C sinir lifleri araştırılmıştır. C sinir liflerinin oranları endometriozis, endometrioma, adenomyozis hasta grupları ile kontrol grubunda karşılaştırılarak endometriyal örnekleme endometriozis tanısında yerini ortaya koymak amaçlanmıştır.

Çalışmaya 20 endometriozis, 20 endometrioma, 20 adenomyozis tanısı konulan hasta ve bu patolojilerin olmadığı 20 hasta kontrol grubu olarak dahil edildi. Olguların tümünde operasyon esnasında endometriyal örnekleme yapıldı. Endometrial örneklerle içerdikleri sinir liflerini belirlemek için S-100 ve PGP9.5 ile immunhistokimya boyama yapıldı. Elde edilen sonuçlar gruplar arasında Kruskal Wallis ve Mann Whitney U testleri kullanılarak karşılaştırıldı.

Endometriozis, endometrioma ve adenomyozis hasta gruplarında C sinir lifi oranları kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında adenomyozis ve endometrioma gruplarında endometriozis grubuna göre C sinir lifi oranı anlamlı olarak yüksek bulundu. Tüm hastalık grupları dismenore/disparoni varlığı ve C sinir lifi oranı açısından karşılaştırıldığında ise dismenore/disparoni varlığında C sinir lifi oranı anlamlı olarak yüksek bulundu. Endometriozis evresine göre C sinir lifi oranında ise anlamlı fark izlenmedi. Endometriyal biyopsinin yapıldığı menstruel dönem ile sinir lifi yoğunluğu arasında da ilişki izlenmedi.

Endometriozis, endometrioma ve adenomyozis hasta gruplarında kontrol grubuna göre endometrium C sinir liflerinin anlamlı olarak artış göstermesi endometriyal biyopsi tekniğinin endometriozis tanısında basit ve güvenilir bir tanı yöntemi olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Adenomyozis, Endometriozis, Endometrioma, Endometriyal Biyopsi, İmmunhistokimya, Sinir Lifleri

ABSTRACT

INVESTIGATION OF C NERVE FIBRES IN THE ENDOMETRIUM OF PATIENTS DIAGNOSED WITH ENDOMETRIOSIS, ENDOMETRIOMA OR ADENOMYOSIS

The gold standard in the diagnosis of endometriosis is laparoscopy. In the present study, endometrial biopsy, a less invasive method compared to laparoscopy, was performed and C nerve fibres ratio was investigated in those endometrial samples in order to investigate the utility of this technique in the diagnosis of endometriosis. C nerve fibres ratio was compared among endometriosis, endometrioma, adenomyosis and control groups and the role of endometrial biopsy in the diagnosis of those pathological conditions was sought.

The present study was comprised of 20 patients with endometriosis, 20 patients with endometrioma, 20 patients with adenomyosis and 20 patients without those pathologies as the control group. Endometrial biopsy was performed during the operation in all the patients included. Endometrial samples were treated with both S-100 and PGP9.5 immunohistochemical dyes in order to determine nerve fibres. The results were analyzed statistically with Kruskal Wallis and Mann Whitney U tests.

The ratio of C nerve fibres in the endometriosis, endometrioma and adenomyosis groups were found to be significantly higher than the control group. Among the groups, the ratio of C nerve fibres was found to be significantly higher in the endometrioma and adenomyosis groups compared to the endometriosis group. In all the three groups with pathologies, C nerve fibres ratio was evaluated according to the presence of dysmenorrhea/dyspareunia and, significantly higher ratio was observed in those with dysmenorrhea/dyspareunia. As regards the endometriosis stage, no significant difference was found in C nerve fibres ratio.

In conclusion, significantly higher ratio of C nerve fibers found in the endometriosis, endometrioma and adenomyosis groups compared to the control group suggests that endometrial biopsy might be a simple and reliable method to be used in the diagnosis of endometriosis.

Key words: Adenomyosis, Endometriosis, Endometrioma, Endometrial Biopsy, Immunohistochemistry, Nerve Fibres

İÇİNDEKİLER

DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Endometriozis	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Etyopatogenezi	2
2.1.3. Epidemiyoloji	3
2.1.4. Risk Faktörleri	3
2.1.5. Sınıflaması	3
2.1.6. Patoloji	4
2.1.6.1. Makroskopik Görünüş	5
2.1.6.2. Mikroskopik Görünüş	7
2.1.7. Semptomlar	8
2.1.8. Teşhis	10
2.1.8.1. Pelvik muayene	11
2.1.8.2. Ultrasonografi (USG)	11
2.1.8.3. Ca-125	11
2.1.8.4. Ca 19.9	12
2.1.8.5. Laparoskopi	12
2.1.9. Tedavi	12
2.1.9.1. Medikal Tedavi	13
2.1.9.1.1. Oral Kontraseptifler	13
2.1.9.1.2. NSAID	14
2.1.9.1.3. Gestagenler	14

2.1.9.1.4. Gonadotropin releasing hormon agonistleri (GnRHa)	14
2.1.9.1.5. Danazol	15
2.1.9.2. Cerrahi Tedavi	15
2.1.10. Nüks ve rekürrens	16
2.2. C Sinir lifleri	16
2.3. S-100 ve PGP9.5	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. Hasta Seçimi ve Takibi	22
3.2. Doku Örneklerinin Toplanması	23
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	23
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	44
7. KAYNAKLAR	45
8. ÖZGEÇMİŞ	52

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Amerikan Üreme Tıbbı Derneğinin Endometriozis Sınıflaması	4
Tablo 2. Suçlanan mediatörler ve infertilitenin oluşum mekanizması	10
Tablo 3. Klinik bulgular	10
Tablo 4. Sinir liflerinin özellikleri ve fonksiyonları	17
Tablo 5. Tüm hasta gruplarında jinekolojik şikayetler ve bulgular.	26
Tablo6. Endometrial biyopsi yapıldığı dönemdeki menstruel faza göre olguların dağılımı	27
Tablo 7. Endometriozis evresine göre olguların dağılımı	27
Tablo 8. Kontrol ve çalışma gruplarının yaş ortalamaları	28
Tablo 9. Kontrol ve çalışma gruplarının VKİ ortalamaları	28
Tablo 10. Kontrol ve çalışma gruplarında S-100 ile boyanan endometriyal sinir lifi yoğunluğu (/mm ² , ortalama±SD)	29
Tablo 11. Kontrol ve çalışma gruplarında PGP9.5 ile boyanan endometriyal sinir lifi yoğunluğu(/mm ² , ortalama±SD)	32
Tablo 12. S-100 ile boyanan endometriyal sinir lifi oranları ile endometriyal biyopsi yapıldığı dönemdeki menstruel faz arası ilişki	35
Tablo 13. PGP9.5 ile boyanan endometriyal sinir lifi oranları ile endometriyal biyopsi yapıldığı dönemdeki menstruel faz arası ilişki	35
Tablo 14. Endometriozis evrelerine göre S-100 ile boyanan endometriyal sinir lifi yoğunluğu	36
Tablo 15. Endometriozis evrelerine göre PGP9.5 ile boyanan endometriyal sinir lifi yoğunluğu	37

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Pudra kahverengisi lezyon	5
Şekil 2. Şeffaf bül	6
Şekil 3. Endometrial polipoid implantlar	6
Şekil 4. Çikolata kisti	7
Şekil 5. Endometriozisin histomorfolojik görünümü	8
Şekil 6. SSS'nin endometriotik lezyonlarla uyarılması	19
Şekil 7. S-100 ile boyanan endometriozis olguları	29
Şekil 8. S-100 ile boyanan bir endometrioma olgusu	30
Şekil 9. S-100 ile boyanan adenomyozis olguları	30
Şekil 10. S-100 ile boyanan bir kontrol grubu olgusu	31
Şekil 11. PGP9.5 ile boyanan bir endometriozis olgusu	32
Şekil 12. PGP9.5 ile boyanan endometrioma olguları	33
Şekil 13. PGP9.5 ile boyanan adenomyozis olguları	33
Şekil 14. PGP9.5 ile boyanan bir kontrol grubu olgusu	33
Şekil 15. S100 ile boyanan endometriyal sinir lifi yoğunluğu ve ağrı ilişkisi	34
Şekil 16. PGP9,5 ile boyanan endometriyal sinir lifi yoğunluğu ve ağrı ilişkisi	34

KISALTMALAR LİSTESİ

AFS	: American Fertility Society
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ASRM	: American Society for Reproductive Medicine
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BUN	: Kan Üre Azotu
CO2	: Karbondioksit
DIE	: Derin İnfiltran Endometriozis
EGF	: Endotelyal Büyüme Faktörü
GnRHa	: Gonadotropin Releasing Hormon Agonistleri
IASP	: International Association for the Study of Pain
IVF	: İn vitro Fertilizasyon
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
NGF	: Sinir Büyüme Faktörü
NSAID	: Nonsteroidal Antienflamatuar İlaçlar
OKS	: Oral Kontraseptifler
PDGF	: Plateletten Türemiş Büyüme Faktörü
PGE2	: Prostaglandin E2
PGF2	: Prostaglandin F2
PGP 9.5	: Protein Gen Product 9.5
SAT	: Son Adet Tarihi
TNF alfa	: Tümör Nekroz Faktörü
USG	: Ultrasonografi
VEGF	: Damar Endotelyal Büyüme Faktörü
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

1. GİRİŞ

Endometrium dokusunun, uterus dışında görülmesine *endometriozis* adı verilir. Genel olarak kronik ve estrogen salınımına bağlı bir hastalıktır. Reprodüktif çağıdaki kadınlarda görülme oranı %10-15'dir (1). İnfertil kadınlarda %25-50 oranında görülürken, fertil kadınlarda bu oran %1,5-6'dır (2,3). Pelvik ağrı, dismenore ve infertilite gibi semptomlara sebep olabilir. Genel kabul gören Sampson'nun retrograd menstruasyon hipotezine göre periton boşluğuna dökülen menstrüel kan, implante olarak daha sonra endometriozise dönüşen canlı endometrial hücreleri içermektedir (4,5).

Endometriozis tanısında altın standart laparoskopidir. Lezyonu görüp, oradan alınan biyopsi materyalinin histopatolojik incelenmesinde endometrial gland ve stromasının tespit edilmesiyle kesin tanı konur (6,7). Endometriozis tanısında laparoskopiye göre daha az invazif olan yöntemler yıllardır aranmaktadır. Son zamanlarda endometriumdan alınan biyopsilerde nöronal C liflerinin varlığına dayanarak endometriozis tanısının konulması araştırılmaktadır. Yapılan çalışmalarda endometriozis tespit edilen kadınların endometriumlarının fonksiyonel tabakasında nöronal myelinize olmayan C liflerinin bulunduğu, endometriozis olmayan kadınlarda ise bu liflerin bulunmadığı bildirilmiştir (8,9).

Bu çalışmada, endometriozis, endometrioma veya adenomyozis tespit edilen kadınların endometriyal doku örneklerinde C sinir liflerinin oranı araştırılmıştır. Böylece endometriyal örnekleme bu patolojilerin tanısında minimal invazif bir yöntem olarak kullanımının yeri ortaya konulmaya çalışılmıştır. Ayrıca bu endometriyal sinir liflerinin yoğunluğunun dismenore ve dispareni gibi ağrı semptomları ve endometriozis evresi ile ilişkisi incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Endometriozis

2.1.1.Tanım

Endometriozis, endometrial bez ve stromanın uterus kavitesi ve kas tabakası dışında bulunmasıdır. Endometriozisin görüldüğü en sık bölge pelvis olmakla beraber vücutta herhangi bir yerde endometrial adacıklar görülebilir. Overlere yerleştiğinde değişik büyüklükte kistlere, *endometrioma*, yol açabilir. *Adenomyozis* ise endometrial bez ve stromanın derin myometriyal doku içerisinde yer alması olarak tanımlanmaktadır (10,11).

2.1.2. Etyopatogenezi

Etyopatogenezi tek bir nedene bağlanmamakta, bu konuda değişik teoriler ileri sürülmektedir.

Retrograd menstürasyon teorisi: Menstürasyon sırasında endometrium dokusu adet kanamasıyla birlikte tubalar yoluyla pelvise gitmekte ve buradaki dokulara implante olmaktadır. Bunun tek başına hastalığı açıklaması mümkün değildir. Çünkü adet kanamasının %70-75 oranında tubalar yoluyla peritona geçtiği saptanmıştır. Öte yandan endometriozis görülme oranı %10 civarındadır. O halde endometriozis oluşumunu tek başına retrograd menstürasyonla izah edemeyiz. Ayrıca bu teori uzak organlarda görülen endometriozis oluşumuna da açıklama getirememektedir (12).

Coelemic metaplazi teorisi: Retrograd menstürasyon teorisi, primer amoneresi olan, fonksiyonel endometriumu bulunmayan Müllerian anomalilerde (Mayer-Rokitansky-Küster sendromu) görülen endometriozisi açıklayamaz. Bu olgularda endometriozis oluşumu coelemic hücrelerin çeşitli yollarla metaplaziye uğramasıyla izah edilmektedir. Coelemic epitelin devamlı irritasyonu metaplaziyi başlatan faktör olabilir. Hormonal stimülasyon bir diğer tetikleyici faktör olabilir. Ayrıca genetik, endokrin, immünolojik ve mekanik faktörlerin de rolü olabileceği ifade edilmiştir (13,14).

Direkt transplantasyon teorisi: Endometriozisin epizyotomi, sezaryen ve histerektomi insizyon yerlerinde görülmesi bu teori ile açıklanabilmektedir (15).

Kan ve lenf yoluyla yayılım: Pelvis dışındaki organlarda endometriozis görülmesi, endometrial hücrelerin kan ve lenf yoluyla bu organlara taşınabildiği teorisi ile izah edilmektedir (14,16).

Genetik faktör: Endometriozisli hastaların birinci derece yakınlarında endometriozis görülme riski, akraba olmayanlara oranla 7 kat daha fazladır. Bir çok genetik polimorfizmin endometriozis ile ilişkisi olabileceği belirtilmektedir (14).

2.1.3. Epidemiyoloji

Endometriozisin genel popülasyondaki oranı kesin olarak bilinmemektedir. Endometriozis jinekolojik sebeple opere edilen hastaların % 1'inde, sterilizasyon uygulanan hastaların %6-43'ünde, pelvik ağrı nedeniyle laparoskopi yapılan hastaların % 32'sinde, infertilite nedeniyle laparoskopi yapılan hastaların % 21-48'inde görülmektedir (17). Endometriozis kronik pelvik ağrı ve dismenore nedeniyle laparoskopi yapılan genç kızların ise % 50'sinde tespit edilmiştir (17).

Yaş, ırk ve sosyoekonomik durumun endometriozis prevalansına olan etkisi hala tartışmalıdır. Teşhiste ortalama yaş 25-35 arasındadır. Endometriozis nadiren postmenopozal kadınlarda tespit edilir. Sosyoekonomik seviyesi yüksek olan kadınlarda endometriozisin daha sık görülmesi, bu olgularda gebeliğin ertelenmesinin neticesi olarak düşünülmektedir (17). Sosyoekonomik düzeyi aynı olan siyah ve beyaz kadınlarda endometriozis sıklığı benzerdir.

Endometriozise ailesel yatkınlık olabileceği ihtimali tartışılmaktadır. Bir kadında endometriozis varsa birinci derece kadın akrabalarında endometriozis olma ihtimali % 7'dir (17).

2.1.4. Risk Faktörleri

- Erken menarş
- Kısa menstrüel sikluslar
- Uzamış mensturasyon
- Nulliparite
- Müllerian anomaliler (18).

2.1.5. Sınıflaması

Laparoskopik tetkikle yapılır. Endometriozisde evre çoğu kere ağrı ile ilişkili değildir, erken evrede bazen şiddetli ağrı görülürken, büyük endometriomalarda belirgin bir ağrı şikayeti olmayabilir. Ağrıya oranla infertilite evre ile daha çok koreledir. Evre arttıkça infertilite oranı da artar. Fakat ağrı veya infertilite semptomları ile korele herhangi bir evreleme sistemi henüz yoktur. Evreleme günümüze kadar birçok değişikliğe uğramıştır. Bugün 1996 yılında American

Society for Reproductive Medicine (ASRM) tarafından revize edilen klasifikasyon kullanılmaktadır. İmplantın görünümü, boyutu, peritoneal-ovaryan implantların görünümü, büyüklüğü, derinliği, adezyonların varlığı, yaygınlığı ve cul-de sac obliterasyonuna dayanır (19).

Tablo 1. Amerikan Üreme Tıbbı Derneğinin Endometriozis Sınıflaması

PERİTON	ENDOMETRİOZİS		< 1 cm	1-3 cm	>3 cm
OVER	R	Yüzeysel	1	2	4
		Derin	2	4	6
	L	Yüzeysel	1	2	4
		Derin	4	16	20
	POSTERİOR CULDESAC OBLİTERASYON		Parsiyel	Komplet	
			4	40	
OVER	ADHEZYONLAR		<1/3	1/3-2/3	>2/3
	R	Hafif	1	2	4
		Yoğun	4	8	16
	L	Hafif	1	2	4
		Yoğun	4	8	16
TÜP	R	Hafif	1	2	4
		Yoğun	4*	8*	16
	L	Hafif	1	2	4
		Yoğun	4*	8*	16

* Eğer tüpün fimbrial ucu tamamen kapalı ise skor direk olarak 16 olarak kabul edilir.

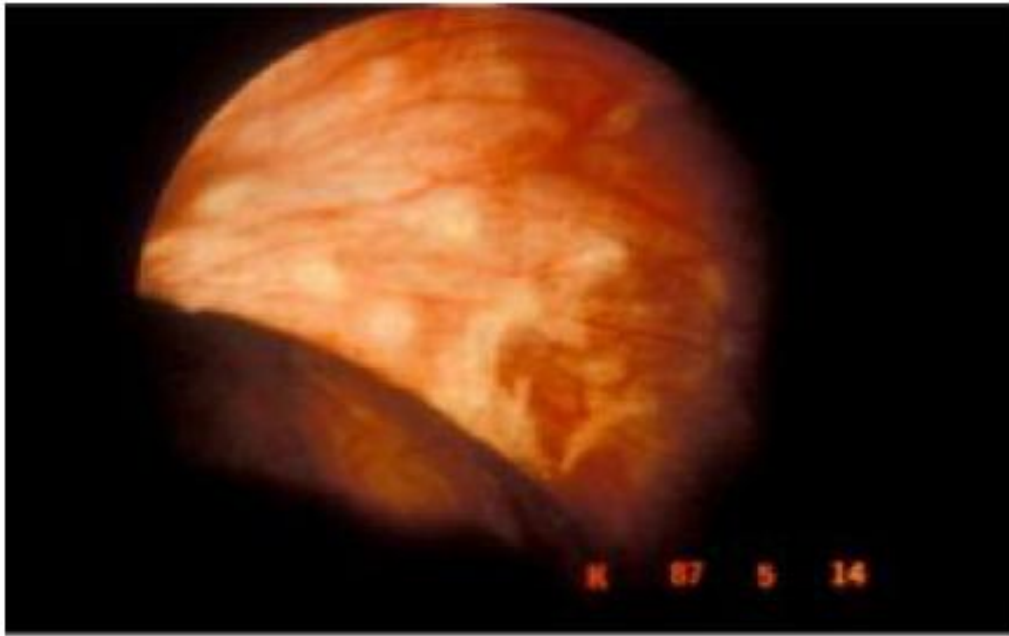
Evre I	: Minimal	1-5
Evre II	: Hafif	6-15
Evre III	: Orta	16-40
Evre IV	: Şiddetli	>40

2.1.6. Patoloji

Genel olarak pelvisteki organlarda ve pelvis peritonunda görülür. En sık görüldüğü organ overlerdir, %50 olguda bilateral olabilir. Overlerden sonra en sık görüldüğü yerler sakrouterin ligamentler, douglas peritonu, mesane peritonu, rektovaginal bölge, lig. rotundumlar, tubalar, omentum, apendiks ve rektosigmoid bölgedir. Bunların dışında nadir olarak mesane duvarında, ince barsaklarda, batın ön duvarı ve epizyotomi insizyon yerlerinde, akciğerlerde ve böbreklerde görülebilir. Overlere yerleştiğinde değişik büyüklükte kistlere, endometrioma, yol açabilir. Endometriozisin bir başka özelliği etraf dokularla arasındaki yapışıklıktır (18,20).

2.1.6.1. Makroskopik Görünüş

Endometriotik implantların değişik görünüşleri vardır. Tipik görünümü barut saçması şeklindedir. Bunun dışında peteşial lekeler şeklinde, ufak peritoneal cepler şeklinde, yer yer beyaz lekeler şeklinde olabilir, hipervaskülarizasyon görülebilir. Endometrizis odaklarının görünümü atipik olabilir. Douglastaki periton sıvısında artma vardır, periton sıvısının rengi kahverengi, sarımtıraktır. Over ve periton yüzeyindeki lezyonlar genellikle kırmızı makül veya nodül şeklinde, normal endometriyum dokusuna benzer şekilde görülebilir. Bu implanların büyüklüğü birkaç milimetre ile bir kaç santimetre arasında değişebilmektedir. Hemosiderin birikimi sarı, kahverengi, siyah renk değişikliğine sebep olabilir (Şekil 1).

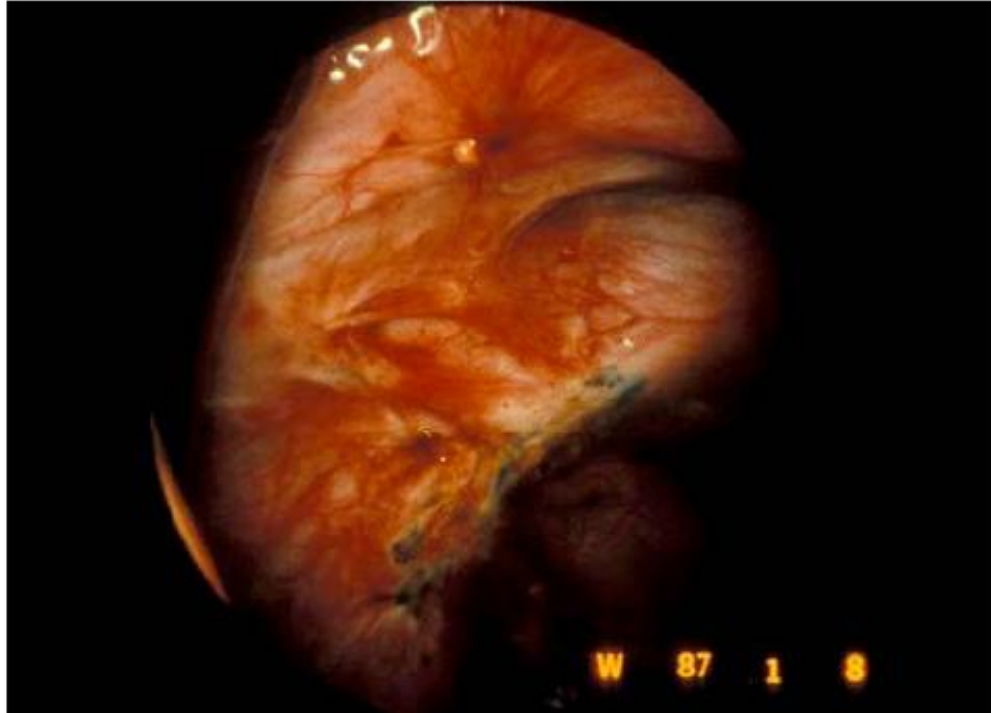


Şekil 1. Pudra kahverengisi lezyon

Pigmentsiz lezyonlar; periton üzerinde beyaz opasiteler, şeffaf bül (Şekil 2) veya pembe polipoid implant (Şekil 3) şeklinde görülebilir. Etraf peritonda, okuların retraksiyonu sonucu skar ve periton cepleri oluşabilir (21,22).

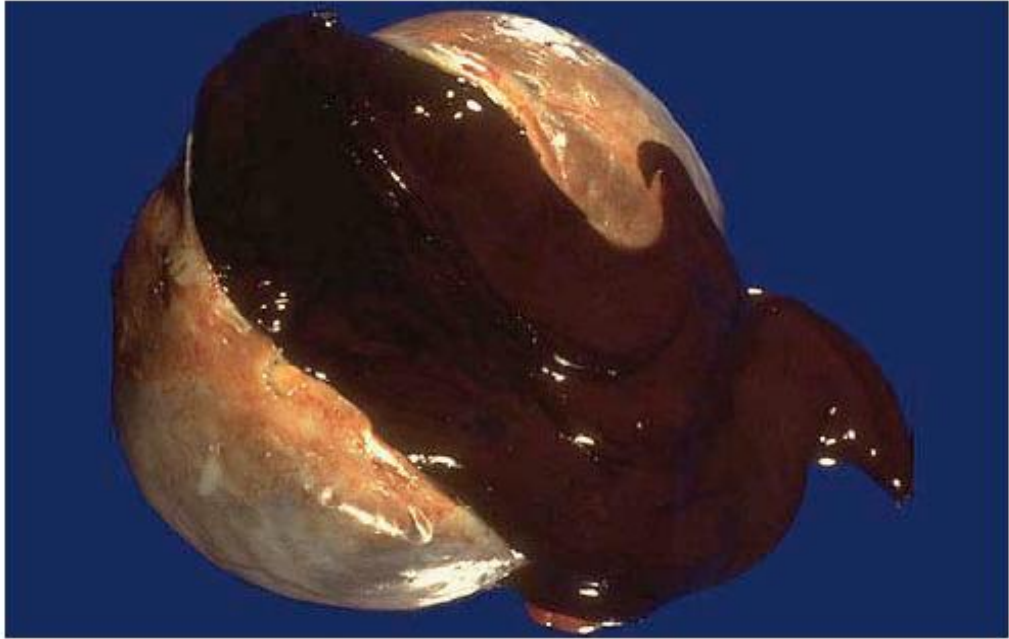


Şekil 2. Şeffaf bül



Şekil 3. Endometrial polipoid implantlar

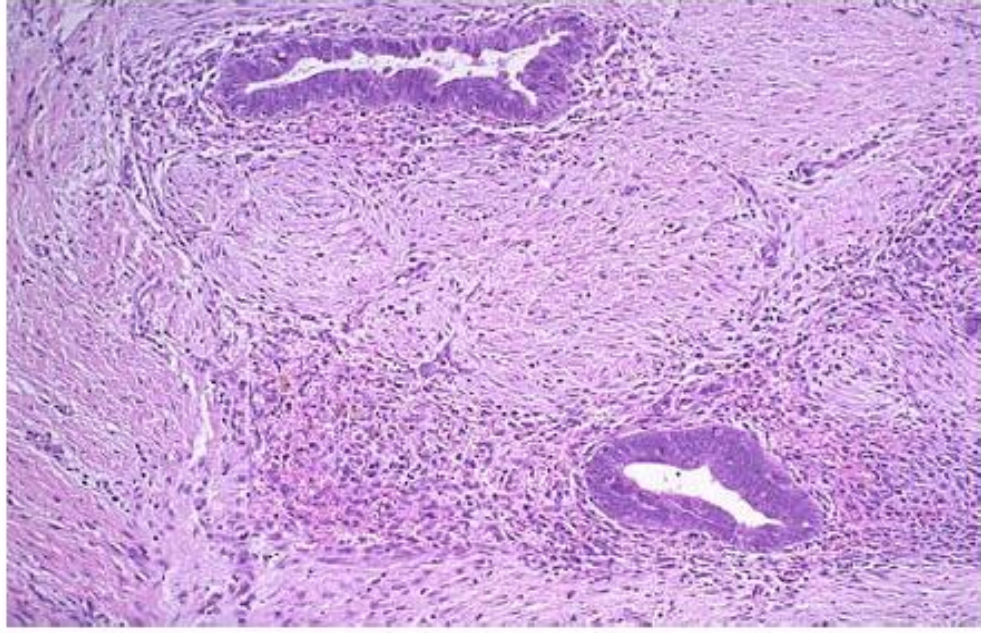
Endometriozis derin infiltratif hastalık şeklinde de görülebilir. Posterior kuldesak, pelvik yan duvarlar, posterior broad ligaman ve overde tümöre benzeyen kitlesel lezyonlar, invazyon ve yaygın fibrozis sonucu oluşabilir. Retroperitoneal alana derin bir şekilde ilerleyebilir hatta üreteri de içine alabilir. Kuldesaktaki lezyonlar rektovajinal septuma ilerleyebilir. Rektosigmoid kolon ve ince barsak bu alanlara yapışabilir. Over yüzeyindeki endometriotik odak fibröz bir kapsül ile kaplı kan ve sıvı içeren kist halini alabilir. Bu endometriotik kistler, endometrioma, birkaç milimetre ile 10 santimetreye kadar büyüyebilir. Menstürasyon ile olan kanama kistin koyu kırmızı veya mavimsi hemorajik renk değişikliğine sebep olur. Kan pigmentinin zamanla azalması sonucu kalın, katran kıvamında içerik oluşur ve bu nedenle çikolata kisti de denir (21, Şekil 4).



Şekil 4. Çikolata kisti

2.1.6.2. Mikroskopik Görünüş

Endometriozis histomorfolojik olarak endometriuma benzer. Endometriyotik implantların dört ana komponenti endometriyal bez, endometriyal stroma, fibrozis ve hemorajidir (21, Şekil 5). Her bir içeriğin bulunma oranı değişkendir ve lezyonun yaşına ve bulunduğu yere bağlıdır. Örnek alınan lezyonlarda endometriyotik dokunun bulunabilmesi yeterli doku örneğinin alınmasına bağlıdır ve örnekten sık kesit alınmasını gerektirir.



Şekil 5. Endometriozisin histomorfolojik görünümü

Ektopik implantlarda bulunan endometriyotik bezlerin düzgün şekil ve büyüklüğü yoktur. Bezler mitotik figürler içeren normal sıklık değişiklikler gösterebildiği gibi estrogen ile yalancı çok katlı epitel oluşumu veya progesteron etkisi ile vakuol ve intraluminal sekresyon yapabilir. Bezler endojen ve ekzojen östrojene farklı tepkiler verebilir. Bu, steroid hormon reseptörünün fonksiyon ve içeriğindeki farklılığa veya normal bez-stroma ilişkisinin bozulmasına bağlı olabilir. Bezler hormonların etkisine tepki verdiğinde, epitel incelir ve menstrüasyon zamanında kanama olur.

Ötopik ve ektopik endometrial stroma dokusu benzerdir. İmplantlarda, normal endometriumdaki spiral arteriollere benzeyen küçük arterioller bulunur. İnterstisiyel hemoraji ile birlikte kan ürünleri ve hemosiderin-laden makrofajları sık görülür.

Eskimiş endometriyotik implantlarda fibrozis oluşabilir. Bu histolojik bulgu sadece fibroblast çoğalması ve hemosiderin pigment depolanması olan endometrioma iç çeperinde sıklıkla izlenir (21).

2.1.7. Semptomlar

Semptomlar hastadan hastaya değişir. Bazı hastalarda çok yoğun bir şekilde görülürken, bazılarında hiç semptom görülmeyebilir. Başka bir nedenle yapılan ultrasonografi muayenesinde endometrioma tespit edilebilir veya başka bir

endikasyonla yapılan laparoskopide endometriozis odaklarına rastlanabilir. Hastalığın başlangıcı ile teşhisi arasında bazen uzun bir süre geçebilir. Bir infertilite hastasında, dismenore ve kronik pelvik ağrı semptomları da varsa endometriozisten şüphelenilmelidir. Bu olgularda endometriozis tespit etme oranı oldukça yüksektir (%75). Bazı semptomlar irritabl barsak sendromu ve pelvik enfeksiyonlarda da görülür, bu nedenle ayırıcı tanıda yer alır (22,23).

Başlıca semptomlarını şöyle sıralayabiliriz; dismenore, disparoni, kronik pelvik ağrı, barsak ve mesane ile ilgili semptomlar (karında şişkinlik, diare, kabızlık, rektal kanama, hematüri), infertilite, adet düzensizliği, bel ağrıları, kronik yorgunluk (24).

Dismenore genellikle adetten bir kaç gün önce başlar ve adet süresince devam eder. Endometriosis odağının lokalizasyonuna göre ağrı lokalizasyonu değişebilir. Genellikle bileteraldir ve pelvis bölgesinde hissedilir. Endometriozis evresi ile ağrı şiddeti arasında genelde bir paralellik görülmez. Büyük bir endometrioma varlığında hiç ağrı görülmezken, hafif endometriozisli bir olguda şiddetli ağrı görülebilir. Derin endometrioziste ağrı şiddetlidir (24,25).

Oligomenore, polimenore, adet peryodunun ortasında ya da menstürasyondan hemen önce kanama gibi anormal uterin kanamalar endometriozisli kadınların üçte birinde görülür. Anormal kanamalar endometriozis ile birliktelik gösterebilen diğer durumlardan örneğin oligo-anovulasyon, luteinize rüptüre olmamış folikül (LUF), luteal faz defekti veya fibroid gibi patolojilerden kaynaklanabilir.

Gastrointestinal sistem veya üriner sistemde ve pelvis dışında bulunan endometriozis, bulunduğu yere göre semptom verir. Mesane tutulumunda sık idrara çıkma ve ani idrara yetişme hissi olur. Mukoza invazyonu varsa hematüri görülür. Üreteral veya nadir görülen böbrek endometriozisi yan ağrısı veya görünür hematüriye neden olur. Gastrointestinal sistem ile alakalı semptomlar ishal, rektal kanama, konstipasyon ve diskezidir. Tüm semptomlar adet döneminde artabilir (24).

Ekstrapelvik endometriozis ile ilgili çok sayıda olgu sunumu mevcuttur. Pulmoner endometriozis adet döneminde oluşan hemoptizi ve dispne ile seyreder. Kutanöz endometrioziste ise adet döneminde oluşan hassasiyet, şişlik ve kanama vardır (26).

İnfertil kadınların % 25-50'sinde endometriozis tespit edilir, endometriozis tanısı alan kadınların ise % 30-35'i infertildir. Endometriozis ve infertilite arasındaki ilişki iyi bilinse de patogenezi henüz tam açıklığa kavuşmamıştır. Endometriozisin çeşitli mekanizmalarla infertilite etyolojisinde rol aldığı düşünülmektedir. İleri evre endometrioziste pelvisin anatomik yapısı değişir, pelvisteki organlar arasında yapışıklıklar meydana gelerek tuba-ovaryan ilişki bozulur ve infertiliteye neden olur. Daha hafif formlarda oluşan infertiliteyi açıklayacak birkaç teori ileri sürülmüştür (27-29, Tablo 2).

Tablo 2. Suçlanan mediatörler ve infertilitenin oluşum mekanizması

Anatomik bozukluk ve tubanın tıkanıklığı
Anovulasyon, luteal faz bozukluğu ve anatomik bozukluklar
Galakore veya hiperprolaktinemi
Periton sıvısındaki sitokinler
Otoimmünite
Peritondaki lökositler ve peritonun inflamatuvar cevabı
Periton sıvısındaki prostoglandinler
Embriyonun implantasyon defekti ve spontan abortus

2.1.8. Teşhis

Teşhis genellikle üçüncü ya da dördüncü dekatta konulmaktadır. Hastalık prepubertal kızlarda ve hormon tedavisi almayan postmenopozal kadınlarda nadiren görülmektedir. Endometriozis, klasik semptomları olan pelvik ağrı, dismenore, disparoni, anormal menstrüel kanama ve infertilite şikayetleri olan hastalarda ayırıcı tanıda ilk olarak akla gelmelidir. Yine adneksiyel kitle ve infertilitesi olan hastalarda endometriozis ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Öte yandan endometriozisi olan birçok hasta asemptomatik de olabilir. Hastaların fizik muayene bulguları hastalığın lokalizasyonu ve evresine bağlı olarak değişmektedir (30, Tablo 3).

Tablo 3. Klinik bulgular

Kuldesak veya uterosakral ligamentte lokalize hassasiyet
Kuldesak, uterosakral ligament, rektovajinal septumda palpe edilen hassas nodüller
Uterusun hareketinin ağrılı olması
Hassas büyümüş adneksiyel kitle
Uterusun veya adneksin fiksasyonu

2.1.8.1. Pelvik muayene

Pelvik muayenede net bir bulgu gözlenmeyebilir. En sık görülen bulgu ise posterior fornikte palpasyon ile hassasiyettir. Uterosakral nodüller en iyi rektovajinal muayene ile tespit edilir. Muayenede endometriozise bağlı nodüller, endometriomaya bağlı büyümüş overler veya uterusun kuldesaka yapışıklığı tespit edilebilir (18,30).

2.1.8.2. Ultrasonografi (USG)

Yüzeyel endometriozis implantlarını (Erken evre endometriozisi) ve adezyonları bu gün mevcut en iyi rezolusyonlu USG ile bile teşhis etmek mümkün değildir. Öte yandan USG ile endometriomayı tanımak ve yüksek olasılık ile tanısını koymak mümkündür. Endometriomalar tek loblu veya birkaç loblu olabilir. Tek loblu (uniloküler olarak da ifade edilebilir) endometriomalarda görünüm tipiktir. Dağılım homojendir, orta derecede eko verir (buzlu cam görünümü). Sıklıkla bir veya daha fazla solid kitle kist duvarından kist lümenine doğru uzanır. Bu hiperekojenik duvar çıkıntıları, endometriomalarda diğer adneksiyel patolojilere göre daha fazla görülür (%35'e karşı %6) (31) . Çok loblu, multiloküler endometriomalarda, bir veya birkaç lob tipik endometrioma ekosu verirken diğerleri içi sıvı dolu, basit kistler gibi anekoik bir görünüm verebilir. Ultrasonografik görüntü matür kistik teratom, apse, ovaryan adenofibrom, ovaryan fibrom, nonspesifik selim over kisti, müsinöz ve seröz kistadenom ve hemorajik kistlerle karışabilir. Endometrioma teşhisinde USG duyarlılığı %85-100'dür. USG, cerrahi işlem uygulanmış endometrioma olgularında nüks oluşumunun takibi açısından da faydalı bir yöntemdir (30).

2.1.8.3. Ca-125

Epitelyal over kanserleri için önemli bir tümör belirtecidir. Endometriozis için duyarlılığı yüksek değildir. Evre I-II endometriozis ile iyi korelasyon göstermezken, evre III-IV endometriozis ile korelasyonu çok yüksektir. Ca-125 seviyesi normalde <35 IU/ ml iken, bu olgularda değer bazen 100 IU/ml'in üzerine çıkmaktadır (30,31).

Endometriozis için yüksek riskli popülasyonda yapılan pek çok araştırmada serum CA-125 seviyesinin iyi spesifiteye (%86-%100) fakat zayıf sensitiviteye (%13) sahip olduğu gösterilmiştir (32). Testin sensitivitesinin pozitif klinik

bulgularla kombine edilmesi oranı %87'ye kadar çıkarmaktadır (32,33). Sağlıklı kadınlarda ve endometriyozisli kadınlarda CA125 en yüksek seviyelerine menstruasyon sırasında, en düşük seviyelerine ise midfolliküler ve periovulatuvar fazda ulaşmaktadır. Zayıf sensitivitesine rağmen pek çok çalışmada CA-125 seviyelerinin endometriyozis evresi ile korele olduğu, medikal ve cerrahi tedaviye cevabı tahmin etmede kullanılabileceği ileri sürülmüştür (34). Endometriyozis sebebi ile cerrahi tedavi görmüş infertil kadınlarda postoperatif CA-125 seviyelerinin yüksek seyretmesi kötü prognozun bağımsız bir belirleyicisi olabilir. Serum CA-125 seviyeleri ayrıca endometriyomaların selim nonendometriyotik kistlerden ayırıcı tanısının yapılmasında kullanılmaktadır (34).

2.1.8.4. Ca 19,9

Serum CA 19-9 düzeyi, gastrointestinal adenokarsinomlar, akciğer karsinomları ve bir kısım over tümörlerinde artış göstermektedir. Endometrioizis vakalarında artış göstermekle beraber, sensitivitesi CA 125'ten daha düşüktür. CA 19-9 seviyelerindeki değişimin daha çok endometrioizisin evresi ile güçlü korelasyon gösterdiği ileri sürülmüştür (35). Yapılan çalışmalarda CA 19.9'un endometrioizis tanısında %80 sensitivite, %55.9 spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir (36).

2.1.8.5. Laparoskopi

Endometrioizisin tanısında altın standart laparoskopide lezyonun gözle görülmesidir. Genellikle laparoskopi hem en önemli tanı, hem de en önemli tedavi yöntemidir. Opere edilen bir hastada endometrioizisin tüm morfolojik şekilleri gözlenebilir.

Laparoskopide implantları içeren tüm yapılar tespit edilmelidir. Kuldesakı net değerlendirmek için periton sıvısı aspirasyonu gerekebilir. Over ve fossa ovarikanın değerlendirilmesi için mevcut adezyonlar açılmalıdır. Overin pelvik yan duvara yapışık olması halinde, bu bölgede endometrioizis varlığı düşünülmelidir. Cerrahin lezyonu görerek koyduğu teşhis periton biyopsiden daha değerlidir. Fakat lezyon hakkında şüphe varsa biyopsi alınmalı ve patolojik inceleme yapılmalıdır (30,31).

2.1.9. Tedavi

Endometrioizis tedavisinde hedef semptomaya yönelik ağrının giderilmesi, fertilitenin sağlanması, korunması ve endometriotik odaklardaki tekrarlama ya da ilerlemenin geciktirilmesi veya önlenmesidir. Tedavi planını yaparken dikkate

alınması gereken faktörler, hastanın yaşı, gebelik isteyip istememesi, semptomların şiddeti ve endometriozisin evresidir.

Genel olarak endometriozisin medikal, konservatif cerrahi tedavilerine rağmen hastalığın yıllık rekürrensi % 5-10 olup olguların yaklaşık % 50'sinde sorun tekrar karşımıza çıkabilmektedir (17). Tedavinin hastalığın gerçek aktivitesini ne ölçüde etkilediği tartışmalıdır. Diğer yandan endometriozis implantları ile normal endometrium arasında mikroskopi, reseptörler, endokrin cevap açısından ancak % 50- 60 benzerliğin olduğu ve tedavi ile implantlardaki gelişim suprese olsa bile her zaman atrofinin sağlanamayacağı bilinmektedir. Endometriotik odağın davranış şeklindeki farklılıklar da olguların tedaviye yanıtlarını değerlendirmede yanılgılara neden olabilmektedir (17,31).

2.1.9.1. Medikal Tedavi

Medikal tedavi ile fekundite artmayacağından ve kür sağlanamayacağından endometriozise bağlı infertilitesi olan hastalarda medikal tedavi kontrendikedir. Eğer hasta pelvik ağrı, dismenore, disparoni gibi ağrı şikayetleri ile başvurmuş ve endometrioma < 5 cm ise ilk planda düşünülecek tedavi medikal tedavidir.

Medikal tedavide kullanılan ilaçların etkinlikleri arasında hemen hemen hiç fark olmadığı, ancak bunların yan etkilerinin farklı olduğu gözlenmiştir. Dolayısıyla düşük maliyet ve yan etkilerinin az olması nedeniyle ilk basamak tedavide oral kontraseptifler (OKS) ve nonsteroidal antienflamatuar ilaçlar (NSAID) kullanılmaktadır (24,31).

2.1.9.1.1. Oral Kontraseptifler

Daha önceki çalışmalarda nullipar kadınlarda endometriozisin sıklığının fazla olmasından dolayı gebeliğin hastalığın oluşmasını engellediği düşünülmüştür. OKS ile tedavide de düşük doz östrojen-progesteron kombinasyonu kullanılarak gebeliğin hormonal etkisi taklit edilir. Böylelikle gonodotropin salınımı inhibe olmakta, endometrial dokuda da desidualizasyon olmaktadır. OKS tedavisi ile menstrüel kanama azaldığından ağrı şikayetleri de önemli ölçüde azalmaktadır. Dismenore ve disparoni şikayetleri % 60-90 azaldığından hastanın yaşam kalitesi de artmaktadır.

Monofazik düşük doz (<50µg östrojen), hormon seviyesi sabit olan haplar, değişik hormon seviyesi içerenler gibi kırılma kanaması yapmadan semptomları baskırlar. 20µg 'dan az hormon içeren haplar kırılma kanamasına sebep olabilirler.

Oral kontraseptifler ağrının giderilmesi dışında opere edilen vakalarda nüksü önlemek için de kullanılır. Bunun için devamlı doz ve 1,5-2 yıl kullanımı önerilmektedir (31,32).

2.1.9.1.2. NSAID

Endometriozis olgularında PGF2 (prostaglandin F2) ve PGE2 (prostaglandin E2) düzeylerinin endometriumda artmış olduğu bilinmektedir. Aynı zamanda endometriotik ovaryan dokudan üretilen PGF (prostaglandin F) düzeyinin sağlıklı bir kadına göre daha fazla olduğu da bilinmektedir. Bu nedenle endometriozis olgularında ağrıyı gidermek için prostaglandin inhibitörleri de kullanılmaktadır. Bunlar ibuprofen, naproksen sodyum, ketoprofen, mafenamik asit vb'dir (31).

2.1.9.1.3. Gestagenler

İmplantasyonu, matriks metalloproteinazların ekspresyonunu ve angiogenezi inhibe ederek regurjite endometrial dokunun büyümesini engellemektedir. Yine ektopik endometriumun oluşturduğu enflamatuvar reaksiyonu ve immun cevabı engellemektedir. Oral yolla veya intrauterin kullanılabilir.

Medroksiprogesteron asetat 30 mg, 90 gün kullanımı gebelikteki yüksek progesteron seviyesini taklit ederek ağrıyı, nodülerite ve hassasiyeti azaltır. 6 ay, 30 mg noretinodrel kullanımı da ağrının azalmasını sağlar. Maliyeti ucuzdur. 6-12 ay devamlı şekilde kullanımı önerilir. İlacı bıraktıktan bir yıl sonra şikayetler %25-30 oranında tekrarlamaktadır. Levonorgesterel içeren RIA (Mirena) minimal ve hafif endometriozis olgularında seçilebilir. Endometriozis evresini değiştirebilir, küçültür, semptomatik bir iyileşme sağlayabilir. Gestagenler iyi tolere edilir, yan etkileri azdır, maliyeti düşüktür (23-25).

2.1.9.1.4. Gonadotropin releasing hormon agonistleri (GnRHa)

Endometriozisin yol açtığı şiddetli pelvik ağrının giderilmesinde çok etkindir. Over volümü biraz küçülür. Etkisini östrojen üretimini suprese ederek gösterir. İ.M. kullanımından 60-90 gün sonra mensturasyon başlar. Ancak pahalıdır ve osteoporoza neden olabileceği için uzun dönem kullanılmaz. 6 aydan fazla kullanımı uygun görülmemektedir. Ayrıca GnRHa kullanımı ile sıcak basmaları, uykusuzluk, ve vajinal kuruluk sık görülmektedir (23-25).

2.1.9.1.5. Danazol

Endometriozisin yol açtığı ağrının tedavisinde oldukça etkindir. Etki tarzı GnRH agonistleri gibidir, yan etkileri daha fazladır. Kilo artışı, ödem, miyalji, AST, ALT ve LDL kolesterol seviyelerinde artış görülmektedir. Ayrıca libidoda azalma, ateş basması, ve vaginada kuruluk da yan etkilerindendir (23-25).

2.1.9.2. Cerrahi Tedavi

Bazı cerrahi tedavi yöntemleri geniş doku diseksiyonu gerektirmeden hızlı şekilde uygulanabilir. Bunlar lazer vaporizasyonu ile termal ablasyon, monopolar veya bipolar elektrokoagülasyon, argon ışın koagülasyonu, endokoagülasyon, ve harmonik skalpel koagülasyon yöntemleridir. Bu enerji sistemlerinin doku derinliğine etkileri sınırlı olduğu için eksik veya yetersiz tedaviye sebep olabilmesi bu yöntemlerin kullanımı konusunda soru işareti oluşturur. Termal ablasyon tekniklerinin herbirinde cerrahideki nihai kararı cerrah vermektedir. Ne kadar doku yakıldığı, patolojinin invazyon derinliği, tama yakın harabiyet verilip verilmediği cerrahın kararıdır.

Yüzeyel veya derin endometriozisin çıkarılması ile hastalığın tam tedavi edildiği düşünülür. Eksizyon bıçak, elektrocerrahi, CO₂ fiber lazer veya harmonik skalpel bu amaçla kullanılabilir. Endometrioma kistleri en iyi kistektomi ile tedavi edilir, kistin drenajı ve kist duvarının yakılması tekrar endometrioma gelişmesine sebep olabilir (17).

Cerrahinin muhtemel yararlarından biri endometriomanın rüptür riskini ortadan kaldırmasıdır. Endometrioma rüptürü ile pelvik apse ve pelvik peritonit riski oluşmaktadır. Endometriomanın çıkartılması ile histopatolojik tetkik yapma imkanı olur, olası bir malignite ekarte edilmiş olur. Üçüncü olarak ağrı önemli ölçüde azalır, tamamen kaybolabilir. Ayrıca IVF uygulanacak olgularda transvaginal folikül aspirasyonu kolaylıkla yapılır, endometriomanın işlem esnasında perforasyon riski ortadan kalkar, böylece enfeksiyon ihtimali de önlenmiş olur.

Cerrahi tedavi kararı vermede hastalığın semptomları, semptomların şiddeti, hastanın yaşam kalitesi gibi faktörler önemli rol oynamaktadır. Şiddetli dismenore ve dispareuniye yol açan derin, recto-vaginal bölgedeki endometriozisde, çapı >5cm endometriomalarda operasyon düşünülmelidir (35,36).

2.1.10. Nüks ve rekürrens

Endometriozisin kür olmaması ve operasyondan sonraki nüks riski önemli özelliklerinden biridir. Bir çok çalışmada 5 yıl içerisindeki nüks insidansı %25-40 arasında verilmektedir (37). Nüks insidansındaki bu farklılık değişik faktörlere bağlıdır. Bunların başında operasyon şekli gelmektedir. Operasyonda kist tüm cidarı ile çıkartılmışsa nüks riski daha az olmaktadır. Kist drenajı veya drenaj sonrası kist duvarının koterizasyonu yapılan olgularda nüks insidansı fazladır. Operasyon şekli dışında opere edilen hastanın yaşı ne kadar gençse veya ileri evre endometriozis söz konusu ise nüks riski yüksektir.

Endometriozis cerrahisi sonrası gebelik ve laktasyon nüks riskini azaltmaktadır. Operasyon sonrası östrojen-progesteron içeren oral kontraseptif ilaçları kullananlarda nüks insidansının düşük olduğu gözlenmiştir. Bir çalışmada 6 ay OKS kullanan ve kullanmayan vakalar karşılaştırılmış, fakat nüks insidansında fark görülmemiştir. Öte yandan uzun süreli (1,5-2 yıl veya daha uzun) OKS kullanan olgularda yapılan çalışmalarda, OKS kullanmayanlara oranla nüks insidansının çok düşük olduğu gösterilmiştir (38). Ayrıca siklik OKS kullanımı ile devamlı OKS kullanımı karşılaştırıldığında, devamlı kullanım ile nüks oranının daha düşük olduğu ifade edilmiştir (39,40).

2.2. C Sinir lifleri

Uluslararası ağrı araştırmaları derneği (International Association for the Study of Pain=IASP) ağrıyı, vücudun herhangi bir yerinden başlayan, organik bir nedene bağlı olan veya olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleri ile ilgili, sensoryal, emosyonel, hoş olmayan bir duygu olarak tarif etmiştir. Ağrının, doku hasarının bilinçsiz olarak farkına varılması şeklinde de tanımlanabileceği bildirilmiştir (41,42).

Ağrı, kapsülsüz sinir sonlarının aktivasyonu sonucu doku yaralanmasıyla oluşur. Ağrı oluşumunda, bedenin bir bölgesindeki doku yaralandığında uyarı özelleşmiş sinir uçları ile (nosiseptör) alınmakta, santral sinir sistemine götürülmekte, belirli bölge ve nöral yapılarda entegre edilerek bu zararlı tehdit (noxious uyarı) algılanmakta, buna karşı fizyolojik, biyosimik ve psikolojik önlemler harekete geçirilmektedir (41,43,44).

Nosiseptörler periferik terminalleri ağrılı uyaranlara hassas primer afferent ve tüm deri, deri altı dokularında bulunan çıplak ve serbest sinir uçlarıdır. Miyelinsiz C

lifleri ile miyelinli A-delta liflerinin distal uzantılarından oluşmuşlardır ve 100-400 mikron uzunluğundaki aksonal sonlanmalar, küçük kan damarları ve mast hücreleri kenarında sonlanırlar. C liflerinin uçları, polimodal nosiseptör adını alır ve şiddetli mekanik, kimyasal, aşırı sıcak ve soğuk uyaranlarla aktive olurlar. C lifleri, enflamasyonda olduğu gibi gecikmiş, yanıcı ve inatçı karakterdeki ağrıdan sorumludurlar. İmpulsları 0.5-2 m/sn gibi çok yavaş olarak ilerletirler. Dolayısıyla daha donuk, daha yaygın ağrı ve hiperestezi oluştururlar (41,42,44-45). Sinir liflerinin özellikleri ve fonksiyonları Tablo 4'de özetlenmektedir.

Tablo 4. Sinir liflerinin özellikleri ve fonksiyonları

Grup	Çap(μ)	Miyelin	Foksiyon
A	20-12	+	Motor (efferent), duyusal
A	12-6	+	Motor, afferent (proprioseptif, dokunma)
A	8-2	+	Sensorial (ağrı, ısı, dokunma)
A	5-2	+	Otonom (efferent, preganglioner)
B	3	+	Sensorial (ağrı, ısı, dokunma)
C	1.2	-	Otonom (postgangliyoner, sempatik)

Endometriozisin en sık ve en spesifik semptomu ağrıdır. Ağrı endometriozisin önemli bir göstergesi olup kişinin normal günlük aktivitelerini kısıtlayabilmektedir, sebebi net olarak bilinmemektedir. Genel kanı ağrının oluşmasının santral sinir sistemi (SSS) aktivitesine bağlı olduğu yönündedir. Bu yüzden ağrı ile endometriozis arasındaki ilişki için SSS'nin gözden geçirilmesi gerekmektedir. Lezyonların SSS'ni etkileyerek ağrı oluşturmaları ile ilgili farklı hipotezler vardır. Lezyonlar yakınlarındaki sinirleri komprese ya da infiltre ederek ağrı oluşturabilirler (46-50). Hiperalejiyle ilişkili olan sinir büyüme faktörü (NGF)'nin özellikle derin adenomyotik nodüllerde saptanması da ağrı ile ilişkili olabilir (51). Endometriozisteki sinir demetlerinde dönüştürücü büyüme faktörü beta 1 (TGFβ1)'in de ciddi dismenore ile ilişkili olduğu ve TGFβ1'in derin infiltratif endometrioziste (DİE) ve kırmızı lezyonlarda siyah lezyonlara ve sağlıklı peritona göre daha fazla olduğu bulunmuştur (52). Sinirlerin lezyonlar tarafından komprese veya infiltre edilmesi tek başına ağrıyı açıklamaya yetmez çünkü bazen lezyonlar sinirlere çok yakın yerleşimli değildir. Ayrıca pelvik ağrı, adezyonlar, periton ve endometriomadaki sinir lifleri ile korele olmayabilir (53-55).

Endometriozis lezyonları büyümek ve devamlılık sağlamak için damarlanmalıdır (56). Kan damarları duyu ve sempatik sinirlerle innerve edilir. Bu yüzden anjiogenezis olduğu zaman sinir lifleri de büyür, dallanır ve lezyonlara hücum eder (57). Sinir lifleri ve kan damarları arasındaki ilişki, anjiogenezin sinir liflerinin büyümesinde ve regülasyonunda önemli rolü olduğunu göstermiştir. Peritonda nöral stimulusun yoğunluğunun artması, visseranın gerilmesine bu da nöropeptidlerin salınımına, periferik vagal duyu liflerinin artmasına ve enflamatuar mediatörlerin salınımına neden olur (58). Endometriozisli kadınlarda peritondaki makrofaj sayısının sağlıklı kadınlara göre daha fazla olduğu ve endometriozisin bu makrofajlardan salınan çeşitli sitokinleri (bradikinin, histamin, prostaglandinler, serotonin, lökotrienler, TNF α , TGF β , vb) aktive ederek lokal enflamasyonu arttırdığı bulunmuştur (59). Bu sitokinler aynı zamanda santral sensitizasyonu da arttırmaktadır. Lokal enflamasyon ise endometriozis ve ağrı ilişkisinde kritik yardımcı ögedir (18,59,60).

Uterusa somatik ve sempatik sinir pleksuslarından ulaşan sinir liflerinin bir kısmı adrenerjik lifler, bir kısmı da duyu elementlerdir (61). Endometriotik odakların sağlam sinir innervasyonu sağlıklı uterusu benzer. Kistler sempatik efferent ve C ve A δ lifleri ile innerve edilir (62,63). Kistin epitelinde C liflerinin nosiseptif afferentlerinin olduğu düşünülmektedir (64). Bu aktive liflerin hangi yol ile SSS'ne bilgi ilettiği henüz bilinmemektedir, ancak kistin lokalizasyonunun üst abdomen olması, bu yolun splanknik sinir ile olduğunu, superior ve inferior mezenterik, çölyak ganglion, alt torasik ve üst lumbal segment sinirlerini kullandığını düşündürmektedir (62,64).

Bir diğer olasılık da bu innervasyona kistlerin kendilerinin büyüme ve gelişmesinin katkıda bulunmasıdır. Transplante dokuların çalışmaları onların sempatik liflerle reinnervasyonunun, sadece transplante dokuların daha iyi fonksiyon görmesi için değil, aynı zamanda devamlılığı için de önemli olduğunu göstermiştir. Aşağıdaki şekilde endometriotik lezyonların endometriozisle ilişkili farklı ağrı tiplerini oluşturmak için SSS'ni nasıl uyardığı gösterilmiştir (65).

nosiseptif olmayan duyuşal bilgiyi nasıl etkilediği kırmızı yıldızla gösterilmiştir. Kısım 3 ve 4'teki olaylar sadece sakral değil, tüm segmentlerde görülür.

Kısım 5: Çoklu bağlantılar spinal korddan beyine her seviyedeki asendanlarda (mavi çizgi) ve beyinden spinal korda her seviyedeki desendanlarda (yeşil çizgi) mevcuttur. Normalde spinal korddaki uyarılar beyindeki nöronları etkiler. Sensitize spinal nöronlardaki uyarılar, nosiseptif ve nosiseptif olmayan bilginin normal işlemini değiştirerek nöroaksis boyunca olan aktiviteyi etkiler. Etkilenen bazı bölgeler kırmızı yıldızlarla gösterilmiştir. Lateral prefrontal, frontal, parietal ve temporal loblardaki etkilenen bölgeler siyah noktalı elipslerle gösterilmiştir. Bu etkileşimler, lezyonun innervasyonu ile ilişkili periferik sensitizasyondan bağımsızdır. Bu olaylar farklı tipteki endometriozisle ilişkili ciddi ağrının sadece pelvis değil, başka yerlerden de kaynaklandığını göstermektedir (65).

Östradiolün de SSS fonksiyonları üzerine etkileri vardır ve bu etki ağrıya neden olur. Östradiol periferik duyuşal nöronları ve bu nöronların sempatik sinir hareketinin sensitivitesini etkiler ve ağrı durumundaki santral nöronal aktiviteyi düzenler (65).

Hipotalamo-hipofizo-adrenal (HHA) aks hem tonik hem de fazık ağrı sırasında aktive olur. Beyin hücrelerindeki monoaminerjik nöronlar nosiseptif uyarılma için fren görevi görür. Bununla birlikte HHA'nın aktivasyonu glukokortikoid sekresyonunu artırır ve bu da monoamin tüketimi ve monoaminerjik niteliğın azalmasına ve artmış ağrı ile sonuçlanır. Klinik çalışmalar romatoid artrit, fibromyaljia romatika ve otoimmun enflamatuvar hastalıklar gibi ağrı durumlarının disfonksiyonel HHA cevabına neden olduğunu göstermiştir. Benzer ilişki endometriozis ve ağrı arasında da bulunmuştur (66-71).

Endometriozisli kadınlardaki ötopik endometrium dokusu, sitokinlerin, prostaglandinlerin, metalloproteinazların ve östrojenin sentezinin artmasına neden olur (18,72). Bu değişiklik de yeni sinirlerin filizlenmesine ve periferik sensitizasyona neden olur. Endometiumda progesteron düzeyindeki değişimler ve endometriozisli kadınlardaki progesteron rezistansı endometriozis ilişkili ağrının oluşumunda anahtar rol oynuyor olabilir (73).

Bazı çalışmalarda ötopik uterus innervasyonundaki anormalliklerin kronik pelvik ağrıya neden olabileceği gösterilmiştir. Ağrı şikayetleri olup endometriozisi olmayan veya ağrı şikayetleri ile gelen adenomyozis olgularının myometriumlarında küçük çaplı sinir liflerine rastlanmıştır (74-77).

Endometriozisin ağrı ile bu kadar ilişkili olması, çalışmaları sinir lifleri üzerinde yoğunlaştırmıştır. Son beş yılda yapılan çalışmalarda bu ağrının endometrial plaklar üzerinde bulunan myelinsiz sinir lifleri nedeniyle olabileceği gösterilmiştir. Özellikle ağrı şikayeti nedeniyle hekime başvuran kadınların endometriozis lezyonlarından ve endometriumdan alınan örneklerde normal bireylerle karşılaştırıldığında, myelinsiz sinir liflerinin miktarı oldukça artmış olarak izlenmiş ve endometriumdaki sinir liflerinin endometriozis tanısı koymada yüksek oranda sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu kanaatine varılmıştır (8,76-78).

2.3. S-100 ve PGP9.5

S-100 proteini; Küçük (9-13 kDa) ve asidik proteinlerden oluşur. Omurgalılarda kalsiyum bağlayıcı proteinler ailesinin en geniş alt grubunu oluşturur. Hücre içinde kinazların aktivasyonunu engelleyerek protein fosforilasyonunu inhibe eder, enzimlerin aktivasyonu veya inhibisyonunda rol alır, ara filamentler (IF), miyozin ve tropomiyozin ile etkileşerek hücre iskelet oluşumunda önemlidir. Ayrıca hücre büyümesi ve farklılaşması, hücre döngüsü, transkripsiyon, sinyal iletimi ve kalsiyum homeostazının düzenlenmesinde görev yapar. Hücreler arası alanda nöronlar, astrositler, mikrogialar, inflamasyon hücreleri, epitel ve endotel hücreleri üzerinde konsantrasyona bağlı olarak tropik ya da toksik etkileri vardır (79).

PGP9.5; ubiquitin karboksil terminal hidrolaz-1 (UCHL1) olarak da adlandırılan PGP9.5 27kDa ağırlığındadır. PGP9.5/UCHL1 geni 4p14 kromozomunda lokalizedir. İlk defa Jackson ve Thompson tarafından primer olarak beyin dokusundan izole edilmiştir ve nöron spesifik olarak tanımlanmıştır. Beyin dokusundaki konsantrasyonu diğer dokulara nazaran 50 kat fazla bulunmuştur. Beyin dokusundaki sinir hücrelerinin sitoplazmalarında yoğun olarak bulunur. Bu nöron spesifik sitoplazmik belirteç, sinir sistemindeki hastalıkların ve diğer dokulardaki sinir gelişiminin incelenmesi için iyi bir belirteçtir (80,81).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Çalışma, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Etik Kurulu tarafından 21.07.2011 tarih ve 2011/4-5 sayılı kararı ile onaylandıktan sonra başlatıldı. Endometrial biyopsiler ve patolojik tetkikler için gerekli finansal destek hasta dışı kaynaklardan sağlandı.

3.1. Hasta Seçimi ve Takibi

Bu çalışma Temmuz 2011- Mayıs 2012 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde yapılmıştır. Çalışmaya kronik pelvik ağrı, dispareni, dismenore, menometroraji şikayeti ile başvuran veya infertilitesi olan ve çalışma kriterlerini taşıyan, operasyon kararı verilmiş 100 hasta dahil edildi. Operasyon esnasında ya da patoloji raporu neticesi endometriozis tanısı konulan 20 hasta, endometrioma tanısı konulan 20 hasta, adenomyozis tanısı konulan 20 hasta ve bu patolojilerin olmadığı 20 kontrol grubu hasta olmak üzere toplam 80 gönüllü katılımcının bilgileri analiz edilerek incelendi. Hasta ve kontrol gruplarındaki katılımcılar çalışma öncesi bilgilendirilerek yazılı onamları alındı.

Çalışmaya dahil edilen olgular dört gruba ayrılmıştır ve aşağıdaki şekilde gruplandırılmıştır;

Grup 1: Sadece endometriozis tanısı konulan hastalar (n:20),

Grup 2: sadece endometrioma tanısı konulan hastalar (n:20),

Grup 3: Sadece adenomyozis tanısı konulan hastalar (n:20) ve,

Grup 4: endometriozis, endometrioma ya da adenomyozis tanısı almamış olan kontrol grubu hastalar (n:20).

Tüm hastalardan detaylı anamnez alınarak demografik özellikleri, özgeçmişleri ve soygeçmişleri sorgulandı, jinekolojik muayeneleri ve transvaginal ultrasonografileri yapıldı. Klinik parametreler olarak hasta yaşı (yıl), ağırlığı (kg) ve boyu (cm) ile vücut kitle indeksi (vücut ağırlığı (kg) / boyun karesi (m²) (kg/m²)), gravida (sayısı), parite (sayısı), abortus (sayısı), SAT (son adet tarihi) ve reproduktif dönemleri tespit edilerek kayıt altına alındı.

Laboratuvar parametreleri olarak çalışmaya dahil edilecek tüm olgulardan, ilk muayenede hemogram, glukoz, BUN (kan üre azotu), kreatinin, ALT (alanin aminotransferaz), AST (aspartat aminotransferaz), LDH (laktat dehidrogenaz)

düzeylerini belirlemek için açlık venöz kan örnekleri alındı. Yapılan incelemelerde tiroid disfonksiyonu, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk, kronik böbrek yetmezliği, hipertansiyon, Diabetes Mellitus, hepatik, hematolojik ya da nörolojik hastalığı olanlar, son üç ay içerisinde herhangi bir nedenden dolayı medikal ya da hormonal tedavi (oral kontraseptif, progesteron) almış olanlar, kronik enflamasyon (SLE, romatoid artrit vb.), akut veya kronik enfeksiyonu olan olgular çalışma dışında tutuldu.

3.2. Doku Örneklerinin Toplanması

Endometriyal biyopsiler operasyon başlangıcında Pipelle® (Gynetics Medikal Products, Belgium) ile alınmıştır. Biyopsiler alındıktan hemen sonra %10'luk formol içerisinde konulmuş ve yaklaşık 24 saat bekletilmiştir. Sonrasında parafin ile bloklanmıştır. Tüm örnekler 4µm kalınlıkta kesilip hemotoksilen ve eozin (H&E) ile boyanmıştır. İmmunhistokimyasal olarak kesitler S-100 (Neomarkers S100 Protein Ab-1 Mouse Monoclonal Antibody Cat. # MS296-P0, Fremont, USA) ve spesifik bir pan-nöronal belirteç olan PGP9.5 (protein gen product 9.5, Novocastra Ready-to-Use Mouse Monoclonal Antibody, RTU-PGP9.5, Newcastle, United Kingdom) ile Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda çalışılmıştır. S-100 için kontrol dokusu olarak beyin dokusu, PGP9.5 için ise ganglion hücresi içeren ince barsak dokusu kullanılmıştır. Örnekler 400x büyütme ile incelenmiş, büyütme alanları 10 eşit parçaya bölünmüş ve her parçadaki boyanan sinir lifi sayısı tek tek sayılarak kaydedilmiştir. Örneklerin incelenmesinde Olympus DP70 model U-MDOB3 (Olympus corporation, Japan) mikroskobu kullanılmıştır. Örneklerden alınan fotoğraflar Olympus DP71 model fotoğraf makinası ile çekilmiştir.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler SPSS 11.0 paket programı (SPSS Inc., Chicago, IL) kullanılarak yapıldı. Sürekli veriler ortalama $\pm$ standart sapma, sürekli olmayan veriler ise sayı (%) olarak ifade edildi. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Grupların homojenliğini değerlendirmek için varyans analizi yapıldı, Levene's homojenlik testi kullanıldı. Varyansların homojen olduğu verilerin analizinde One Way ANOVA testi uygulandı, post hoc karşılaştırma yöntemi olarak Tukey HSD testi kullanıldı. Gruplar arası varyansların homojen olmadığı verilerin

analizinde ise Kruskal-Wallis testi uygulandı. Kruskal-Wallis tek yönlü varyans analizi testi ile $p < 0.05$ bulunan veriler için post hoc çoklu karşılaştırma yöntemi olarak ve de yanılma düzeyini aşağı çekerek, Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi yapıldı, $p < 0.008$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen olgulardan endometriozis tanısı konulan 20 hasta grup 1, endometrioma tanısı konulan 20 hasta grup 2, adenomyozis tanısı konulan 20 hasta grup 3 ve bu patolojilerin tespit edilmediği kontrol grubu olarak alınan 20 hasta grup 4 olarak adlandırıldı.

Tüm hastaların başvuru şikayetleri çocuk istemi, kasık ağrısı, ilişki sırasında ağrı, adet döneminde ağrı, kanama fazlalığı ve/veya düzensizliği idi. Hasta gruplarındaki jinekolojik şikayetler tablo 5’de gösterilmiştir.

Endometriozis tanısı alan grup 1’de 17 hasta çocuk istemi, 1 hasta dismenore, 2 hasta da kasık ağrısı şikayeti ile başvurdu. Dismenore şikayeti ile başvuran hastanın aynı zamanda disparoni şikayeti de mevcuttu. Çocuk istemi ile gelen 17 hastanın 10 tanesinde eşlik eden dismenore, 2 tanesinde hem dismenore hem de disparoni şikayeti vardı.

Endometrioma tanısı alan grup 2’de 9 hasta çocuk istemi, 4 hasta dismenore, 4 hasta kasık ağrısı, 3 hasta da adet düzensizliği şikayeti ile başvurdu. Çocuk istemi ile gelen 9 hastanın 4 tanesinde dismenore şikayeti de vardı. Dismenore şikayeti ile başvuran 4 hastanın 2’sinde aynı zamanda disparoni de mevcuttu. Kasık ağrısından yakınan 4 hastanın hepsinde dismenore, 2 tanesinde hem dismenore hem disparoni mevcuttu.

Adenomyozis tanısı alan grup 3’de 1 hasta çocuk istemi, 2 hasta dismenore, 8 hasta kasık ağrısı, 9 hasta da adet düzensizliği şikayeti ile başvurdu. Kasık ağrısı şikayeti ile başvuran hastaların 3 tanesinde dismenore, 2 tanesinde hem dismenore hem disparoni mevcuttu. Adet düzensizliği ile başvuran hastaların 4 tanesinde dismenore, diğer 5 tanesinde de kasık ağrısı mevcuttu. Adenomyozis grubundaki hastaların 7’sinde 4-7 cm boyutlarında uterin fibroidler mevcuttu.

Kontrol grubu olarak değerlendirilen grup 4’de 16 hasta çocuk istemi, 1 hasta kasık ağrısı, 3 hasta da adet düzensizliği şikayeti ile başvurdu. Çocuk istemi olan hastaların 5 tanesinde dismenore mevcuttu. Kasık ağrısı şikayeti olan hastanın aynı zamanda dismenore şikayeti de vardı. Adet düzensizliği olan hastaların 1 tanesinde 3cm uterin fibroid mevcuttu.

Tablo 5. Tüm hasta gruplarında jinekolojik şikayetler ve bulgular.

ŞİKAYET	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Toplam	%
Çocuk istemi	5	5	-	11	21	26.25
Çocuk istemi+ dismenore	10	4	-	5	19	23.75
Çocuk istemi+ dismenore+ disparoni	2	-	-	-	2	2.5
Dismenore	-	2	3	-	5	6.25
Dismenore+ disparoni	1	2	-	-	3	3.75
Disparoni	-	-	-	-	-	0
Kasık ağrısı	2	-	3	-	5	6.25
Kasık ağrısı+ dismenore	-	2	3	1	6	7.5
Kasık ağrısı+ dismenore+ disparoni	-	2	2	-	4	5
Adet düzensizliği	-	3	-	3	6	7.5
Adet düzensizliği+ dismenore	-	-	4	-	4	5
Adet düzensizliği+ kasık ağrısı	-	-	5	-	5	6.25

Çalışmaya dahil edilen hastalar endometriyal biyopsi alındığı dönemdeki menstruel fazlarına göre değerlendirildi. Normal menstruel siklus 28 ± 2 gün olarak kabul edildi. Adetin 1-7. günleri *menstruel faz*, 8-14. günleri *proliferatif faz*, 15-28. günleri *sekretuar faz* olarak kabul edildi. Endometriyal biyopsi alındığı dönemde endometriozis grubundaki hastaların 12 tanesi (%60) proliferasyon fazı, 8 (%40) tanesi sekresyon fazında idi. Endometrioma grubundaki hastaların 10 tanesi (%50) proliferasyon fazında, 10 tanesi (%50) sekresyon fazında idi. Adenomyozis grubundaki hastaların 12 tanesi (%60) proliferasyon fazında, 8 tanesi (%40) sekresyon fazında idi. Kontrol grubundaki hastaların ise 11 tanesi (%55) proliferasyon fazında, 9 tanesi (%45) sekresyon fazında idi. Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların hiçbirisi operasyon gününde menstruel fazda değildi (Tablo 6).

Tablo 6. Endometrial biyopsi yapıldığı dönemdeki menstruel faza göre olguların dağılımı (değerler n (%) ile gösterildi.)

MENSTRUEL FAZ	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Toplam
Proliferasyon	12(%60)	10(%50)	8(%40)	11(%55)	41(%51)
Sekresyon	8(%40)	10(%50)	12(%60)	9(%45)	39(%49)

Çalışmaya dahil edilen hastaların endometriozis evrelemesi ASRM skorlamasına göre yapıldı. Buna göre çalışmaya dahil edilen 20 endometriozisli ve 20 endometriomalı hastanın 8 tanesi(%40) evre 1 endometriozis, 12 tanesi(%60) evre 2 endometriozis, 15 tanesi(%75) evre 3 endometriozis, 5 tanesi(%25) ise evre 4 endometriozis olarak değerlendirildi (Tablo 7).

Tablo 7. Endometriozis evresine göre olguların dağılımı (değerler n (%) ile gösterildi.)

EVRE	Grup 1	Grup 2	Toplam
1	8(%40)	-	8(%20)
2	12(%60)	-	12(%30)
3	-	15(%75)	15(%37.5)
4	-	5(%25)	5(%12.5)

Çalışma ve kontrol gruplarında yaş ortalamaları karşılaştırıldı, gruplar arası anlamlı fark izlendi ($p<0.001$, Tablo 8). Grup 1 ile grup 2 arasında anlamlı fark yok iken (sırasıyla 32.3 ± 6.5 ve 35.9 ± 8.0 ; $p=0,36$), grup 1 ile grup 3 karşılaştırıldığında grup 3’de yaş anlamlı olarak yüksek idi (sırasıyla 32.3 ± 6.5 ve 45.2 ± 4.9 ; $p<0.001$). Grup 1 ile grup 4 arasında anlamlı fark tespit edilmedi (sırasıyla 32.3 ± 6.5 ve 32.5 ± 8.1 ; $p=1.00$). Grup 2 ile grup 3 karşılaştırıldığında grup 3’de yaş anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla 35.9 ± 8.0 ve 45.2 ± 4.9 ; $p<0.001$). Grup 2 ile grup 4 arasında anlamlı fark tespit edilmedi (sırasıyla 35.9 ± 8.0 ve 32.5 ± 6.5 ; $p=0,39$). Grup 3 ile grup 4 karşılaştırıldığında grup 3’de yaş yine anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla 45.2 ± 4.9 ve 32.5 ± 6.5 ; $p<0.001$).

Tablo 8. Kontrol ve çalışma gruplarının yaş(yıl) ortalamaları (değerler ortalama±SD ve aralık [minimum-maksimum] olarak belirtildi.)

GRUP	n	Ortalama±SD	Minimum	Maksimum
1	20	32.30±6.5 ^a	22	47
2	20	35.95±8.0 ^a	23	50
3	20	45.15±4.9 ^b	37	53
4	20	32.45±8.1 ^a	21	50

Değerler üzerindeki farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir.

SD; standart sapma, n; olgu sayısı.

One-way ANOVA

Çalışma ve kontrol grupları VKİ (vücut kitle indeksi) açısından karşılaştırıldı, gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (p=0.1, Tablo 9).

Tablo 9. Kontrol ve çalışma gruplarının VKİ(kg/m²) ortalamaları (değerler ortalama±SD ve aralık [minimum-maksimum] olarak belirtildi.)

GRUP	N	Ortalama±SD	Minimum	Maksimum
1	20	25.6±3.2	18.9	31.3
2	20	24.5±4.1	19.5	33.3
3	20	27.8±3.6	21.8	37.8
4	20	23.9±3.5	18.9	35.4

SD; standart sapma, n; olgu sayısı.

One-way ANOVA

Çalışma ve kontrol gruplarında S-100 ile boyanan endometriyal sinir lifi yoğunluğu karşılaştırıldı, gruplar arasında anlamlı fark izlendi (p=0.007, Tablo 10). Grup 1 ile grup 2 karşılaştırıldığında sinir lifi yoğunluğu grup 2’de anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla 33.1±18.1 ve 60.1±42.9; p<0.008). Grup 1 ile grup 3 karşılaştırıldığında S-100 ile boyanan endometriyal sinir lifi yoğunluğu grup 3’de anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla 33.1±18.1 ve 76.2±43.1; p<0.008). Grup 1 ile grup 4 karşılaştırıldığında sinir lifi yoğunluğu grup 1’de anlamlı olarak fazla bulundu (sırasıyla 33.1±18.1 ve 16.2±14.1; p<0.008). Grup 2 ile grup 3 arasında anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla 60.1±42.9 ve 76.2±43.1; p=0.123). Grup 2 ile grup 4 karşılaştırıldığında sinir lifi yoğunluğu grup 2’de anlamlı olarak yüksek bulundu

(sırasıyla 60.1±42.9 ve 16.2±14.1; p<0.008). Grup 3 ile grup 4 karşılaştırıldığında S-100 ile boyanan endometriyal sinir lifi yoğunluğu grup 3’de anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla 76.2±43.1 ve 16.2±14.1; p<0.008).

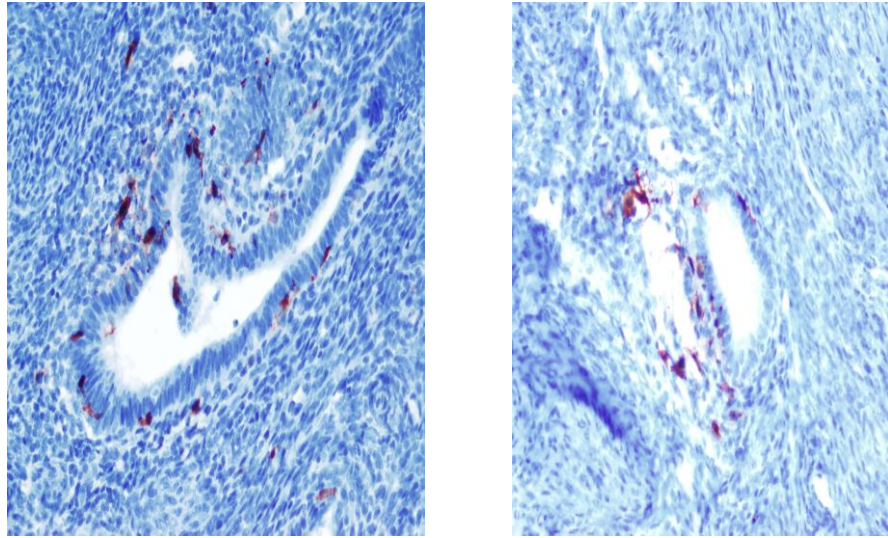
Tablo 10. Kontrol ve çalışma gruplarında S-100 ile boyanan endometriyal sinir lifi yoğunluğu (sayı/mm², değerler ortalama±SD ve aralık [minimum-maksimum] olarak belirtildi.)

GRUP	n	Ortalama±SD	Minimum	Maksimum
1	20	33.1±18.1 ^a	10	98
2	20	60.1±42.9 ^b	10	172
3	20	76.2±43.1 ^b	11	160
4	20	16.2±14.1 ^c	2	60

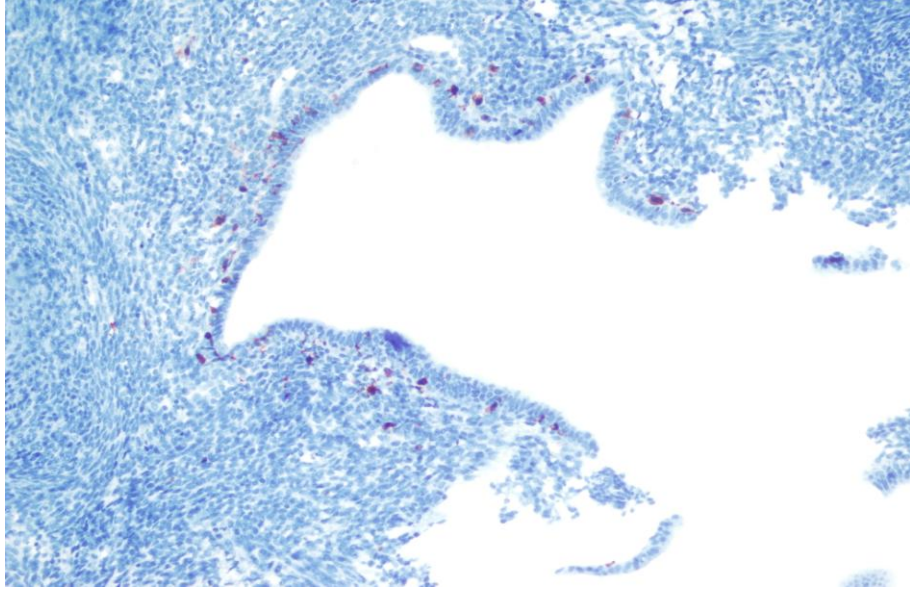
Değerler üzerindeki farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir.

SD; standart sapma, n; olgu sayısı.

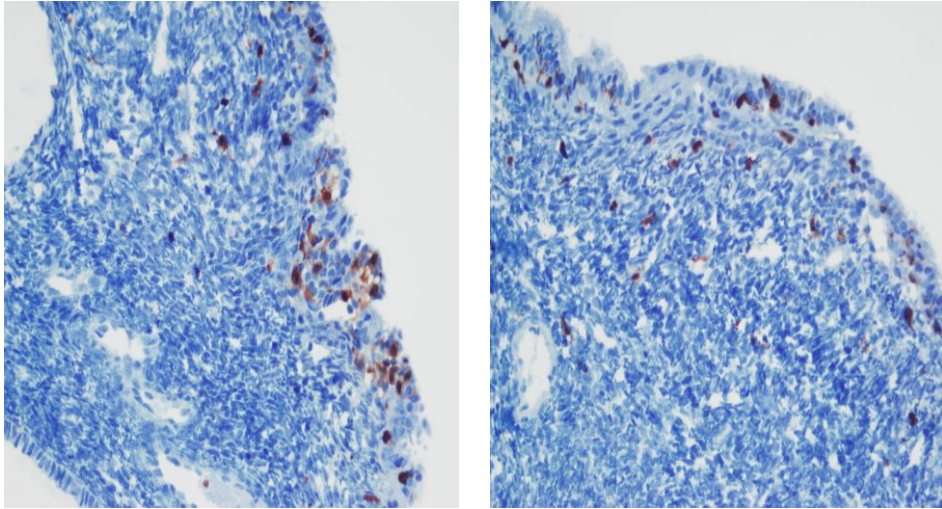
Kruskal Wallis test, Mann-Whitney U test



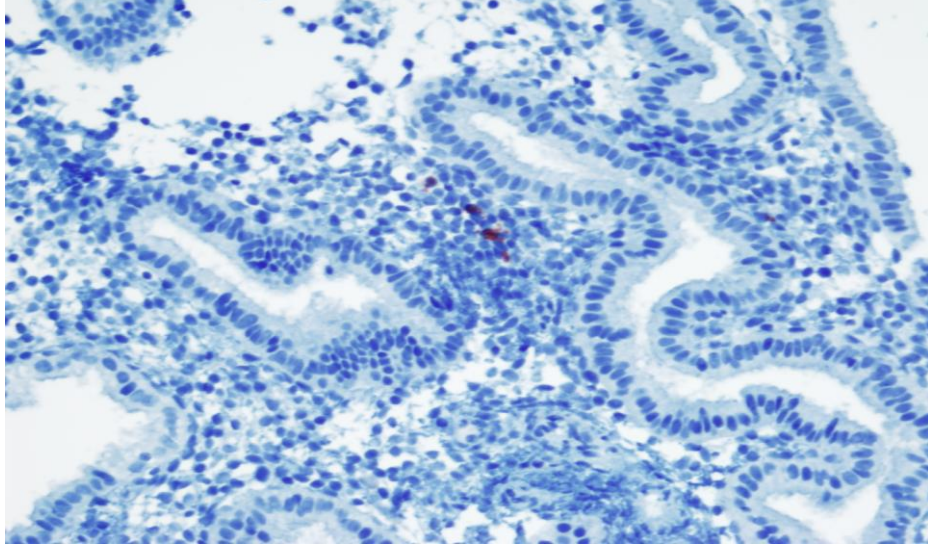
Şekil 7. S-100 ile boyanan endometriozis olguları (x400).



Şekil 8. S-100 ile boyanan bir endometrioma olgusu (x400).



Şekil 9. S-100 ile boyanan adenomyozis olguları (x400).



Şekil 10. S-100 ile boyanan bir kontrol grubu olgusu

Çalışma ve kontrol grupları PGP9.5 ile boyanan endometriyal sinir lifi yoğunluğu açısından karşılaştırıldı, gruplar arasında anlamlı fark izlendi ($p<0.001$, Tablo 11). Grup 1 ile grup 2 karşılaştırıldığında endometriyal sinir lifi yoğunluğu grup 2’de anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla 2.1 ± 0.9 ve 3.5 ± 1.2 ; $p<0.008$). Grup 1 ile grup 3 karşılaştırıldığında PGP9.5 ile boyanan endometriyal sinir lifi oranı grup 3’de anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla 2.1 ± 0.9 ve 4.0 ± 1.5 ; $p<0.008$). Grup 1 ile grup 4 karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla 2.1 ± 0.9 ve 1.8 ± 1.1 ; $p=0.14$). Grup 2 ile grup 3 arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla 3.5 ± 1.2 ve 4.0 ± 1.5 ; $p=0.29$). Grup 2 ile grup 4 karşılaştırıldığında PGP9.5 ile boyanan endometriyal sinir lifi yoğunluğu grup 2’de anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla 3.5 ± 1.2 ve 1.8 ± 1.1 ; $p<0.008$). Grup 3 ile grup 4 karşılaştırıldığında endometriyal sinir lifi oranı grup 3’de daha fazla idi (sırasıyla 4.0 ± 1.5 ve 1.8 ± 1.1 ; $p<0.008$).

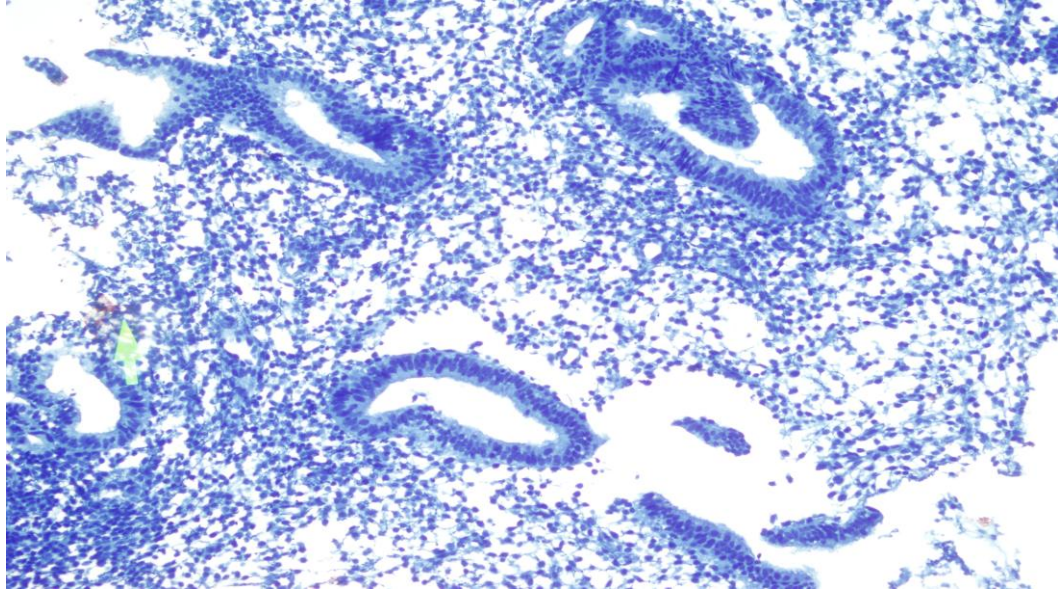
Tablo 11. Kontrol ve çalışma gruplarında PGP9.5 ile boyanan endometriyal sinir lifi yoğunluğu (sayı/mm², değerler ortalama±SD ve aralık [minimum-maksimum] olarak belirtildi).

GRUP	N	Ortalama±SD	Minimum	Maksimum
1	20	2.1±0.9 ^a	1	4
2	20	3.5±1.2 ^b	2	6
3	20	4.0±1.5 ^b	2	6
4	20	1.8±1.1 ^a	1	5

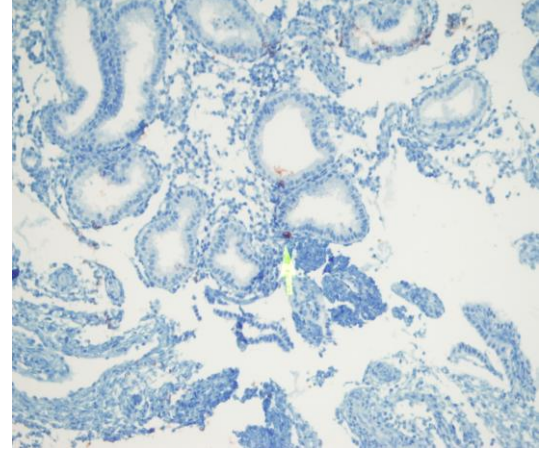
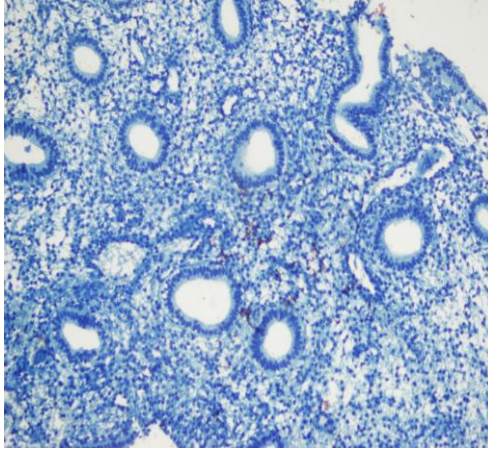
Değerler üzerindeki farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir.

SD; standart sapma, n; olgu sayısı.

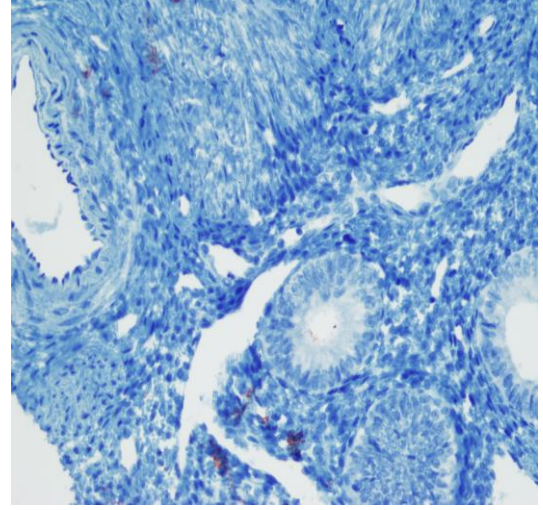
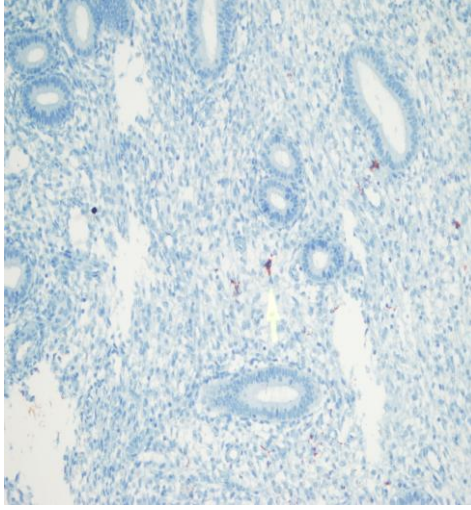
Kruskal Wallis test, Mann-Whitney U test



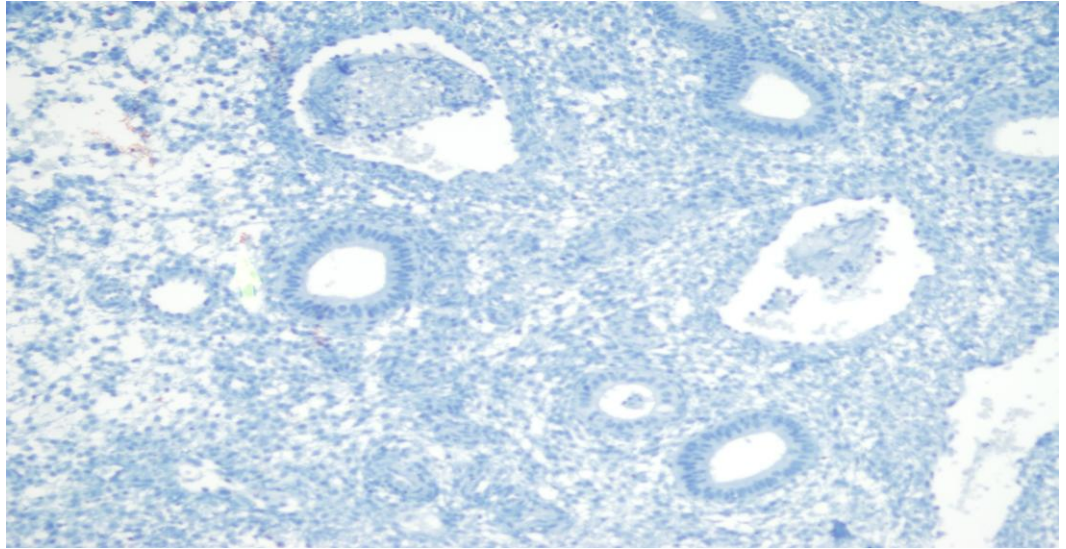
Şekil 11. PGP9.5 ile boyanan bir endometriozis olgusu (x400).



Şekil 12. PGP9.5 ile boyanan endometrioma olguları (x400).

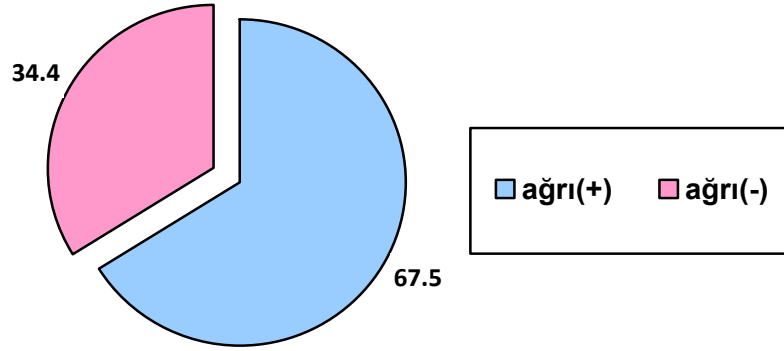


Şekil 13. PGP9.5 ile boyanan adenomyozis olguları (x400).



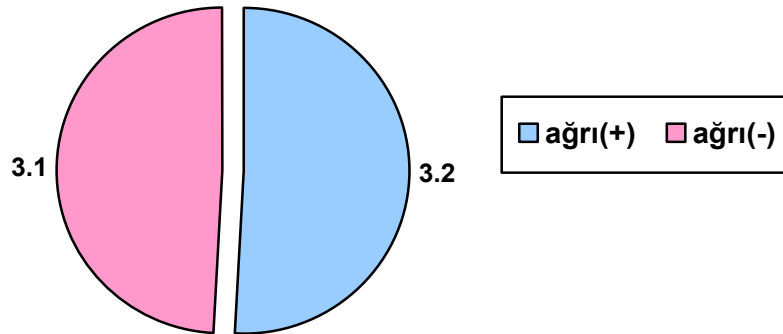
Şekil 14. PGP9.5 ile boyanan bir kontrol grubu olgusu (x400).

Endometriozis, endometrioma ve adenomyozis hasta gruplarında S-100 ile boyanan endometriyal sinir lifi yoğunluğu ile dismenore ve dispareni gibi ağrı semptomları arasındaki ilişki değerlendirildi. Ağrı semptomları olan hastalar (n=40) ile olmayan hastalar (n=20) arasında anlamlı fark gözlemlendi (sırasıyla 67.5 ± 43.6 ve 34.4 ± 19.1 ; $p=0.001$, Şekil 15).



Şekil 15. S100 ile boyanan endometriyal sinir lifi yoğunluğu ve ağrı ilişkisi

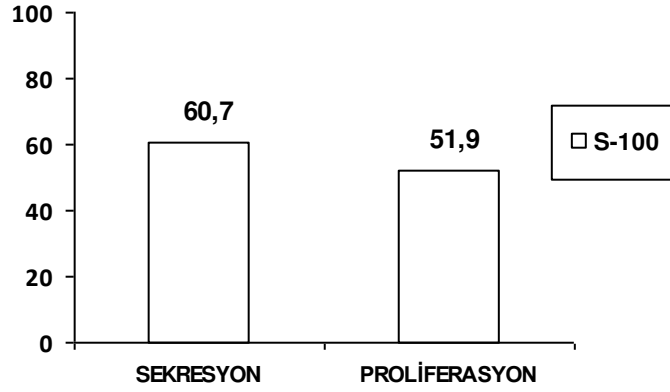
Endometriozis, endometrioma ve adenomyozis hasta gruplarında PGP9.5 ile boyanan endometriyal sinir lifi oranları ile dismenore ve dispareni gibi ağrı semptomları arasındaki ilişki de incelendi. Ağrı semptomları olan hastalar (n=40) ile olmayan hastalar (n=20) arasında anlamlı fark gözlenmedi (sırasıyla 3.2 ± 1.5 ve 3.1 ± 1.4 ; $p=0.42$, Şekil 16).



Şekil 16. PGP9,5 ile boyanan endometriyal sinir lifi yoğunluğu ve ağrı ilişkisi

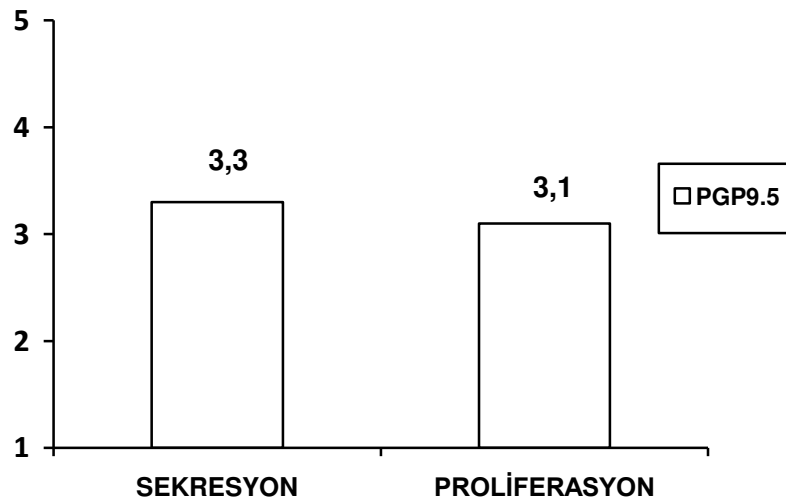
Endometriozis, endometrioma ve adenomyozis hasta gruplarında S-100 ile boyanan endometriyal sinir lifi yoğunluğu ile endometriyal biyopsi yapıldığı dönemdeki menstrual faz arasında ilişki varlığı araştırıldı. Endometriyal biyopsinin sekresyon fazında yapıldığı (n=28) ve proliferasyon fazında yapıldığı (n=32) olgular arasında sinir lifi oranları açısından anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla 60.7 ± 43.7 ve 51.9 ± 36.4 ; $p=0.22$, Tablo 12).

Tablo 12. S-100 ile boyanan endometriyal sinir lifi oranları ile endometriyal biyopsi yapıldığı dönemdeki menstruel faz arası ilişki



Endometriozis, endometrioma ve adenomyozis hasta gruplarında PGP9.5 ile boyanan endometriyal sinir lifi oranları ile endometriyal biyopsi yapıldığı dönemdeki menstruel faz arasında ilişki varlığı araştırıldı. Endometriyal biyopsinin sekresyon fazında yapıldığı (n=28) ve proliferasyon fazında yapıldığı (n=32) olgular arasında PGP9.5 ile boyanan sinir liflerinin oranları açısından anlamlı bir fark gözlenmedi (sırasıyla 3.3 ± 1.6 ve 3.1 ± 1.4 ; $p=0.25$, Tablo 13).

Tablo 13. PGP9.5 ile boyanan endometriyal sinir lifi oranları ile endometriyal biyopsi yapıldığı dönemdeki menstruel faz arası ilişki



Endometriozis ve endometrioma hasta gruplarında S-100 ile boyanan endometriyal sinir lifi yoğunluğu ile endometriozis evresi arasındaki ilişki

değerlendirildi. Evre 1 (n=8), evre 2 (n=12), evre 3 (n=15) ve evre 4 (n=5) endometriozis olguları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (sırasıyla 30.4 ± 13.1 , 34.7 ± 21.3 , 56.9 ± 40.3 ve 69.6 ± 53.9 ; $p=0.06$, Tablo 14). Fakat evre 1-2 ile evre 3-4 karşılaştırıldığında S-100 ile boyanan endometriyal sinir lifi yoğunluğu evre 3-4 olgularda anlamlı olarak daha fazla bulundu (sırasıyla 33.1 ± 18.1 ve 60.1 ± 42.9 ; $p=0.007$).

Tablo 14. Endometriozis evrelerine göre S-100 ile boyanan endometriyal sinir lifi yoğunluğu (sayı/mm², değerler ortalama $\pm$ SD ve aralık [minimum-maksimum] olarak belirtildi).

EVRE	N	Ortalama $\pm$ SD	Minimum	Maksimum
1	8	30.4 ± 13.1	14	54
2	12	34.7 ± 21.3	10	98
3	15	56.9 ± 40.3	12	172
4	5	69.6 ± 53.9	10	156

SD; standart sapma, n; olgu sayısı.

Kruskal Wallis test

Endometriozis ve endometrioma hasta gruplarında PGP9.5 ile boyanan endometriyal sinir lifi yoğunluğu ile endometriozis evresi arasındaki ilişki değerlendirildi. Evre 1 (n=8), evre 2 (n=12), evre 3 (n=15) ve evre 4 (n=5) endometriozis olguları arasında anlamlı fark gözlemlendi ($p=0.003$, Tablo 15). Evre 1 ile evre 2 arasında anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla 1.9 ± 0.8 ve 2.2 ± 0.9 ; $p=0.5$). Evre 1 ile evre 3 karşılaştırıldığında PGP9.5 ile boyanan endometriyal sinir lifi yoğunluğu evre 3’de anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla 1.9 ± 0.8 ve 3.7 ± 1.3 ; $p=0.003$). Evre 1 ile evre 4 arasında anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla 1.9 ± 0.8 ve 2.8 ± 0.8 ; $p=0.09$). Evre 2 ile evre 3 karşılaştırıldığında endometriyal sinir lifi yoğunluğu evre 3’de anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla 2.2 ± 0.9 ve 3.7 ± 1.3 ; $p=0.003$). Evre 2 ile evre 4 arasında anlamlı bir fark izlenmedi (sırasıyla 2.2 ± 0.9 ve 2.8 ± 0.8 ; $p=0.2$). Evre 3 ile evre 4 arasında da anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla 3.7 ± 1.3 ve 2.8 ± 0.8 ; $p=0.2$).

Yine evre 1-2 ve 3-4 iki grup şeklinde karşılaştırıldığında PGP9.5 ile boyanan endometriyal sinir lifi yoğunluğu evre 3-4 grubunda anlamlı olarak daha fazla bulundu (sırasıyla 2.1 ± 0.9 ve 3.5 ± 1.2 ; $p<0.001$).

Tablo 15. Endometriozis evrelerine göre PGP9.5 ile boyanan endometriyal sinir lifi yoğunluğu(sayı/mm², değerler ortalama±SD ve aralık [minimum-maksimum] olarak belirtildi).

EVRE	N	Ortalama±SD	Minimum	Maksimum
1	8	1.9±0.8 ^a	1	3
2	12	2.2±0.9 ^a	1	4
3	15	3.7±1.3 ^b	2	6
4	5	2.8±0.8 ^{a,b}	2	4

Değerler üzerindeki farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir.

SD; standart sapma, n; olgu sayısı.

Kruskal Wallis test, Mann-Whitney U test

5. TARTIŞMA

Endometriozis üzerinde en çok araştırma yapılan jinekolojik patolojilerden biri olmasına rağmen günümüzde hala patogenezi net olarak aydınlatılamamış, değişik semptom ve bulgular gösterebilen esrarengiz bir hastalık olmaya devam etmektedir. Endometriozis hastaları genellikle kronik dismenore, intermenstruel karın ağrısı, sırt ağrısı, dizüri, diskezi ve disparoni gibi pelvik ağrı şikayetleri ile başvurmaktadır (9). Kronik pelvik ağrı nedeniyle başvuran hastalara laparoskopi yapıldığında 2/3'ünde, kronik pelvik ağrı ve dismenore nedeniyle laparoskopi yapılan genç kızların ise % 50'sinde endometriozis tespit edilmiştir (17,82).

Günümüzde hala ağrı ile endometriozis arasındaki ilişki net olarak ortaya konulamamıştır. Bu amaçla değişik araştırmacılar endometriotik lezyonlarda, peritoneal ve endometrial biyopsi örneklerinde sinir liflerinin varlığını araştırmıştır (8,9,16). Bizim çalışmamızda endometriozis, endometrioma ve adenomyozis olgularından alınan endometriyal biyopsi örneklerinde sinir liflerinin varlığı ve yoğunluğu çalışılarak kendi aralarında ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı, endometriyal örnekleme tanı koymada yeri araştırıldı. Endometriozis, endometrioma ve adenomyozis hasta gruplarından alınan endometriyal biyopsi örneklerinde sinir lifi yoğunluğunun kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edildi. Biyopsinin menstruel fazın hangi gününde yapıldığı önemli bulunmadı. Ağrı semptomları olan ve olmayan olgular karşılaştırıldığında ağrı şikayeti olan endometriozis olgularında endometriyal sinir lifi yoğunluğu daha fazla idi. Ayrıca evre 1-2 endometriozis olguları ile evre 3-4 olgular karşılaştırıldığında ileri evre endometriozis olgularında endometriyal sinir lifi yoğunluğu daha fazla bulundu.

Tokushige ve ark. (9)'nın 40 endometriozisli ve 36 endometriozis olmayan hasta ile yaptığı bir çalışmada, hastalardan peritoneal örnekler alınmış ve endometriozis olgularının periton örneklerinde sinir lifi oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada peritoneal endometriotik lezyonlarda myelinli, myelinsiz, duyuşsal, kolinerjik ve adrenerjik sinir lifleri tespit edilmiştir. Bu liflerin birbirleri ile ve de endometriotik lezyonlardan salınan pek çok aktif moleküller ile ilişkisi sonucu ağrı ve lokal hassasiyetin oluştuğu ileri sürülmüştür. Benzer şekilde ağrı şikayet olan endometriozis olgularında endometriotik lezyonlarda yoğun sinir lifleri gösterilmiş, endometrial bezlerle sinir lifleri arası mesafe daha yakın bulunmuştur (52-54).

Endometriozis olgularının bazılarında görülen şiddetli ağrı şikayetlerine hangi nöral ya da non-nöral uyarıların neden olduğu henüz bilinmemektedir. Peritoneal endometriotik lezyonların lokal olarak hassasiyeti enflamatuar reaksiyonun bir göstergesidir. Çoğu kadının endometriotik lezyonlarında ağrıyı lokalize edebildiği ileri sürülmüştür (83,84). Endometriozis enflamatuar bir hastalıktır ve endometriotik lezyonların çevresindeki hasarlı hücre ve dokulardan pek çok enflamatuar medyatör salgılanmaktadır. Histamin, serotonin, bradikinin, prostaglandinler, lökotrienler, interlökinler, VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü), TNF-alfa (tümör nekroz faktör), PDGF (plateletten türemiş büyüme faktörü), EGF (endotelial büyüme faktörü), NGF (sinir büyüme faktörü) bu medyatörlerden bazılarıdır (85). Ayrıca endometriotik lezyonlardan doğrudan salınan medyatörler de vardır; prostaglandinler, TNF- alfa, NGF bunlardandır (9,51). Bu maddeler sinir uçlarını sensitize veya aktive etmektedir (9,85,86). Anaf ve ark. (50)'nın derin adenomyotik nodülleri olan ve peritoneal veya ovarian endometriozisi olup derin nodülleri bulunmayan 51 hasta ile yaptıkları bir çalışmada, NGF'nin endometriozisteki ağrı ve hiperaljezi üzerindeki olası rolü araştırılmış ve özellikle derin adenomyotik nodülleri olan hastalardan alınan biyopsi örneklerinin tamamında NGF'ye rastlanmıştır. Bizim çalışmamızda da ileri evre endometriozis ve adenomyozis olgularında endometriyal dokudaki sinir lifi yoğunluğu kontrol grubu ve erken evre endometriozis grubuna göre daha fazla bulundu. Dolayısıyla endometriotik lezyonların daha fazla sayıda, şiddette ve yaygın olduğu endometriozis olgularında bu lezyonlardan ve çevre dokulardan salınan birtakım medyatörlerin daha fazla miktarlarda olduğu düşünülebilir, bunun muhtemel sonucu da daha fazla nöral uyarı ve aktivasyondur.

Endometriozisle ağrı arasındaki ilişkiyi açıklamak üzere ortaya atılan bir diğer teori de endometriozisin patogenezinde suçlanan implantasyon teorisi ile ilgilidir. Bu teoride peritoneal endometriotik lezyonların, endometrial doku fragmanlarının ve hücrelerin tubalar yolu ile batına geçmesi, peritoneal yüzeyler ile pelvik organlara implante olması ve büyümesi ile oluştuğu ileri sürülmüştür (4,5,8). Eğer implantasyon teorisi doğru ise, endometriotik lezyonlardaki sinir lifleri endometriumun fonksiyonel tabakasından köken alıyor olabilir. Kuvvetle muhtemel olan gerçek endometriozisli kadınların endometriumlarının fonksiyonel olarak

anormal olduğudur. Bu olgularda endometrium yüksek miktarlarda NGF salgılamaya programlanmıştır ve bu durum myelinsiz sinir liflerinin uyarılması ve artması ile sonuçlanır. Bu sinir lifleri ağrı semptomlarının oluşmasında önemli rol oynayabilir (8,9,65). Bu teoriye dayanarak endometriozis olgularının endometriyal doku örneklerinde sinir liflerinin yoğun olarak bulunacağı düşünülebilir.

Tokushige ve ark. (8), 35 endometriozis ve 82 endometriozisi olmayan hasta ile yaptıkları bir çalışmada, tüm hastalardan endometriyal biyopsi alınmış ve endometriozis olgularının endometriumlarının bazal ve fonksiyonel tabakalarında çok sayıda küçük myelinsiz sinir lifleri tespit edilmiştir. Benzer şekilde Al'Jefaut ve ark. (77), 64 endometriozis ve 35 endometriozisi olmayan hasta ile yaptıkları bir çalışmada, hastalardan endometriyal biyopsi alınmış, endometriyal örnekler PGP9.5 antikoruna ile boyanmış ve endometriozis olgularında sinir lifi oranları daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada negatif biyopsinin hastaların sadece %4'ünde endometriozisi saptayamadığı gösterilmiştir. Yine Bokor ve ark. (68)'nin yaptıkları bir çalışmada, 20 minimal ve orta endometriozisli ve 20 endometriozisi olmayan hastadan endometriyal biyopsiler alınarak PGP9.5 antikoruna ile boyanmıştır. Sonuçta sinir lifi oranının endometriozis grubunda endometriozisi olmayan hastalara oranla 14 kat fazla olduğu gösterilmiştir. Minimal ve orta endometriozisli hastalarda endometrial biyopsi tekniğinin %95 sensitivite ve %100 spesifite ile endometriumdaki sinir liflerini göstererek endometriozis tanısında diagnostik bir test olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür. Bizim çalışmamızda erken evre endometriozis grubunda PGP9.5 ile boyama yapıldığında endometriyal sinir lifleri yoğunluğu kontrol grubu ile benzer, S-100 ile boyama yapıldığında ise daha yüksek bulundu. PGP9.5 ile sonuçlarımızın yukarıdaki iki çalışmanın sonuçlarından farklı olmasının nedeni bizim erken evre endometriozis olgularımızın bu iki çalışmadaki olgulardan farklı olması olabilir. Erken evre olgularımızdaki endometriotik lezyonlar daha az, minimal düzeyde olabilir. Öte yandan bizim çalışmamızda da benzer şekilde ileri evre endometriozis ve adenomyozis gruplarında endometriyal sinir lifi oranları kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Ayrıca evre 3-4 endometriozis olgularında alınan endometriyal biyopsi örneklerinde evre 1-2 endometriozis olgularına göre daha fazla sinir lifine rastlandı. Dolayısıyla endometriyal biyopsi, ileri evre endometriozis olgularında etkin olarak kullanılabilecek bir yöntem olabilir.

Tamburro ve ark. (51)'nin yaptıkları bir çalışmada, 35 peritoneal endometriozisli hasta ile 10 endometriozisi olmayan hastadan periton örnekleri alınmış ve endometriozisi olan hastalarda sinir lifi oranının daha fazla, özellikle de kırmızı ve beyaz lezyonlarda, olduğu bulunmuştur. Biz çalışmamızda evre 1-2 endometriozis olgularında PGP9.5 ile boyama yapıldığında endometriyal biyopsi örneklerindeki sinir lifi oranlarını kontrol grubu ile benzer bulduk. Literatürde peritoneal endometriozis odaklarında sinir lifi oranlarının kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmasına rağmen bizim çalışmamızda endometriyal biyopsi örneklerinde sinir lifi oranlarının kontrol grubu ile benzer bulunması implantasyon teorisi ile de çelişmektedir. Fakat bizim kontrol grubumuzdaki hastaların yarısından fazlası infertilite nedeniyle başvurmuştur. Bu hastalarda laparoskopi ile tanınamamış erken dönem endometriozis mevcut olabilir. Bu konu daha fazla hasta sayılarını içeren, farklı immunhistokimyasal inceleme yöntemleri ile yapılacak ileri çalışmalarla aydınlatılmalıdır.

Endometriozisin tanı ve tedavisindeki problemlerden birisi tanı koymanın bazen uzun yıllar alabilmesidir. Semptomların ortaya çıkması ile tanı konması arasında geçen süre ortalama 6-10 yıldır (66,67). Bu süre özellikle genç hastalarda ve ciddi vakalarda daha da uzundur (87). Bu gecikmenin hastanın yaşam kalitesinde bozulma, hastalığın ilerlemesi, şiddetli ağrı olmasına rağmen nedenin ortaya konamamasının negatif etkileri ve tıbbi hizmetlerin daha fazla kullanılmasına bağlı maliyet artışları gibi sonuçları olmaktadır. Öte yandan tanıda en sık kullanılan yöntem olan laparoskopi cerrahi bir işlemdir ve önemli komplikasyonları olabilir (88). Ayrıca endometriozis odaklarının yapışıklıklar arasında olması ya da derin bölgelerdeki endometriotik lezyonların net izlenememesi nedeniyle laparoskopi ile tanıda yanlış negatiflikler de olabilmektedir. Bu çalışma ile yarı invazif bir yöntem olan endometriyal biyopsi ile sinir liflerinin tespit edilmesi neticesi endometriozis şüphesinin artacağı ileri sürülebilir. Böylece daha erken dönemde laparoskopi yapılarak tanıda gecikmenin de önüne geçilebilir. Hatta endometriyal biyopsi örneklerinde sinir liflerinin gösterilmesi ile ileride endometriozis gelişecek hastalar da tespit edilebilir. Fakat bizim çalışmamızda evre 1-2 olguların endometriyal biyopsi örneklerinde sinir lifi oranları kontrol grubu ile benzer bulundu. Bu duruma kontrol grubu olgularının yarısından fazlasının infertil olması neden olabilir. Ayrıca

diğer jinekoloji patolojilerde de uterin sinir lifleri mevcut olabilir. Bizim sonuçlarımıza göre bu yöntem ileri evre endometriozis olgularında daha faydalı olacaktır.

Kronik pelvik ağrı ve infertilite endometriozisi düşündürse de hala endometriozis tanısını teyid etmek için altın standart olan tanı yöntemi laparoskopidir (82,89). Laparoskopi ile endometriozis lezyonlarının çıkarılması infertil çiftlerde fertilite üzerinde olumlu etkiler sağlayabilir (83,89). Bu nedenle endometriozise bağlı infertilitesi olan olgularda laparoskopi yapılması faydalı olacaktır. Fakat laparoskopi ile endometriozis tespit edilmeyen infertil olgularda laparoskopi yapılmasının fertiliteye faydası yoktur. Bu olgular laparoskopinin maliyeti ve muhtemel komplikasyonları ile oluşturduğu postoperatif rahatsızlıklar nedeniyle olumsuz etkilenecektir. Ayrıca ileri tedavilerinin planlanması da gecikecektir. Endometriyal biyopsi tekniğinin endometriozis tanısında kullanılması infertil hastaların ön değerlendirmesini sağlayabilir. Dolayısıyla endometriyal biyopsinin adjuvan bir yöntem olarak endometriozis olgularında faydalı olabileceği düşünülebilir.

Günümüzde endometriozis tanısını koymak için kullanılacak basit ve non-invazif bir tanı testi bulmak amacıyla çalışmalar yoğun bir şekilde devam etmektedir. Bugün itibariyle endometriozis tanısı koymada basit bir belirteç bulmak için yapılan pek çok çalışmaya rağmen, basit, invazif olmayan ve güvenilir bir yöntem yoktur. İnvazif olmayan testlerden periferik kanda bakılan biyokimyasal belirteçler yeterli sensitivite ve spesifiteye sahip değildir (90,91). Bu yüzden son yıllarda yapılan çalışmalar yarı invazif bir teknik olan endometriyal biyopsiye yönelmiştir. Bu tip yarı invazif bir tanı testinin kullanılmasının ileride önemli faydalarından birisi, endometriozis şüphesi ile endometriyal örnekleme yapılan olgularda laparoskopiye geçiş oranlarında azalma sağlaması olabilir.

Çalışmamızda S-100 ve PGP9.5 ile boyanan endometriyal sinir lifi oranları, biyopsi yapıldığı dönemdeki menstruel faz açısından karşılaştırıldığında sekretuar faz ile proliferatif faz arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Bu bilgiler literatür ile benzerdir (77). Dolayısıyla endometriyal biyopsi mensturasyon dışında siklusun herhangi bir döneminde yapılabilir.

Çalışmamızda dismenore/disparoni şikayetleri ile başvuran endometriozis hastalarından alınan endometriyal biyopsi örnekleri incelendiğinde, S-100 ile boyanan endometriyal sinir lifi yoğunluğu ile ağrı şikayetleri arasında pozitif bir ilişki saptandı. Benzer şekilde literatürde de Anaf ve ark. (49)'nın rektovajinal endometriotik nodülleri, ciddi dismenore ve disparoni şikayeti olan 28 kadın üzerinde yaptıkları bir çalışmada, hastalar ağrı skorlarına göre iki gruba ayrılmış, her iki gruptaki hastalardan alınan örnekler S-100 proteini ile boyanmış ve ağrı skoru >7 olan hastalarda endometriotik nodüllerde tespit edilen sinir lifi oranının diğer gruba göre anlamlı oranda fazla olduğu bulunmuştur. Aynı zamanda bu çalışmada sinir lifleri ile endometriotik odaklar ve sinir lifleri ile nodüllerin fibrotik komponentleri arasında da anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Wang ve ark. (16)'nın yaptıkları bir çalışmada, derin infiltratif endometriozisli 31 hasta ile peritoneal endometriozisli 40 hastada endometriozis lezyonlarından biyopsiler alınmış ve bu örneklerde myelinli, myelinsiz, duyusal ve otonomik sinir lifleri araştırılmıştır. Derin infiltratif endometriozis lezyonlarında çok yoğun sinir lifleri gösterilmiş, bu olgulardaki şiddetli pelvik ağrının sebebinin zengin sinir innervasyonu olduğu ileri sürülmüştür. Ancak bizim çalışmamızda S-100 ile boyama yapıldığında endometriyal sinir lifi yoğunluğu ile ağrı şikayetleri arasında pozitif bir ilişki tespit edilmesine rağmen, PGP9.5 ile yapılan boyama neticesi anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu sonuç PGP9.5 ile boyama yöntemindeki teknik sorunlardan kaynaklanabilir.

Sonuç olarak, endometriyal kaviteden alınan örneklerin immunhistokimya yöntemi ile sinir lifleri yoğunluğu açısından değerlendirilmesinin endometriozis tanısında ışık tutabileceği, adjuvan yöntem olarak kullanılabileceği düşünüldü. Endometriozis şüphesi olan olgularda cerrahi gibi invazif yöntemlere geçmeden önceki basamak olarak değerlendirilebilir. Gelecekte farklı immunhistokimyasal yöntemlerin kullanıldığı ileri çalışmalarla endometriozis tanısının invazif yöntemlere gerek kalmadan konabilmesi için endometriyal biyopsinin kullanımının araştırılması uygun olacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1- Endometriozis, endometrioma ve adenomyozis gruplarında S-100 ile boyanan endometriyal sinir lifi yoğunluğu kontrol grubundan daha fazla, endometrioma ve adenomyozis grubunda ise endometriozis grubuna göre daha yüksek bulundu.

2- Endometrioma ve adenomyozis gruplarında PGP9.5 ile boyanan endometriyal sinir lifi yoğunluğu kontrol ve endometriozis gruplarından anlamlı olarak daha yüksek bulundu, endometriozis grubunda ise kontrol grubuna göre anlamlı fark izlenmedi.

3- Endometriozis, endometrioma ve adenomyozis hasta gruplarında hem S-100 hem de PGP9.5 ile yapılan boyamalarda, endometriyal sinir lifi yoğunluğu ile endometriyal biyopsi yapıldığı dönemdeki menstruel faz arasında ilişki tespit edilmedi. Her iki boyama yöntemi ile de endometriyal sinir lifi yoğunluğu sekresyon ve proliferasyon fazlarında benzer bulundu.

4- Endometriozis, endometrioma ve adenomyozis hasta gruplarında S-100 ile boyanan endometriyal sinir lifi yoğunluğu ile dismenore ve disparoni gibi ağrı semptomları arasında pozitif bir ilişki tespit edildi.

5- Endometriozis, endometrioma ve adenomyozis hasta gruplarında PGP9.5 ile boyanan endometriyal sinir lifi yoğunluğu ile dismenore ve disparoni gibi ağrı semptomları arasında bir ilişki saptanmadı.

6- Endometriozis ve endometrioma hasta gruplarında hem S-100 hem de PGP9.5 ile yapılan boyamalar ile, ileri evre endometriozis olgularında endometriyal sinir lifi yoğunluğunun erken evre endometriozis olgularından fazla olduğu bulundu.

7- Endometriozis şüphesi olan infertil olgularda, özellikle de pelvik ağrı semptomları varsa, endometriyal biyopside sinir liflerinin araştırılması ile endometriozis tanısı öngörülebilir.

8- İnfertil olgularda laparoskopi öncesi endometriyal biyopsi ile sinir liflerinin araştırılması, endometriozis olmayan olgulara yapılacak gereksiz laparoskopileri önleyecektir.

7. KAYNAKLAR

1. Al-Jefout M, Dezarnaulds G, Cooper M, et al. Diagnosis of endometriosis by detection of nerve fibres in an endometrial biopsy: a double blind study. *Hum Reprod* 2009;24:3019–24.
2. Abbott JA, Hawe J, Clayton RD, Garry R. The effect and effectiveness of laparoscopic excision of endometriosis: a prospective study with 2-5 year follow-up. *Hum Reprod* 2003; 18:1922-7.
3. Alborzi S, Zarei A, Alborzi M. Management of ovarian endometrioma. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49:480-91.
4. Sampson JA. Peritoneal endometriosis is due to menstrual dissemination of endometrial tissue into peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927;14:422-69.
5. Sampson JA. The development of the implantation theory for the origin of peirtoneal endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1940;40:549-57.
6. Hudelist G, Oberwinkler KH, Singer CF. Et al. Combination of transvaginal sonography and clinical examination for preoperative diagnosis of pelvic endometriosis. *Hum Reprod* 2009; 24;1018-24.
7. Saleh A, Tulandi T. Surgical manegement of ovarian endometrioma. *Infertil Reprod Med Clin North Am.* 2000; 11:61-5.
8. Tokushige N, Markham R, Russell P, Fraser IS. High density of small nerve fibres in the functional layer of the endometrium in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2006a;21:782–7.
9. Tokushige N, Markham R, Russell P, Fraser IS. Nerve fibres in peritoneal endometriosis. *Hum Reprod* 2006b;21:3001–7.
10. Zaloudek C, Hendrickson MR. Mesenchymal tumors of the uterus. In Blausteins' pathology of the female genital tract. Kurman RJ ed. Fifth edition, New York: Springer, 2002: 561
11. Kavak SB. Histerektomi Materyallerinde Adenomyozis Sıklığının Arastırılması *Fırat Tıp Dergisi* 2009;14(4): 247-9.
12. Kruitwagen RF, Poels LG, Willemsen WN, et al. Retrograde seeding of endometrial epithelial cells by uterine-tubal flushing. *Fertil Steril.* 1991;56:414-20.

13. Fujii S. Secondary Müllerian system and Endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165: 219-25.
14. Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 75:1-10.
15. Minaglia S, Mishell DR, Jr Ballard CA. Incisional endometrioma after cesarean section: a case series. *J Hum Reprod Med* 2007;52:630-4.
16. Wang G, Tokushige N, Markham R, Freser IS. Rich innervation of deep infiltrating endometriosis. *Hum Reprod* 2009; 24:827-34.
17. Bieber EJ, Sanfilippo JS, Horowitz IR. *Clinical Gynecology*. 1th Ed., Philadelphia: Churchill Livingstone, Elsevier Inc., 2006: 159-79.
18. Bulun SE. Endometriosis. *N. Engl J. Med* 2009; 360:268-79.
19. Canis M, Donnez JG, Guzick DS, et al. Revised American Society for American Society for Reproductive Medicine Classifications of Endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 67:822-9.
20. Brinton LA, Lamp EJ, Moghissi KS, et al. Ovarian cancer risk associated with varying causes of infertility. *Fertil Steril* 2004; 82:405-14
21. www.endometriosis.org , 2007.
22. Konincks PR, Cornillie FJ. Deeply infiltrating pelvic endometriosis: A new entity *Advances in Reproductive Endocrinology- Endometriosis Fertil Steril.* 1990;53: 978-83
23. Vercellini P, Trespidi L, De Giorgi O, et al. Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization. *Fertil Steril* 1996; 65:299-304.
24. Zupi E, Marconi D, Sbracia M, et al. Add-back therapy in the treatment of endometriosis-associated pain. *Fertil Steril* 2004; 82:1303-8.
25. Chapron C, Fauconnier A, Dubuisson JB, et al. Deep infiltrating endometriosis:relation between severity of dysmenorrhoea and extent of disease. *Hum Reprod* 2003;18:760-6.
26. Gibbs, Ronald S.; Karlan, Beth Y.; Haney, Arthur F.; Nygaard, Ingrid E. *Danforth's Obstetrics and Gynecology*. 9th Ed., Lippincott Williams & Wilkins. 2001:230-245.
27. Tsoumpou I, Kyrgiou M, Gelbaya TA, Nardo LG. The effect of surgical treatment for endometroma on in fertilization outcomes. A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2009; 92:75-87.

28. Stephansson O, Kieler H, Granath F, Falconer H. Endometriosis, assisted reproduction technology and risk of adverse pregnancy outcome. *Hum. Reprod* 2009; 24:2341-7.
29. Tinkanen H, Kujansuu E. In vitro fertilization in patients with ovarian endometrioma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 119-22.
30. Hudelist G, Oberwinkler KH, Singer CF. et al. Combination of transvaginal sonography and clinical examination for preoperative diagnosis of pelvic endometriosis. *Hum Reprod* 2009; 24:1018-24.
31. Winkel CA. Evaluation and management of women with endometriosis. *Obstet Gynecol* 2003; 102:397-408.
32. Seracchioli R, Mabrouk M, Frasca C, et al. Long-term cyclic and continuous oral contraceptive therapy and endometrioma recurrence: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2010; 93:52-6.
33. Modugno F, Ness RB, Allen GO, et al. Oral contraceptive use, reproductive history and risk of epithelial ovarian cancer in women with and without endometriosis. *Am J. Obstet Gynecol* 2004; 191:733-40.
34. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, et al. Laparoscopic excision of recurrent endometriosis: long-term outcome and comparison with primary surgery. *Fertil Steril* 2006; 85:694-9.
35. Busacca M, Riparini J, Somigliana E, et al. Postsurgical ovarian failure after laparoscopic excision of bilateral endometrioma. *Am J. Obstet Gynecol* 2006; 195:421-5.
36. Tsoumpou I, Kyrgiou M, Gelbaya TA, Nardo LG. The effect of surgical treatment for endometrioma on in fertilization outcomes. A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2009; 92:75-87.
37. Morgan GE, Mikhail MG. Pain Management. In: *Clinical Anesthesiology*, 2 ed. New Jersey: Prentice- Hall International, Inc., 1996: 274-316.
38. Kikuchi I, Takeuchi H, Kitade M, et al. Recurrence rate of endometriomas following a laparoscopic cystectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85:1120-4.
39. Vercellini P, Chapron C, De Giorgi O. Et al. Coagulation or excision of ovarian endometriomas? *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:606-10.

40. Koga K, Takemura Y, Osuga Y, et al. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision. *Hum Reprod* 2006; 21:2171-4.
41. Yücel A. Akut ağrı nörofizyolojisi. Hasta kontrollü analjezi (PCA). İstanbul: MER Matbaacılık&Yayınılık. 1997:5-19.
42. Kayhan Z. Klinik Anestezi. 2. Baskı İstanbul: Logos Yayıncılık, 1997: 759-87.
43. Benjamin WJ. Pain Mechanisms: Anatomy, Physiology and Neurochemistry. In: Raj PP (ed). *Practical Management of Pain*, 3 ed., Missouri: Mosby Inc., 2000: 117-45.
44. Ertekin C. Ağrının nöroanatomi ve nörofizyolojisi. Ağrı ve tedavisi. İbrahim Yegül (ed). İzmir: Yapım Matbaacılık, 1993:1-18.
45. Merskey HM, Bogduk N, Classification of Chronic Pain, 2 ed., Seattle: IASP Press, 1994:211-8.
46. Sturgis S.H, Call B.J, Endometriosis peritonei- relationship of pain to functional activity *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1954; 68:1421-31.
47. Woolf CJ. Phenotypic modification of primary sensory neurons: the role of nerve growth factor in the production of persistent pain. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1996;351:441-8.
48. Ramer MS, Bisby MA. Adrenergic innervation of rat sensory ganglia following proximal or distal painful sciatic neuropathy: distinct mechanisms revealed by anti-NGF treatment. *Eur J Neurosci* 1999;11:837-46.
49. Anaf V, Simon P, El Nakadi I, et al. Relationship between endometriotic foci and nerves in rectovaginal endometriotic nodules. *Hum Reprod* 2000;15:1744-50.
50. Anaf V, Simon P, El Nakadi I, et al. Hyperalgesia, nerve infiltration and nerve growth factor expression in deep adenomyotic nodules, peritoneal and ovarian endometriosis. *Hum Reprod* 2002;17:1895-900.
51. Tamburro S, Canis M, Albuissou E, et al. Expression of transforming growth factor beta1 in nerve fibers is related to dysmenorrhea and laparoscopic appearance of endometriotic implants. *Fertil Steril* 2003;80:1131-6.
52. Tulandi T, Chen MF, Al-Took S, Watkin K. A study of nerve fibers and histopathology of postsurgical, postinfectious, and endometriosis-related adhesions. *Obstet Gynecol* 1998;92:766-8.

53. Tulandi T, Felemban A, Chen MF. Nerve fibers and histopathology of endometriosis-harboring peritoneum. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2001;8:95–8.
54. Al-Fozan H, Bakare S, Chen MF, Tulandi T. Nerve fibers in ovarian dermoid cysts and endometriomas. *Fertil Steril* 2004;82:230–1.
55. May K, Becker CM. Endometriosis and angiogenesis. *Minerva Ginecol* 2008; 60:245–54.
56. Burnstock G. Autonomic neurotransmission: 60 years since sir Henry Dale. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2009;49:1–30.
57. Sulaiman H, Gabella G, Davis C, et al. Presence and Distribution of Sensory Nerve Fibers in Human Peritoneal Adhesions. *Annals of surgery* 2001; 234:256–61.
58. Weinberg JB, Haney AF, Xu FJ, Ramakrishnan S. Peritoneal fluid and plasma levels of human macrophage colony-stimulating factor in relation to peritoneal fluid macrophage content. *Blood* 1991;78:513–6.
59. Taylor RN, Ryan IP, Moore ES, et al. Angiogenesis and macrophage activation in endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 1997;828:194–207.
60. Coupland RE. The distribution of cholinergic and other nerve fibres in the human uterus. *Postgrad Med J* 1969;45:78-9.
61. Cason A, Samuelsen C, Berkley K. *J Horm Behav* 2003; 44:123– 31.
62. Sharpe-Timms KL. *Ann N Y Acad Sci* 2002;955:318–27.
63. Papka RE, Traurig HH. in *Nervous Control of the Urogenital System*, ed. Maggi, C. A.2003: 421–64.
64. Berkley KJ, Dmitrieva N, Curtis KS, Papka RE. Innervation of ectopic endometrium in a rat model of endometriosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:11094–8.
65. Stratton P, Berkley KJ. Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications *Hum Reprod Update* 2011;17:327–46.
66. Zrubek H, Sikorski N, Nasser M, Stachowitz N, Chil A. Endometriosis in adolescents and young women. Can we afford to delay the diagnosis? *Ginekol Pol* 1999;70:264-9.
67. Ballard K, Lowton K, Wright J. What’s the delay? A qualitative study of women’s experiences of reaching a diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril* 2006;86:1296-301.

68. Bokor A, Kyama C.M, Vercruysse L, et al. Density of small diameter sensory nerve fibres in endometrium: a semi-invasive diagnostic test for minimal to mild endometriosis. *Human Reproduction*, 2009;24:3025-32.
69. Funari VA, Azziz R, Watson JM, Martinez-Maza O. Elevated interleukin-6 levels in peritoneal fluid of patients with pelvic pathology. *Fertil Steril* 1992; 58:302-6.
70. Stegmann BJ, Gemmill J, Japp E, et al. Changes in the HPA Axis Associated with Chronic Pelvic Pain World Congress on Endometriosis. Melbourne, Australia. 2008a.
71. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet* 2004;364:1789-99.
72. Osteen KG, Bruner-Tran KL, Eisenberg E. Reduced progesterone action during endometrial maturation: a potential risk factor for the development of endometriosis. *Fertil Steril* 2005;83:529-37.
73. Atwal G, du Plessis D, Armstrong G, Slade R, Quinn M. Uterine innervation after hysterectomy for chronic pelvic pain with, and without, endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1650-5.
74. Quinn MJ, Kirk N. Differences in uterine innervation at hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1515-9.
75. Quinn M, Armstrong G. Uterine nerve fibre proliferation in advanced endometriosis. *J Obstet Gynaecol* 2004;24:932-3.
76. Zhang X, Lu B, Huang X, et al. Endometrial nerve fibers in women with endometriosis, adenomyosis, and uterine fibroids. *Fertil Steril* 2009; 92:1799-801.
77. Al-Jefout M, Andreadis N, Tokushige N, Markham R, Fraser I. A pilot study to evaluate the relative efficacy of endometrial biopsy and full curettage in making a diagnosis of endometriosis by the detection of endometrial nerve fibers. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:571-8.
78. Tokushige N, Markham R, Russell P, Fraser IS. Effects of hormonal treatment on nerve fibers in endometrium and myometrium in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2008;90:1589-98.
79. Tandoğan B, Ulusu N.N. Kalsiyum bağlayıcı proteinler. *Türk Biyokimya Dergisi* [Turkish Journal of Biochemistry - Turk J Biochem] 2005; 31:36-40.

- 80.** Doran JF, Jackson P, Kynoch PA, Thompson RJ. Isolation of PGP 9.5, a new human neurone-specific protein detected by high-resolution two-dimensional electrophoresis. *J Neurochem.* 1983;40:1542-7.
- 81.** Lucas K, Campbell J, Thomas R, et al. Protein Gene Product 9.5 (PGP 9.5) Is Not a Specific Marker of Neural and Nerve Sheath Tumors: A Immunohistochemical Study of 95 Mesenchymal Neoplasms. *Mod Pathol* 2003;16(10):963–9
- 82.** Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20:2698–704.
- 83.** Marcoux S, Maheux R, Berube S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *N Engl J Med* 1997;337:217–22.
- 84.** Almeida OD Jr, Val-Gallas JM. Conscious pain mapping. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1997;5:587-90.
- 85.** Richardson JD and Vasco MR. Cellular mechanisms of neurogenic inflammation. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;302:839-45.
- 86.** Schaible HG, Del Rosso A, Matucci-Cerinic M. Neurogenic aspects of inflammation. *Rheum Dis Clin North Am* 2005;31:77-101.
- 87.** Matsuzaki S, Canis M, Pouly JL, et al. Relationship between delay of surgical diagnosis and severity of disease in patients with symptomatic deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2006;86:1314-6.
- 88.** Slack A, Child T, Lindsey I, et al. Urological and colorectal complications following surgery for rectovaginal endometriosis. 2007;114:1278-82.
- 89.** Hadfield R, Mardon H, Barlow D, Kennedy S. Delay in the diagnosis of endometriosis: a survey of women from the USA and the UK. *Hum Reprod* 1996;11:878-80.
- 90.** Kyama CM, T’Jampens D, Mihalyi A, et al. ProteinChip technology is a useful method in the pathogenesis and diagnosis of endometriosis: a preliminary study. *Fertil Steril* 2006;86:203–9.
- 91.** D’Hooghe TM, Kyama C, Debrock S, Meuleman C, Mwenda JM. Future directions in endometriosis research. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1034:316–25.

8. ÖZGEÇMİŞ

Sivas'ta 19.02.1981 tarihinde doğdum. İlk öğrenimimi Sivas Reşat Şemsettin Sirer İlkokulu'nda orta ve lise öğrenimimi Sivas Selçuk Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 1999 yılında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım ve 2005 yılında mezun oldum. 2007-2008 yılları arasında Elazığ Harput Devlet Hastanesi acil servisinde pratisyen hekim olarak çalıştım. Eylül 2008'de Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde Araştırma Görevlisi olarak göreve başladım. Halen aynı bölümde görev yapmaktayım.