



T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ENDOMETRİOZİSLİ OVARYUMLARDA ANJİOGENEZİN
HİSTOLOJİK İNCELENMESİ**

Dilara AKGÖL
YÜKSEK LİSANS TEZİ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMANLAR

Yrd. Doç. Dr. Ayhan ERALP

Doç. Dr. Mete Gürol UĞUR

GAZİANTEP

2015

**ENDOMETRİOZİSLİ OVARYUMLARDA ANJİOGENEZİN HİSTOLOJİK
İNCELENMESİ**

DİLARA AKGÖL

Tez Savunma Tarihi: 13.11.2015

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Onayı

Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez çalışmasının bir "Yüksek Lisans" derecesi için uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Mehmet YÜNCÜ

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir "Yüksek Lisans" tezi olarak kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. Ayhan ERALP

Doç. Dr. Mete Gürol UĞUR

Danışmanlar

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir "Yüksek Lisans" tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

İmzası

Prof. Dr. Mehmet YÜNCÜ

Prof. Dr. Bünyami ÜNAL

Yrd. Doç. Dr. Ayhan ERALP

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışının olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışının olmadığı beyan ederim.

13/ 11 /2015
DİLARA AKGÖL

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca bana yol gösteren ve bilgileriyle her zaman yanımda olan danışman hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Ayhan Eralp'e, klinik bilgilerini benimle paylaşan ve kıymetli zamanını bana ayıran danışman hocam Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Mete Gürol Uğur'a, yüksek lisans eğitimim boyunca tecrübelerinden yararlandığım değerli Anabilim Dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Mehmet Yüncü'ye, kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Serap Sergül İnalöz Demir'e ve diğer tüm değerli bölüm hocalarıma, dönem arkadaşlarım Arş. Gör. Büşra Şen ve Arş. Gör. Hülya Birinci'ye en derin teşekkürlerimi ve minnetlerimi sunarım.

Laboratuvar çalışmalarımızı büyük bir titizlik ve özveriyle gerçekleştiren Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi kıymetli hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Zehra Bozdağ'a ve tüm değerli Patoloji Laboratuvarı ekibine emekleri ve hoşgörülerini için teşekkürlerimi borç bilirim.

Son olarak başarılarımın asıl mimarı canım babama, kıymetlim anneme ve biricik kardeşime her zaman bana güvendikleri için, eşsiz sevgileri ve bütün emekleri için sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

SİMGELER ve KISALTMALAR	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
TABLO DİZİNİ	v
RESİMLER DİZİNİ	vi
ÖZET	1
ABSTRACT	2
1. GİRİŞ ve AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Uterus Genel Yapısı.....	5
2.1.1. Uterus Anatomisi.....	5
2.1.2. Uterus Histolojisi.....	7
2.1.3. Uterus Embriyolojisi.....	8
2.1.4. Ovaryum Anatomi ve Histolojisi.....	9
2.2. Kadınlarda Menstrual Siklus.....	9
2.3. Endometriozis.....	11
2.3.1. Tanım.....	11
2.3.2. Sık Bulunduğu Alanlar.....	11
2.3.3. Prevalans.....	12
2.3.4. Risk grupları.....	12
2.3.5. Sınıflandırma.....	13
2.3.6. Histopatogenez.....	13
2.3.6.1. Retrograd Menstruasyon Teorisi.....	13
2.3.6.2. Çöломik Metaplazi Teorisi.....	14
2.3.6.3. Hematojen ve Lenfatik Yayılım Teorisi.....	15
2.3.6.4. Otoimmün Hastalık Teorisi.....	15

2.4. Endometriozis patogeneğinde etkili olan bazı faktörler.....	15
2.4.1. Genetik Faktörler.....	15
2.4.2. Çevresel Faktörler.....	15
2.4.3. Anjiogeneğ Faktörü.....	16
2.5. Tümör Anjiogeneğ ve Biyolojisi.....	16
2.6. Anjiogeneğ.....	16
2.6.1. Anjiogeneğ uyaran ve inhiğ eden bazı faktörler.....	17
2.7. Endometriozis ve Anjiogeneğ.....	19
2.8. Tanı.....	20
2.9. Tedavi.....	20
2.9.1. Medikal Tedavi.....	21
2.9.2. Cerrahi Tedavi.....	21
2.10. Endometriozis ve İnfertilite.....	21
2.11. CD34.....	22
3. MATERİYAL ve METOD.....	23
3.1. Araştırma Yeri ve Ortamı.....	23
3.2. Araştırma Grupları.....	23
3.3. Araştırma Yöntemi.....	23
3.4. Hematoksilen&Eozin Boyama.....	24
3.5. İmmünohistokimyasal Boyama.....	24
3.6. İstatistiksel Analiz.....	25
4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA.....	30
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	34
KAYNAKLAR.....	35
EK.....	43
ÖZGEÇMİŞ.....	45

SİMGELER VE KISALTMALAR

a.	: Arteria
aa.	: Arteriae
ASRM	: Amerikan Üreme Sağlığı Birliği
COCs	: Kombine Oral Kontraseptifler
ET	: Embriyo Transferi
GnRh	: Gonadotropin serbestleştirici hormon
IL-6	: İnterlökin 6
IVF	: İn Vitro Fertilizasyon
IUI	: İntrauterin İnseminasyon
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. Endometriotik lezyonların bulunduğu alanlar.....	12
Şekil 2. Kontrol ve hasta grubu mikrodamar ortalaması.....	26

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. Endometriozisdeki yaygın semptomlar ve görülme sıklığı.....	3
---	---

RESİMLER DİZİNİ

Sayfa No

Resim 1: Kontrol grubu ovaryum dokusundaki vasküler yapılanmanın immunohistokimyasal belirteç ile görüntüsü, CD34 X10	27
Resim 2: Kontrol grubu ovaryum dokusunda seyrek olarak izlenen mikrodamar yapıları, CD34 X40	27
Resim 3: Endometrial bez ve stroma içeren endometriotik kist duvarı ve komşuluğundaki ovaryum stroması, H&E X4	28
Resim 4: Endometrial tip epitel ile döşeli, subepitelyal mesafede endometrial stroma, stroma içerisinde hemosiderin yüklü makrofajlar bulunduran endometriotik kist cidarı, H&E X10.....	28
Resim 5: Endometriotik kist ve komşuluğundaki ovaryum dokusundaki vasküler yapılanmanın immunohistokimyasal belirteç ile görüntüsü, CD34 X40.....	29
Resim 6: Endometriotik kist duvarı komşuluğundaki kortikal ovaryum dokusunda belirgin olarak artmış mikrodamar yapıları, CD34 X40.....	29

ÖZET

ENDOMETRİOZİSLİ OVARYUMLARDA ANJİOGENEZİN HİSTOLOJİK İNCELENMESİ

Dilara AKGÖL

Yüksek Lisans Tezi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Danışmanlar: Yrd. Doç. Dr. Ayhan ERALP ve Doç. Dr. Mete Gürol UĞUR

2015, 45 sayfa

Araştırma endometriozisli hastalarda anjiogenez faktörünü göstermek amacı ile histopatolojik ve immünohistokimyasal olarak yapılmıştır. Çalışmada hasta grubu olarak Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda endometriozis tanısı konan ve bu sebeple opere olan 18-43 yaş aralığındaki 30 kadından alınan örnekler kullanılmıştır. Hematoksilen-eozin ile boyanan uygun bloklar seçilerek CD34 marker ile immünohistokimyasal boyama yapılmıştır. Kontrol grubu olarak ise ovaryumlarında endometriozis bulunmayıp farklı nedenlerle opere olan ovaryum dokularına aynı işlemler uygulanmıştır. Araştırma sonucunda endometriozisli bir ovaryumda, nonendometriozis ovaryuma göre damar yoğunluğunun sayısal olarak arttığı gözlemlenmiştir ($p<0.05$). Sonuç olarak endometriozis patogenezinde anjiogenezin etkin bir rolü olduğu söylenebilir. Hastalığın tedavisinde antianjiogenik ajanlardan faydalanılması düşünülebilir.

Anahtar kelimeler : Anjiogenez, CD34, Endometriozis, Ovaryum

ABSTRACT

HISTOLOGICAL EXAMINATION OF ANGIOGENESIS IN THE OVARIES WITH ENDOMETRIOSIS

Dilara AKGÖL

Master Thesis, Department of Histology and Embryology

Advisors: Yrd. Doç. Dr. Ayhan ERALP & Doç. Dr. Mete Gürol UĞUR

2015, 45 pages

This research was done by using histopathological and immunohistochemical methods to show the angiogenic factor on the endometriosis patients. In this research, tissues of endometriosis groups were selected from 30 women which were operated from endometriotic cyst at the Gaziantep University Medicine Faculty Gynecology Department and age between 18-43. The suitable tissue blocks were stain with hematoxylen-eosin dye and CD34 marker with immunohistochemical staining. The control groups were selected from the woman which hasn't got an endometriotic lesions in their ovaries. The control groups were also stain with hematoxylen and CD34 marker. According to results the microvessels density of endometriotic ovary is much more than the control ovary ($p<0.05$). Finally we can say that the angiogenesis might be important factor for the pathogenesis of the endometriosis and the antiangiogenic agents may use for curing the endometriosis.

Key words: Angiogenesis, CD34, Endometriosis, Ovary

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Endometrial bezler ve stromanın uterus dışında yerleşmesi olarak tanımlanan kronik ve nüks edebilme özelliği taşıyan bir hastalık olan endometriozis, teşhis ve tedavisi zor olduğundan tıp dünyasının “gizemli” hastalıklarından biri olarak anılmaktadır.

Çeşitli semptomlarının yanı sıra özellikle üreme potansiyeli üzerinde ciddi etkileri bulunmaktadır çünkü hastalığın neden olduğu hormonal, immünolojik ve anjiogenik mekanizmalar ve bu mekanizmalardaki değişiklikler oosit, embriyo ve fallop tüpü fonksiyonunu olumsuz yönde etkilemektedir (1).

Endometriozis gerçek prevalansını ölçmek zor olsa da total kadın popülasyonunun %6-10’ unu etkileyen ve sık görülen bir jinekolojik sorundur. Yaygın semptomlar arasında dismenore, kronik pelvik ağrı, derin disparoni ve infertilite vardır. Genel olarak dismenore sıklığı: %60-80, pelvik ağrı: 40-50, infertilite: %30-50, disparoni: %40- 50 (Tablo1) olduğu bildirilmektedir (2).

Dismenore	%60-80
Kronik pelvik ağrı	%40-50
Derin disparoni	%40-50
İnfertilite	%30-50
Şiddetli ağrılı ve düzensiz menstrual siklus	%10-20

Tablo 1: Endometriozisdeki yaygın semptomlar ve görülme sıklığı.

Endometrial odakların en sık görüldüğü ektopik alanlar:

1. Yumurtalıklar (endometrioma)
2. Fossa ovarica
3. Uterosakral ligament
4. Posterior cul-de-sac (Douglas Kesesi) dir.

Endometriotik odakların uzak anatomik bölgeleri işgali ve invazyon yetenekleri ile endometriozis malign bir tümöre de benzetilebilir (3).

Endometriozis ile ilgili çok fazla çalışma yapılmasına ve çeşitli teoriler ileri sürülmesine rağmen hastalığın histopatogenezi halen netlik kazanamamıştır. Yapılan çalışmalar retrograd dökülme, ektopik implantasyon ve anjiogenezin endometriozis gelişiminde 3 önemli basamak olduğunu göstermektedir. Anjiogenez, endometriozis mekanizmasında önemli bir rol oynamaktadır. Çünkü büyüyen ektopik lezyonlar zengin bir kan desteğine ihtiyaç duyarlar. Bu nedenle antianjiogenik terapi endometriozis tedavisinde önemli bir yaklaşım olabilir (4, 5).

CD34, mikrodamarların endotel hücreleri tarafından eksprese edilen bir glikoproteindir. Tümör damarlarını da algılayan CD34, deneysel ve klinik çalışmalarda anjiogenez ve mikrodamar yoğunluğunun değerlendirilmesine olanak sağlayan immünohistokimyasal bir belirteçdir (6).

Bu çalışmamızda özellikle reproduktif çağıdaki kadınları psikolojik ve fizyolojik olarak etkileyen ve yüzyıllardır araştırılmasına rağmen patogenezi hala netlik kazanamamış olan endometriozisin histopatolojisinde rol oynadığı düşünülen anjiogenez, CD34 markerı ile immünohistokimyasal olarak göstermeyi hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Uterus Genel Yapısı

2.1.1. Uterus Anatomisi

İnsanda uterus pelviste mesane ve rektum arasında bulunan kalın kaslı duvarlara sahip olan, içi boş ve şekil olarak armuta benzeyen bir organdır. Mesane ve rektumun gerginliklerine bağlı olarak pozisyonu değişir. Ayakta duran bir kadında mesane ve rektum boş olduğu zaman uterus neredeyse horizontal bir pozisyonundadır. Uterus ile vagina arasında açıklığı öne bakan dik bir açı bulunur. Buna anteversiyon açısı denir. Mesane dolu olduğu zaman uterus arkaya doğru itilir. Normal sınırların dışında uterusun arkaya yatmasına retroversiyon, yana yatmasına lateroversiyon ve eksenî etrafında dönmesine de torsio uteri denilmektedir.

Uterus, doğum yapmamış yetişkin genç kadınlarda yaklaşık olarak 5 cm genişliğinde, 8 cm uzunluğunda, 2,5 cm kalınlığında ve 30-40 gr ağırlığındadır. Anatomik olarak gövde ve serviks bölümlerine ayrılmaktadır (7).

Fundus uteri, tuba uterinaların giriş yaptığı alanların üstünde kalan kısımdır. Corpus uteri, tuba uterinaların giriş yaptığı yerin altında kalan kısımdır. Aşağıya doğru daralarak cervix uteri ile devam etmektedir. Serviks ise vagina ön duvarını geçerek supra vaginal ve vaginal parçalar olarak 2 bölgeye ayrılır.

Koronal kesitte üçgen görünümünde olan cavitas uteri; sagittal kesitte bir yarıktan ibarettir. Serviks boşluğuna canalis cervicis uteri adı verilir. Bu kanalın cavitas uteri' ye açılan iç ağzına internal os; vaginaya açılan dış ağzına ise external os ya da ostium uteri denir. Nullipar kadınlarda dış ağzı yuvarlak olup, doğum yapmış olanlarda enine yarıklı şeklindedir.

Uterus, peritonun mesaneye geçtiği internal os hizasının altında, uterus ön duvarı dışında peritonla çevrelenmiştir. Yanlarda ise ligamentum (lig.) latum uteri' nin tutunma yerlerinin arasında kalan bölge peritonsuzdur (8).

Uterus duvarı 3 bölgeye ayrılır:

1. Serviksin supravaginal kısmı fascia pelvis visceralis ile sarılmıştır ve bu bölge **perimetrium** adını alır. Burada a.uterina' lar cervixin her iki yanında üreterleri çarprazlar.
2. Tunica muskularis ya da **miyometrium** düz kas liflerinden oluşmuştur ve kalındır. Bağ dokusu tarafından desteklenmektedir.
3. Tunica mucosa ya da **endometrium** uterus boşluğunu içten döşeyen tabakadır. Yukarıda tuba uterina' ların mukozası, aşağıda ise cervix uteri mukozası ile devam eder. Endometrium doğrudan kas tabakasına tutunur ve altında submukoza bulunmaz. Puberteden başlayıp menapozal döneme kadar süren menstrual döngülerde, ovaryum hormonlarının da etkisiyle endometrium büyük çaplı değişiklikler geçirir (9).

Arterler

Uterusun arteriyal olarak en önemli besin kaynağı a. uterina'dır. Lig. latum uterinin tabanında iç yana doğru seyreden bu arter ureteri üstten dik açı ile çarprazlar ve orificium internum seviyesinden cervix uteriye ulaşır. Sonrasında, lig. latum uteri içerisinde uterusun yan kenarında yükselen arter sonunda a. ovarica ile dallanma yapar ve böylece a. ovarica da uterusun beslenmesine katkı sağlar (7).

Venler

Uterusun venleri arterlerini takip eder ve a. iliaca internaya drene olurlar (7).

Lenfatik Drenaj

Fundustan gelen lenf damarları a. ovaricaya eşlik ederler ve birincil lumbal vertebra seviyesinde para-aortik lenf düğümlerine drene olurlar. Corpus ve cervixden gelen damarlar da internal ve external iliak lenf düğümlerine drene olurlar. Birkaç lenf damarı ise lig. teres uteriye izleyerek canalis inguinalisden nodi lymphatici inguinales superficialislere drene olurlar (7).

Uterusu Destekleyen Yapılar

Uterusun ağırlığını taşıyan temel yapılar:

1. Levator ani kasları
2. Lig. cardinale
3. Lig. Pubocervicale
4. Lig. sacrouterinum

Fonksiyon olarak uterus döllenen ovuma; yerleştiği, geliştiği ve beslendiği bir ortam sunar (7, 8, 9).

2.1.2. Uterus Histolojisi

Uterus duvarı 3 tabakadan oluşur (10-14). Bu tabakalar dıştan içe doğru :

1. Perimetrium: Uterusun en dış seroz tabakasıdır. Peritoneumdan oluşur. Periton uterusun facies intestinalis ile fundus uterinin tümünü, facies vesicalis' in ise cervix uteri' ye kadar olan kısmını örter (10, 11, 12).

2. Miyometrium: Uterusun en kalın tabakası olup bağ dokusu ile ayrılmış düz kas demetlerinden oluşmaktadır. Hamilelik sırasında miyometrium hiperplazi ve hipertrofi sebebi ile oldukça büyür. Hiperplazi ile sayıca artan düz kas hücreleri protein salgısı yapan hücrelere benzer özellikler gösterir ve aktif olarak kollajen sentezi yaparlar. Dolayısı ile uterusun kollajen miktarı ciddi oranda artış gösterir. Hamilelik sonrasında bazı düz kas hücrelerinde dejenerasyonlar olur, bazılarının boyutları azalır ve kollajen enzimin etkisi ile yıkılır. Böylece uterus boyutları gebelik öncesi boyutlarına yakın bir büyüklük ve hacime iner (13, 14).

3. Endometrium: Uterusun mukozası olan endometrium düz bir örtü şeklinde dışta miyometriuma yapışık durumdadır. Endometrium; epitel ile basit tübüler bezler (lamina epitelyalis) ve bazen onların daha iç kısımlarında dallanmalar içeren gevşek bağ (lamina propria) dokusundan ibarettir (10, 13).

Epitel hücreleri, tek katlı prizmatik silyalı ve salgı hücrelerini içerir. Silyaların hareket yönü genel olarak servikse doğrudur. Lamina propria çok sayıda bez içeren kalın bir bağ dokusu tabakasıdır. Lamina propria içinde yüzey epitelinden başlayarak lamina

propria boyunca uzanan çok sayıda uterus bezi bulunur. Uterus bezleri, bazal bölümleri anastomoz yapabilen basit tübüler bezlerdir. Bezler arasında bağ dokusu-stroma yer alır. Mezenşim dokusuna benzeyen bağ dokusu çok sayıda yıldız şekilli, geniş oval nukleuslu stromal hücreleri, makrofajları, lenfosit ve granüler lökositleri içeren, retiküler liflerden zengin özel bir bağ dokusudur (10-14).

Fonksiyonel olarak endometrium, stratum fonksiyonale (fonksiyonel tabaka) ve stratum bazale (bazal tabaka) olmak üzere iki kısımdan oluşur (13, 14).

Stratum fonksiyonale, 2/3' lük üstteki kalın kısımdır. Endometriumun menstrual siklus sırasında dejenere olan tabakasıdır. İki kısımda incelenir; lümene yakın olan pars compacta ve bezlerin lumenlerinin yer aldığı pars spongiosa'dır. Stratum bazale, 1/3' lük alt kısımdır. Bezlerin son kısımlarını içerir. Bu tabaka adet kanaması ile dökülmez. Burası endometriumun rejenerasyonu için yeni bir epitel ile lamina propriayı sağlar. Bazal tabakası içinde, dip kısımda bulunan uterus bezlerinin tabanları dökülen hücrelerin kaynağı olup menstrual döngü sonrasında uterusun yeni epitelini sağlarlar (10, 12, 13).

Endometriumda bulunan kan damarları bu tabakanın çoğunun periyodik dökülmesinde özel öneme sahiptir. Lig. latum uteri' yi uzunlamasına geçerek uterusu gelen aa. uterinae' lar miyometriumun damardan zengin vasküler katında karşı taraf arterlerle anastomoz yaparak aa. arcuatae' yi yaparlar. Mukozaya doğru ilerleyen aa. arcuatae endometrium-miyometrium sınırında düz arterleri verirler ve bazal tabakanın beslenmesini sağlarlar. Fonksiyonel tabakaya doğru devam edenler herhangi bir dal vermez ve a. spiralis' i oluştururlar. Spiral arterler, fonksiyonel tabakanın alt kısmında arteriyollerini verir ve epitelyum altında da yoğun bir kılcal damar ağı yapar. Bu kanlanma endometriuma yerleşecek blastosistin erken dönemde beslenmesi için son derece önemlidir (10-14).

2.1.3. Uterus Embriyolojisi

Gebeliğin 7. haftasında hem dişi hem de erkek primordial genital duktuslara sahiptir. Dişi embriyoda testosteron hormonu bulunmadığından mezonefrik duktuslar geriler. Müllerian baskılayıcı hormon olmadığından dolayı paramezonefrik duktuslar gelişir ve dişi genital organlarının büyük çoğunluğu paramezonefrik duktus tarafından oluşturulur. Paramezonefrik duktusların birleşmemiş kranial bölümlerinden tuba

uterinalar gelişirken, kaudal birleşmiş kısımlarından ise uterovaginal primordium gelişir. Bu yapı uterus ve vaginanın üst kısmını oluşturur (15, 16).

Endometrial stroma ve miyometrium mezenşimden gelişmektedir. Paramezonefrik duktuslar iki peritoneal katlantıda birleşir ve sağ ve sol lig. latum uteriler meydana gelir. Uterus uzunluğu boyunca lig. latum uteriler arasındaki mezenşim proliferasyona uğrayarak gevşek bağ dokusu ve düz kastan oluşan perimetriumu oluştururlar (15, 16).

2.1.4. Ovaryum Anatomi ve Histolojisi

Ovaryumlar, çift pelvik organlardır ve uterusun her iki tarafında da broad ligamanın arkasında ve rektumun önünde bulunurlar. Erişkinlerde 3 cm uzunlukta, 1.5 cm genişlikte, 1 cm kalınlıkta ve 4-8 gr ağırlığında solid, badem şekilli yapılardır (7, 13, 14). Histolojik görünimleri ve boyutları menstrual döngü, hamilelik ve menapoz sonrası dönemlerde değişiklik gösterir. Ovaryumların bir yanları mezovaryum adı verilen mezentere sahiptir; bu yapı ovaryumun hilumundaki geniş ligamente bağlanır. Ovaryumlar visseral peritondan farklılanan bir örtü ile sarılırlar. Bu yapıya ovaryum yüzey epiteli denilmektedir (7, 14). Ovaryumun dışta korteks (kortikal bölge), içerde ise medulla (medüller bölge) bölümleri vardır. Bu 2 bölgenin sınırları tam olarak belirgin değildir. Ovaryum yüzey epitelinin altında bulunan yoğun fibröz bağ dokusu yapısındaki tunika albuginea bütün ovaryumu bir kapsül gibi sarar. Korteksin geri kalanı hücrelerden zengin bir bağ dokusu yapısındadır. Sınırları tam olarak seçilemeyen medulla ise çok sayıda kıvrımlı kan damarları, sinirler ve lenfatikler içeren gevşek bağ dokusu yapısındadır. Ovaryumun arterleri aortanın dalıdır. Ovaryum sinir fibrilleri ovarian damarlarla birlikte infundibulum ligament içinde seyreden bir sempatik pleksustan oluşmaktadır (10, 11, 13).

Doğumda ovaryum korteksinde oogonyumlardan gelişen yaklaşık 600.000-800.000 primer oosit mevcuttur. Puberte ile birlikte dejenerasyon ve atreziler sebebi ile 400 olgun ovum oluşur. Kadınlarda ortalama 28 günde bir gerçekleşen menstrual siklus ile bir ovum oosit ovaryumdan atılmaktadır (13).

2.2. Kadınlarda Menstrual Siklus

Hipofizin ön lobunun stimülasyonu ile ovaryumlardan salgılanan hormonların (östrojen ve progesteron) etkisi ile endometriumda döngüsel değişiklikler meydana gelir ve

siklus bu hormonların kontrolü altındadır. Meydana gelen değişiklikler menstrual siklus adını alır. Menstrual siklusun ortalama süresi 28 gündür (10-14).

Menstrual siklus çoğunlukla 12-15 yaşları arasında başlayıp, 45-50 yaşa kadar devam eden bir süreçtir. Bu süreç ovum üretimi için ovaryumdaki değişimlerin bir sonucu olarak ortaya çıkar, bu da dışının sadece menstrual siklusa sahip olduğu yıllar sırasında üreme potansiyeline sahip olduğunu gösterir (14).

Pratik olarak menstrual siklusun başlangıcı menstrual kanamanın görüldüğü ilk gündür. Menstrual akıntı, kan damarlarından gelen kanla dejenere endometrium döküntülerinden oluşur. Menstrual faz ortalama 3-5 gün sürer. Sonraki evreler proliferasyon ve sekretuar evreleridir (13, 14).

Proliferatif (Foliküler) Dönem: Östrojen hormonunun etkisi altında endometrium üzerindeki hücreler çoğalmaya başlar ve bu da menstruasyon sırasında dökülen endometriumun yeniden oluşmasını sağlar. Foliküler faz sırasında endometrium iç yüzü epiteli tek katlı silindirikdir. Bezler bu tek katlı silindirik epitelden oluşur ve dar lümenli düz tübüller oluştururlar. Salgılama aktivasyonuna hazırlık olarak granüllü endoplazmik retikulum sayısı ve golgi kompleksi boyutu bu hücrelerde artış gösterir. Foliküler faz sonunda endometrium kalınlığı yaklaşık 2-3 mm' ye ulaşır (13, 14).

Sekretuar (Luteal) Dönem: Bu dönem korpus luteum tarafından salgılanan progesteron hormonunun etkisi altında yönetilir. Progesteron, östrojen hormonu etkisi ile gelişmiş olan bezlerin daha da uyarılmasını sağlar. Epitel hücreleri çekirdeğin altında glikojen depolamaya başlar. Daha sonra glikojen miktarı azalır ve glikoprotein salgısı lümene verilir. Bezlerdeki hipertrofiye ve stromadaki ödeme bağlı olarak endometrium 5 mm kalınlığına ulaşır (10, 13).

Embriyonun uterusu implante olması neticesinde stroma hücreleri de bez hücrelerine benzer şekilde genişleyerek, glikojenden zengin desidua hücrelerine dönüşürler. Desidua hücreleri implantasyon bölgesinin altında yoğunlaşarak maternal plasentanın önemli bir bölümü olan desidua bazalis' i oluştururlar. Bu hücrelerin embriyonun beslenmesi için uygun ortam oluşturdukları ve gebeliğin sonunda plasentanın uterus duvarından kolaylıkla ayrılmasını sağladıkları düşünülmektedir. Progesteron miyometriyum düz kas hücrelerinde kasılmayı engeller aksi halde embriyo implantasyonu tehlikeye girebilir (10, 13, 14).

Menstrual Dönem: Oosit döllemesi ve embriyo implantasyonu gerçekleşmezse korpus luteum aktivasyonu 14 gün sonra biter ve bunun sonucunda kandaki progesteron ve östrojen seviyeleri hızla düşer. Endometriumun dökülmesinde spiral arterlerin kasılması ve gevşemesi, bölgede progesteron bulunmaması, salgılanan prostaglandinler, sitokinler ve nitrik asit gibi faktörler rol oynamaktadır. Bu faktörler kan damarı duvarının ve bazal membranın yırtılmasına ve endometrium gevşek bağ dokusundaki kolajen parçalanmasına neden olur. Kasılmaların üst tarafında kalan kan damarları yırtılır ve kanama başlar. Endometrium fonksiyonel tabakasının bir kısmı ayrılır. Kaybedilen kan miktarı ve dökülen endometrium miktarı kadından kadına hatta aynı kadının farklı sikluslarında bile değişiklik gösterebilir. Döngü sonunda endometrium genellikle ince bir tabaka şeklindedir. Hücreler mukozayı yeniden oluşturmak üzere bölünmeye başlar ve böylelikle ortalama 28 günde bir siklus tekrarlanır (10-14).

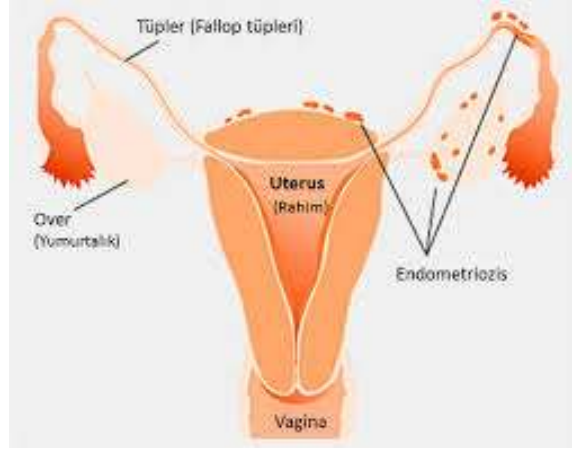
2.3. Endometriozis

2.3.1. Tanım

Endometriozis normalde rahim içinde bulunması gereken endometrial bez ve stromanın rahim dışında lokalize olmasıyla tanımlanan pelvik ağrı ve infertilitenin de eşlik ettiği, özellikle reproduktif çağıdaki kadınları etkileyen ciddi bir hastalıktır (17). Hastalık kendisi tarafından endometrioma (çikolata kisti) olarak tanımlanan; bir çok hemorajik ovaryan kist ve ovaryum üzerindeki lezyonları endometriozis olarak isimlendiren John Sampson' a ithaf edilmiştir. Endometriozisin 'endometrial dokunun peritoneal kaviteye menstrüel yayılımı sonucu oluştuğunu ifade eden klasik makalesi 1927 yılında yayınlanmıştır (18).

2.3.2. Sık Bulunduğu Alanlar

Endometrial odaklar çoğunlukla pelviste; yumurtalıklarda, tüplerde, periton, uterosakral bağlar, douglas kesesi ve rektovaginal septumda bulunur (3) (Şekil 1).



Şekil 1: Endometriotik odakların bulunduğu alanlar. (<http://www.physio-pedia.com/Endometriosis>) Erişim Tarihi : 12.08.2015

2.3.3. Prevalans

Reprodüktif çağıdaki kadınlarda yaklaşık prevalans %6-10' dur. Bu rakam tüm dünyada yaklaşık 100 milyondan fazla kadında endometriozis olduğunu göstermektedir (19). Pelvik ağrı şikayeti olan kadınlarda bu oran %40-50 aralığındadır (20). İnfertilitesi olan kadınlarda ise %30-50 arasındadır (21).

2.3.4. Risk Grupları

Aile öyküsü olanlar (genetik yatkınlık),

Nulliparite (doğum yapmamış bayanlar),

Hipermenore,

Polimenore,

Uzun boy, düşük vücut kitle indeksi (VKİ), zayıf bir vücut yapısı,

Beyaz ve Asya ırkları,

İn utero dietilstilbestrol (DES) maruziyeti (22).

2.3.5. Sınıflandırma

Endometriozisi sınıflandırmada en sık kullanılan sistem, 1979 yılında Amerikan Üreme Sağlığı Birliği (ASRM) tarafından yayınlanan sistemdir. Bu sistemde 1985 ve 1997’ de tekrar düzenlenmeler yapılmıştır. Buna göre; endometriotik implantın büyüklüğü, lokalizasyonu ve adezyonla ilişkisine göre skorelama yapılır. Yeni ASRM sınıflandırılması infertilite için yapılmıştır ve implantın morfolojik görünüşünü de içerir.

Endometriozis 4 evrede sınıflandırılır:

Minimal form (Evre I): Hafif hastalık, peritonun 5cm²’ den küçük alanda ve ovaryum üzerinde minimal implant olmasıdır. Adezyon çok azdır veya hiç yoktur.

Hafif form (Evre II): Yüzeysel veya derin invajinasyon gösteren birçok implant vardır.

Orta form (Evre III): Birçok yüzeysel ve derin odaklar vardır ve ovaryum endometriomalarını içerir. İnce veya yoğun adezyonlar genellikle mevcuttur.

Ciddi form (Evre IV): Derin peritoneal implant, bilateral endometriomalar ve yoğun adezyonlar içeririr (23).

2.3.6. Histopatogenez

Endometriozisin histogenezini ve endometrial dokunun gelişimini açıklamak için bir çok teori ileri sürülmüştür. Hastalığın histogenezi için en anlaşılır, en kolay, bilim dünyası tarafından en çok kabul gören ve de en sık atıf yapılan teori retrograd menstruasyon teorisidir (24, 25).

2.3.6.1. Retrograd Menstruasyon Teorisi

Bu teoriye göre, endometrial hücreler fallop tüplerinden geçerek peritoneal kaviteye dökülür ve endometriozis oluşur. İmplantasyon teorisi olarak da bilinen bu teori ilk kez 1927 yılında John A. Sampson tarafından ileri sürülmüştür. Bu teoriyi destekleyen birçok bulgu vardır:

1. Menstrual kan akışını engelleyen durumlarda endometriozisin daha sık görülmesi

2. Menstrual döngü süresi daha kısa olan kadınlarda endometriozisin daha sık görülmesi
 3. Menstrual kanama miktarı daha fazla olan kadınlarda endometriozisin daha sık görülmesi
 4. Kadınların yaklaşık %80' inde retrograd menstruasyon görülmektedir.
- Ancak bu durum retrograd menstruasyon olan her kadında endometriozis oluşmadığından önemli ve tartışmaya açık bir unsurdur (18, 26).

2.3.6.2. Çölomik Metaplazi Teorisi

Bu teoriye göre, müller ve wolf kanalı artıklarından kendiliğinden meydana gelen metaplastik değişiklik sonucu endometriozis oluşur. 1919 yılında Meyer tarafından ileri sürülmüştür (27). Bu teoriye göre, periton kavitesini döşeyen hücreler, bir takım hormonal ya da inflamatuvar uyarılara maruz kaldığında endometrium hücrelerine dönüşmektedirler. Bu teori ovaryum endometriozisini desteklemektedir.

Tipik çikolata kistlerinin (endometrioma) oluşumu şunlara bağlıdır:

1. Ovaryum yüzeyi ve peritona tutunmuş olan yüzeysel endometriotik implant kaynaklanan kanama ve menstrual döküntülerin, ovaryum korteksinin inversiyonu ve ilerleyici invajinasyonu ile birikmesi
2. Ovaryum yüzeyinde bulunan endometriotik implantların fonksiyonel ovaryum kistlerin içerecek şekilde ilerlemesi
3. Ovaryumu saran çölomik epitelin metaplazisi.

Endometrioma içeren ovaryumlardan seri kesitler alarak incelenen çalışmalarda belirtilen bulgular, çikolata kistlerinin %90' ının oluşumundaki ilk hızlanmanın geriye doğru akan endometrial hücrelerin ovaryum yüzeyine ve daha sonra pelvik peritona tutunduğu gerçeğidir. Birçok endometrioma, ovaryum yüzeyindeki peritona implante olmuş endometrium odaklarından köken alan kanama ve menstrual döküntülerin invajinasyonu sonucunda oluşur (28). Sampson' un orijinal teorisinde ileri sürdüğü endometriotik kistlerin histopatogenezinde folikülogenezin muhtemel rolü, daha sonra bazı büyük endometriomaların luteal veya foliküler ovaryum kistlerine benzer histolojik özellikler gösterdiğinin bulunmasıyla desteklenmiştir (18). Yapılan çalışmalarda ovaryum foliküllerini ultrasonografilerle takip ederek çikolata kisti gelişebileceği gösterilmiştir. Foliküler sıvının endometrium hücrelerinin büyümesini desteklediğini

gösteren biyolojik veride bu etiyopatogenetik modeli desteklemektedir. Endometriozisi olan hastaların folliküler sıvılarının, endometriozis olmayan kadınlardan elde edilen foliküler sıvılardan daha fazla hücre çoğalmasını stimule ettiği belirtilmiştir (18, 28).

2.3.6.3. Hematojen ve Lenfatik Yayılım Teorisi

Benign metastaz teorisi olarak da bilinen bu teoriye göre, endometrial hücrelerin lenfatik ya da kan yolu ile yayılımı sonucu ektopik implantlar oluşur. Mikrovasküler çalışmalar lenfatik sistemin ovarian endometriozis etiyolojisinde önemli bir rol üstlendiğini göstermektedir. Histolojik raporlara göre hematojen ve lenfatik yayılım teorisinin en güçlü kanıtları rahimden çok uzakta lokalize olan, beyin, akciğer ve kemiklerde görülen endometriotik odaklardır (29).

2.3.6.4. Otoimmün Hastalık Teorisi

Otoimmün hastalıkların endometriozisli kadınlarda daha sık görülmesi, kusurlu bir bağışıklık sisteminin endometriozis patogeneğinde rol oynadığı görüşünü desteklemektedir. Endometriozisi olan kadınlarda histolojik olarak yoğunluk ve sayıca artmış makrofajları, bastırılmış natural killer (NK) hücrelerini ve azalan hücre sel bağışıklığı görmek mümkündür (30).

2.4. Endometriozis Patogeneğinde Etkili Olan Bazı Faktörler

2.4.1. Genetik Faktörler

Endometriozisli olguların 1. derece akrabalarında endometriozis prevelansının normal popülasyona göre 6-9 kat artış göstermesi genetik faktörlerin varlığının etkin kanıtlarından biri olarak düşünülebilir. Monozigotik ikizlerde endometriozis prevelansları ikizler arasında benzerlik göstermektedir. Genetik geçişin kompleks mekanizmalar ile olduğu düşünülmektedir (31).

2.4.2. Çevresel Faktörler

Yapılan çalışmalar yaşam tarzı ve beslenme şekillerinin endometriozis üzerinde etkisi olabileceğini göstermiştir. Sebze ve meyve ağırlıklı ve daha düşük miktarda et tüketimi uygulanan diyet programlarının endometriozis gelişimine karşı koruyucu bir etkisi olduğu belirtilmiştir (32, 33). Az ya da hiç çocuk sahibi olmayan kadınlarda ve VKİ

düşük olan kadınlarda endometriozis gelişme olasılığı daha yüksektir (22). Bazı araştırmalar, özellikle dioxin gibi sentetik kimyasal bileşiklerin endokrin sistem bozukluklarına sebep olmasından dolayı; bu tarz bileşiklere maruz kalan bayanlarda endometriozis gelişme riskinin yüksek olduğunu göstermektedir (34).

2.4.3. Anjiogenez Faktörü

Endometriozisin halen belirsizliğini koruyan patogeneze rağmen anjiogenezin endometriozis mekanizmasında önemli bir rol oynadığını ifade eden çalışmalar mevcuttur (4, 35).

2.5. Tümör Anjiogenezi ve Biyolojisi

Anjiyogenez, mevcut vasküler sistemden yeni kan damarlarının oluşmasıdır. Katı (solid) tümörlerde anjiyogenezin önemi ilk kez 70' li yılların başlarında Folkman ve arkadaşları tarafından ortaya konmuştur. Anjiyogenez mekanizması uzun yıllardır araştırılmakta olan konular arasındadır ve solid tümörlerin büyümesi ve metastazları için birincil öneme sahiptir. Artan araştırmalar doğrultusunda, solid tümörler yeni damar oluşmadan çok nadir 2 veya 3 mm³ hacmine ulaşabilmektedir. Tümörün büyümesi esnasında mikrodamarlar tümöre oksijen, besin ve büyüme faktörleri sağlamak amacı ile sayıca artış göstermektedirler. Yeterli miktarda kan akışı sağlandıktan sonra, hücre ölüm hızı azalır ve tümör hızla büyür. Ayrıca, tümörün yayılmasının oluşması için dolaşıma katılmasını sağlayacak ortam, birincil tümörde yeni damar sistemlerinin meydana gelmesi ile gerçekleşmektedir (36, 37).

2.6. Anjiogenez

Anjiogenez, organogenez ve ileri embriyonik ve fetal gelişim açısından önemli bir mekanizmadır. Bu mekanizma mevcut damarlardan yeni damarların oluşumu şeklindedir. Bu oluşum hücreler için gerekli olan besin ve oksijeni sağlar ayrıca atık ürünleri ortadan kaldırır.

Yetişkin organizmalarda anjiogenez; yara iyileşmesi, dişi üreme sisteminde endokrin sistemin düzenlenmesi, ovulasyon, foliküler gelişim, korpus luteum oluşumu, progesteron salımı, menstrual siklusun düzenlenmesi, endometrial büyüme ve hamilelik sırasında implantasyon gibi önemli fizyolojik olaylarda anahtar rol oynamaktadır (38).

Anjiogenezele ilgili en az 3 farklı mekanizmadan bahsedilebilir: sprouting (filizlenme), intussusepsiyon (damarların kendi içinde bölünerek yeni damarları oluşturmaları), uzama/genişleme ve dolaşımdaki endotel hücrelerin damara katılmasıdır. Anjiogenik genişleme başlaması için kapiller içindeki bazı endotel hücrelerinin seleksiyonu birinci basamaktır. Bu hücreler anjiogenik faktör, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)' ne tepki verir. Bu nedenle VEGF endotel hücrelerin göçünü ve invazyonunu güçlendirir. Yeni oluşan damarların olgunlaşması endotel çoğalmanın inhibisyonunu, yeni kapillerlerin göçünü ve yeni oluşan vasküler tüplerin stabilitesini içerir. Yeni oluşan vasküler tüpler diğerleri ile birleşerek stabil hale gelir. Kapiler duvarlarının oluşumu için perisitler endotel hücrelerle dolaylı iletişimde. Anjiogenezin tetiklenmesi için, bazal membranın bütünlüğünün bozulması, endotel hücrelerin proliferasyonu ve migrasyonu ve lümen oluşumunu içine alan vasküler endotel hücre aktivasyonu, anjiogenik stimülasyonla indüklenmektedir (39).

Anjiogeneze, çeşitli kanserler, romatoid artrit, kardiovasküler hastalıklar, sinir sistemi hastalıkları, obezite, astım, hipertansiyon, osteoporoz, preklampsi, polikistik over sendromu gibi ciddi hastalıklarda rol oynamaktadır. Endometriozis de bu hastalıklardan biridir (3).

2.6.1. Anjiogenezi Uyaran ve İnhibe Eden Bazı Faktörler

Anjiogeneze, aktivatörleri ve inhibitörleri arasındaki hassas dengeye bağlı olarak aktif ya da inaktif olan bir mekanizmadır (40).

Anjiogenik Faktörler

Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF): Vasküler endotelial büyüme faktörü en önemli ve en iyi çalışılmış proanjiogenik büyüme faktörlerinden biridir (36). Postnatal damarlanma, yara iyileşmesi, kalp-damar hastalıkları ve kanser gibi birçok patofizyolojik durumda önemlidir. Başlangıçta vasküler geçirgenlik faktörü (VPF) olarak tanımlanan VEGF seçici endotelyal mitojeniktir. Güçlü anjiogenik işlevi göz önüne alındığında VEGF inhibisyonunun endometriozis tedavisi için yeni bir terapötik yaklaşım olduğu söylenebilir (41). VEGF ekspresyonu östrojen, progesteron, hipoksi, prostaglandin gibi çeşitli faktörler tarafından uyarılır. Yaygın kabul, VEGF' in anjiogenezin ana stimüle kaynağı olduğu ve endometrioziste damar geçirgenliğini arttırdığıdır. Endometriozisli hastalarda kontrol grubuna göre VEGF seviyelerinin

arttığı bulunmuştur (36, 42).

Hormonlar: Östrojen, VEGF ekspresyonunda artışı direk olarak uyardığından güçlü bir anjiogenez tetikleyicisidir. Endometriozis östrojen bağımlı bir hastalıktır. Estradiol endometriotik lezyonlarda yüksek konsantrasyonlarda bulunmuştur. Endometrioziste östrojenin lokal birikiminin anjiogenez ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (36).

Epidermal Büyüme Faktörü (EGF): Polipeptit yapıdadır ve pek çok dokuda bulunur. Trombosit degranülasyonu sırasında salınır. Epitel hücreleri, endotel hücreleri ve fibroblastlar için kemotaktiktir. Anjiyogenezi ve kollagenaz aktivitesini uyarır (43).

Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF): Mezenkimal hücreler için mitojendir. Endotel hücreleri etkileyerek onların göçünü artırır. Neovaskülarizasyonu hızlandırarak anjiyogeneze etkilidir. Ayrıca heparinin etkilerini güçlendirmek, kollajen sentezini uyarak, yaranın kontraksiyonunu ve epitelizasyonu sağlamak ve fibronektin ve proteoglikan sentezini uyarak adhezyonu kolaylaştırmak gibi etkileri vardır (44, 45).

Tümör Nekroz Faktörü (TNF): Düşük dozda endotelial hücre proliferasyonunu sağlamaktadır. İn vivo olarak yeni damar oluşumuna yol açar. Anjiogenik özelliği olan bir diğer sitokin IL-6' dır. Endometrioz bir fare çalışmasında makrofajlar tarafından salgılanan IL-6 ile beraber TNF- α ekspresyonu sonucunda, infiltrate nötrofiller ve makrofajlar tarafından VEGF upregülasyonu olmuştur (46).

Anjiogenez İnhibitörleri

Anjiogenez inhibitörleri iki farklı gruba ayrılabilir:

-Hüresel etkileşim ile sitokinleri inhibe eden ilaçlar

-Endotel hücreleri üzerine direk inhibe edici etkisi olan ilaçlar

Çoğu zaman farklı etkileri olan ilaçların önemli bir şekilde antianjiogenik aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir (36).

Endostatin: Endojen anjiogenez inhibitörü olan endostatin kollajen XVIII' nin bir proteolitik bölünme ürünüdür. Endostatinin endotel hücreler üzerinde etkisi çeşitli yollar ile gösterilmiştir ancak endometriumun damar sistemi üzerindeki etkisi tam

olarak bilinmemektedir. Yapılan bir çalışmada sürekli ya da günde 2 kez deri altından endostatin alan farelerde transplante endometriotik yaraların gelişiminin inhibe olduğu gösterilmiştir. Endostatin yakın gelecekte klinikte test edilecek önemli bir ajan olabilir (36).

Anjiostatin: Anjiostatin bir plazminojen proteolitik parçasıdır ve ilk olarak lewis akciğer kanseri hücrelerinden izole edilmiştir. Anjiostatin endotel hücrelerini, onlar üzerindeki ATPaz etkisini apoptoz ile inhibe ederek direk olarak gösterir (36).

Anginex: Anginexin endometrial hücrelerin proliferasyonunu, yapışmasını ve göçünü inhibe ettiği gösterilmiştir. Endometrioz bir fare modelinde oluşturulan endometriotik lezyonların sayısını azalttığı gösterilmiştir. Ancak anjinex klinik denemelerde kullanılmadığından ilacın üreme fonksiyonları üzerine etkisi ile ilgili bir veri bulunmamaktadır (36).

TNP- 470 ve Caplostatin: Güçlü bir anjiogenez inhibitörü ve anti-kanser ajanıdır. Nap ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptığı bir çalışmada TNP-470' in lezyonları %50 oranında azalttığı gözlenmiştir (47). Son zamanlarda fareler üzerinde yapılan bir çalışmada caplostatinin endometriotik büyümeyi inhibe ettiği gösterilmiştir (36).

2.7. Endometriozis ve Anjiogenez

Endometrial dokunun rahim dışında büyümesi olarak tanımlanan endometriozisin patogenezi halen netlik kazanamamıştır. Bununla beraber ektopik implantların gelişimlerinde anjiogenezin önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (48).

Anjiogenezi tetikleyen birçok faktörün endometriotik lezyonlarda ortaya çıktığı bilinmektedir. Bu yüzden anjiogenez ve endometriozis arasında yakın bir ilişki olması beklenir (36).

Endometriotik odakların oluşumunu göstermek için deneysel hayvan modelleri geliştirilmiştir ve bu modellerde endometriotik odakların damarlanması analiz edilmiştir. Ektopik yerleşimli endometriotik dokuların büyümeleri ve yaşamlarını sürdürebilmeleri için yeterli miktarda damarlanmanın olması şarttır. Endometriotik lezyonlar kan akımının zengin olduğu alanlara doğru invazyon yaparlar (30, 36). Dolayısı ile endometrium anjiogenez potansiyeline sahip bir dokudur.

Sonuç olarak anjiogenez mekanizması, endometriozisin patogenezinin anlaşılmasına ışık tutmasının yanı sıra, tedavi için alternatif metodlar sunabilmesi açısından da önemlidir (49, 50).

2.8. Tanı

Endometriozis tanısı semptomlar ortaya çıkmaya başladıktan sonra 8-11 yıl kadar gecikebilmektedir. Erken teşhis hastalığın patogenezinde rol oynayan faktörlerin arayışına yardımcı olması, daha fazla tedavi seçeneği sunması ve cerrahi tedavilerden daha olumlu sonuçlar alınması açısından oldukça önemlidir. Kesin tanı için endometrial epitel, endometrial glandlar, endometrial stroma ve hemosiderin yüklü makrofajlardan en az iki tanesinin varlığı gereklidir. Bu yüzden endometriozisin kesin tanısı histopatolojik değerlendirme ile konulur (51). Bunun dışında özellikle CA-125 serum belirteci hastalıkla ilgili bilgi vermektedir. CA-125 düzeylerinin yüksek seyir ettiği hastalarla hastalık şiddeti arasında pozitif korelasyon olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (52). Görüntüleme yöntemi olarak ilk başvuru ultrasonografidir. Manyetik Rezonans Görüntüleme yöntemi ise endometrioma tanısında başarılıdır.

Cerrahi tanıda görüntüleme kolaylığı açısından laparoskopi ile çıkartılan lezyonun histolojik incelemesi, endometriozis tanısı için “gold standart” olarak kabul edilen bir yöntemdir.

Karakteristik bulgular; peritonun serozal yüzeyinde rastlanan tipik barut yanığı lezyonlarını içerir. Bunlar siyah, koyu kahverengi, mavimsi nodüller ve değişen derecelerde fibrozisle çevrili eski kan içeren küçük kistlerdir. Endometriozis, ayrıca kırmızı implantlar (peteşial, veziküler, polipoid, hemorajik, alev gibi), seröz veya berrak veziküller, beyaz plaklar ya da skarlaşma, sarı- kahverengi peritoneal diskolorasyon ve subovarian adezyonlar şeklinde de görülebilir (51, 52).

2.9. Tedavi

Endometriozis tedavisinde temel amaç, semptomların azalması ve hastalığın seyrinin ilerlemesinin durdurulması ve fertilitenin mümkün olduğu kadar korunmasıdır. Tedavi medikal, cerrahi ya da kombine olabilir (53).

2.9.1. Medikal Tedavi

Medikal tedavide amaç vücuttaki östrojen miktarını azaltarak menstrual döngüyü düzenlemek ve pelvik ağrının giderilmesine yardımcı olmaktır. Kombine oral kontraseptifler (COCs) , gonadotropin inhibitörleri (Danazol), GnRH analogları (Lupron, Zonadex), progestanol maddeler ve aromataz inhibitörleri (Arimidex) medikal tedavide en yaygın kullanılan ilaçlardır (54, 55).

2.9.2. Cerrahi Tedavi

Endometriozisin cerrahi tedavisindeki amaçlar, anatomik yapının düzeltilmesi, hastalığın mümkün olan genişlikte çıkartılması ve tekrarının geciktirilmesidir. Üreme anatomisini bozan orta veya ciddi endometriozisli infertilite problemi olan hastalar için tedavi seçeneği cerrahidir. Endometriozis şiddeti daha az olduğunda, medikal tedavi hastaların büyük bir kısmında ağrıyı kontrol edebilir ancak, fertilite üzerine hiçbir etkisi yoktur. Cerrahi tedavi hem ağrının giderilmesi hem de fertilitenin korunması açısından önemlidir.

Laparoskopi, endometriozis tanısında altın standart olmakla birlikte, aynı zamanda tedavi şansı sunabilmesi açısından avantajlıdır. Ayrıca iyileşme süresinin kısa olması ve analjezik ihtiyacının olmaması da önemli avantajlarındandır (56, 57).

2.10. Endometriozis ve İnfertilite

Yapılan çalışmalar infertil kadınların yaklaşık %30-50' sinde endometriozis olduğunu göstermektedir (20). Endometriozisli hastalardaki infertilite ya da doğurganlıktaki azalma sebepleri tartışmalıdır.

Ancak olası biyolojik mekanizmalar şunlardır:

1. Bozulan pelvik anatomi
2. Peritoneal sıvıdaki değişiklikler
3. Hormonal değişiklikler
4. Bozulmuş implantasyon

Uygulanacak tedavide hastanın yaşı, aile öyküsü, pelvik ağrı ve endometriozisin hangi

evrede olduğu dikkate alınmalıdır. İnfertilite ile ilişkili endometrioziste evre 1 ve 2’ de IUI düşünölebilir. 35 yaş ve üzeri hastalarda IUI / IVF/ ET ile tedavi edilmelidir. Evre 3 ile 4’ de laparoskopi ve laparotomi tedavi seçenekleridir (58, 59).

2.11. CD34

İmmünohistokimya yöntemi bir histopatolojik tanı yöntemidir. Dokularda bulunan çeşitli maddeler, bunlara karşı geliştirilmiş olan antikorlar ile birleşebilme yeteneği taşırlar. Bu birleşme ile oluşan kompleksler bazı enzimlerin eklenmesi ile doku içerisinde görünür hale getirilebilir. İmmünohistokimya adı verilen bu yöntem bazı tümörlerin tipinin saptanması için, bazı iyi huylu hastalıkların kötü huylu olanlardan ayırımı, ya da bir kanserde tedavi alternatiflerini belirlemek için kullanılabilir (60).

İmmünohistokimyasal bir belirteç olarak kullanılan CD34, 120 kDa ağırlığında bir transmembran hücre yüzey glikoproteinidir (6). Endotel ve hematopoietik kök hücreler tarafından eksprese edilir. Yüksek miktarda CD34 ekspresyonu, tümör anjiogenezinde gözlenir (61, 62).

Mikrodamar yoğunluğunun belirlenmesi, tümörlerin derecesi, safhası ve hayatta kalım sürelerinin belirlenmesinde önemlidir. CD34, mikrodamar yoğunluğunun ve anjiogenezin belirlenmesinde kullanılan uygun bir antijendir. (63).

İyi huylu bir tümör olarak kabul edilen endometriozis olgularında anjiogenezin belirlenmesi ve mikrodamarların sayılmasında CD34 belirteci kullanılması iyi bir seçenektir. Biz de çalışmamızda etiyolojisi ve patogenezi karanlık olan endometriozisli ovaryumlarda anjiogenezi araştırmak için CD34’ ü tercih ettik.

3. MATERYAL ve METOD

3.1. Araştırma Yeri ve Ortamı

Araştırma Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan, 24. 03. 2014 tarihinde 117 karar no (EKTE) ile onay alındıktan sonra etik kurallar çerçevesinde, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı ve Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

3.2. Araştırma Grupları

Araştırmada hasta grubu olarak Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda endometriozis (endometriotik kist) tanısı konan ve bu sebeple operasyona alınan 18-43 yaş aralığındaki 30 kadından alınan ovaryum dokuları kullanılmıştır. Hasta grubu yaş ortalaması 30.53' dür. Kontrol grubu olarak ise ovaryumlarında endometrioma (çikolata kisti) bulunmayan ancak herhangi başka sebeplerle opere olan 12 hastanın örnekleri kullanılmıştır. Kontrol grubunda da yaş aralığı aynı tutulmuştur ve ortalama 29.16' dır.

3.3. Araştırma Yöntemi

Nikon eclipse e600 marka mikroskop ile X10 objektifte hematoksilin&eoizinle boyanmış preparatlar incelenerek uygun bloklar seçilmiştir. CD34 kiti ile protokole uygun olarak immunohistokimyasal boyama yapılmıştır. Boyama sonrasında preparatlar tekrar incelenerek mikrodamar yoğunluğu saptanmıştır. Mikalsen ve arkadaşlarının göğüs kanserli hastalarda uyguladığı sayım metodu (64) kullanılarak sayım yapılmıştır. Mikrodamar yoğunluğunun belirlenmesinde X10 lık büyütme ile damar yoğunluğunun en fazla olduğu 3 alan seçilip işaretlenmiş ve X40 lık büyütmede seçilen alanlarda sayım yapılmıştır. Kahverengi boyanma gösteren lümensiz ve eritrositi olmayan mikrodamarlar sayılmıştır. Gözlenen mikroskobik alanlar Nikon dijital sight DS-L1 model kamera ile görüntülenmiştir. Sayılan alanların ortalaması alınmıştır ve istatistiksel analiz yapılmıştır.

3.4. Hematoksilen&Eozin Boyama

Uygulanan prosedür aşağıdaki gibidir:

1. Kesitler etüvde 1 saat bekletildikten sonra ksilene konuldu ve 1,5 saat bekletildi.
2. Tekrar temiz bir ksilene konuldu ve 30 dakika bekletildi.
3. Sırasıyla %96, %80 ve %70' lik alkollerde 5' er dakika bekletildi.
4. Alkol serilerinden sonra kesitler bir kabın içerisine konuldu ve musluk suyuna alınarak 5 dakika bekletildi.
5. Kesitler daha sonra 10 dakika hematoksilen boyasında bekletildi.
6. Hematoksilen boyadan alınan kesitler su dolu kap içerisinde fazlalık gidene kadar 1-2 dakika bekletildi.
7. Kesitler 2-3 kez alkole batırılıp çıkarıldı.
8. Su dolu kap içerisinde 5 dakika bekletildi.
9. Kesitler 1-2 dakika amonyakta bekletildi.
10. Daha sonra eozin boyasına konuldu ve 1-2 dakika bekletildi.
11. Eozin sonrasında sırayla %70, %80 ve %96 alkol serilerinde 5' er dakika bekletildi.
12. Alkol serilerinden geçirilen kesitler ksilende 15-20 dakika bekletildi.
13. Ksilenden çıkarılan kesitler entellan ile kapatıldı.

3.5. İmmünohistokimyasal Boyama

Primer antikor olarak connexin43, kullanılmıştır. İmmünoperosidas yöntemi ile immünohistokimyasal boyama, DAB yöntemi ile renklendirme, Ventana BenchMark ultra otomatik boyama cihazı ile yapılmıştır.

İmmünohistokimyasal boyama aşağıdaki protokole göre yapılmıştır:

1. İlk olarak adezivli lamlara alınan dokulardaki antijenite daha belirgin hale getirildi. Bunun için konsantre 'Citrata buffer 9003' solüsyonu 1/10 oranında distile su ile sulandırıldı. Kontrol ve çalışma lamları hazırlanan bu solüsyonu içerisine konularak mikrodalga fırında 5'er dakikalık periyotlarla toplam 20

dakika yüksek ısıya tabi tutuldu. Periyotlar arasında solüsyonun eksilmemesine özen gösterildi.

2. İlave edilecek maddeleri (özellikle primer antikorları) dokuların üzerinde dağıtmadan tutmak amacı ile dokuların etrafı antikor kalemi ile işaretlendi ve oda sıcaklığı 22°C olacak şekilde ayarlandı.
3. Daha sonra lamalar boyama işleminin yapılacağı plastik kaplar üzerine dizilerek üzerine pH 7, 2 olan Phosphate Buffered Salin (PBS) damlatıldı ve 5 dakika bekletildi.
4. PBS uzaklaştırılarak 5 dakika pepsin ile muamele edildi ve süre bitiminde tekrar PBS ile yıkandı.
5. Pepsin tatbik edildikten sonra dokular üzerine primer antikorlar damlatılıp 30 dakika bekletildi. Bekleme süresinden sonra dokular tekrar PBS ile yıkandı.
6. Bu aşamada preparatlara LSAB-2 HRP sistemi uygulandı. İlk olarak 'large volume biotinylated goat anti-oplyvalen' 10 dakika uygulandı ve sonra PBS ile yıkandı. Daha sonra 'large valume streptavidin peroxidase' yine 10 dakika uygulanarak preparatlar PBS ile yıkandı.
7. 1 cc 'Dab subsrate' içerisine 2 damla 'Dab chromogen' olacak şekilde hazırlanan kromojen 20 dakika süre ile uygulandı.
8. Preparatlar çeşme suyu ile yıkandı.
9. Preparatlar yaklaşık 60 sn hematoksilen ile boyandıktan sonra tekrar çeşme suyunda yıkandı.
10. Preparatlar normal histokimyasal takipte olduğu gibi alkol ve ksilen serilerinden geçirilerek entellan ile kapatıldı.

3.6. İstatistiksel Analiz

Hasta grubu ve kontrol grubunun ölçümlerden elde edilen verilerin standart sapmaları ve aritmetik ortalamaları hesaplandı. Her iki grubumuz da normal dağılım gösterdiği için Minitab 17 programı kullanılarak parametrik t testi uygulandı. Testte güven aralığı %95 olarak kabul edildi.

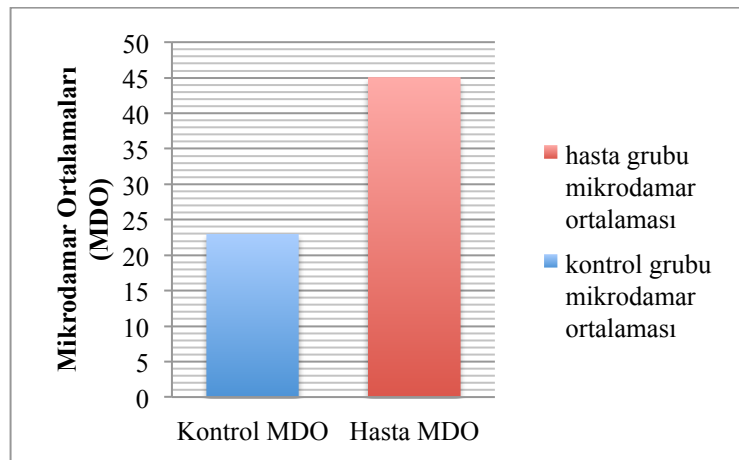
4. BULGULAR

Kontrol grubu normal ovaryum dokularında histolojik olarak damardan zengin medüller alanda damar yapılarında belirgin boyanma izlenirken, kortekste küçük damar yapılarında makul düzeyde boyanma görüldü (Resim 1, 2)

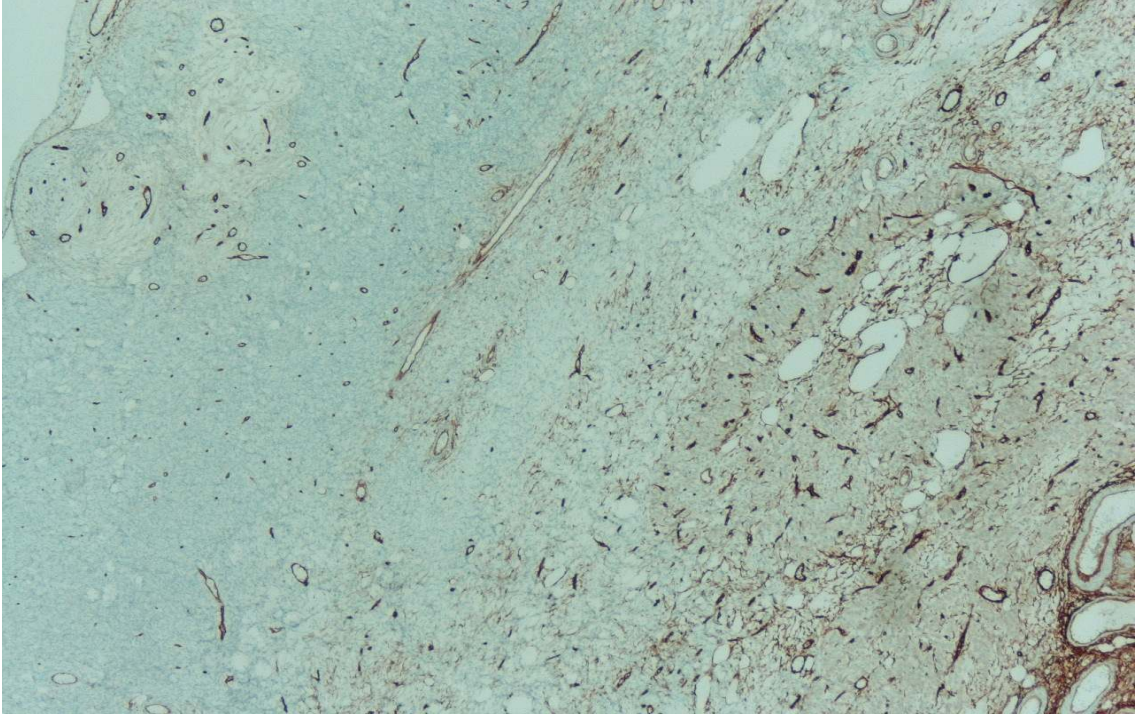
Endometriotik kist tanılı olguların Hematoksilen-Eozin (H&E) kesitlerde yapılan histopatolojik incelemesinde, endometrial bez epiteli ile örtülü kist duvarında epitel altında endometrium stroması veya stromal hemosiderin yüklü makrofajlar izlendi (Resim 3, 4).

Hyalinize, fibrotik kist duvarı komşuluğunda, kortikal ovaryum dokusu içeren kesitlere ve normal ovaryum dokularına, immünohistokimyasal olarak bir damar belirteci olan CD34 uygulandı. Lezyon komşuluğundaki kortikal ovaryum dokusunda belli belirsiz lümen içeren veya lümeni seçilemeyen mikro vasküler yapılarda artış izlendi (Resim 5, 6).

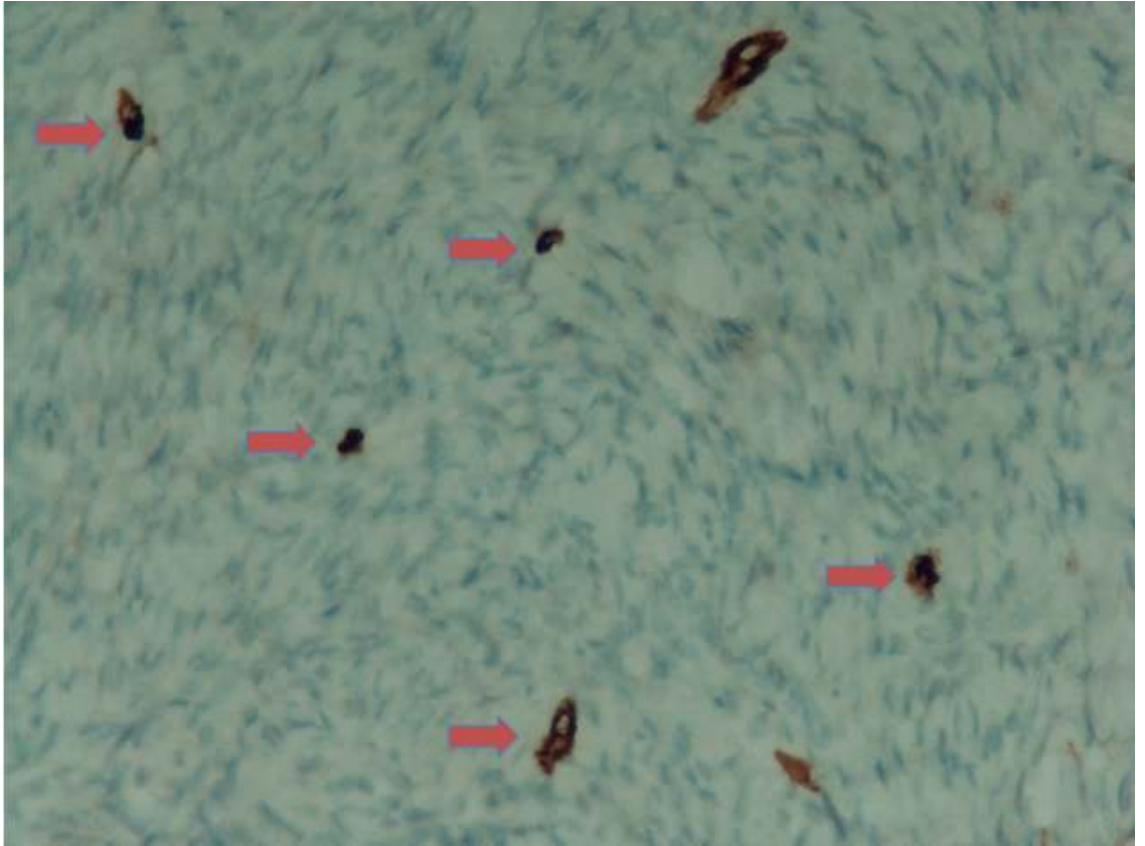
Kontrol grubunda mikrodamar ortalaması standart sapma değeri ile beraber 23 ± 8.05 ; endometriozisli grupta mikrodamar ortalaması 45 ± 11.06 olarak hesaplandı (Şekil 2) . Uygulanan istatistiksel yöntem sonucunda $p < 0.05$ değeri elde edildi. Buna göre endometriozis grubu ile kontrol grubu arasında damarlanmadaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



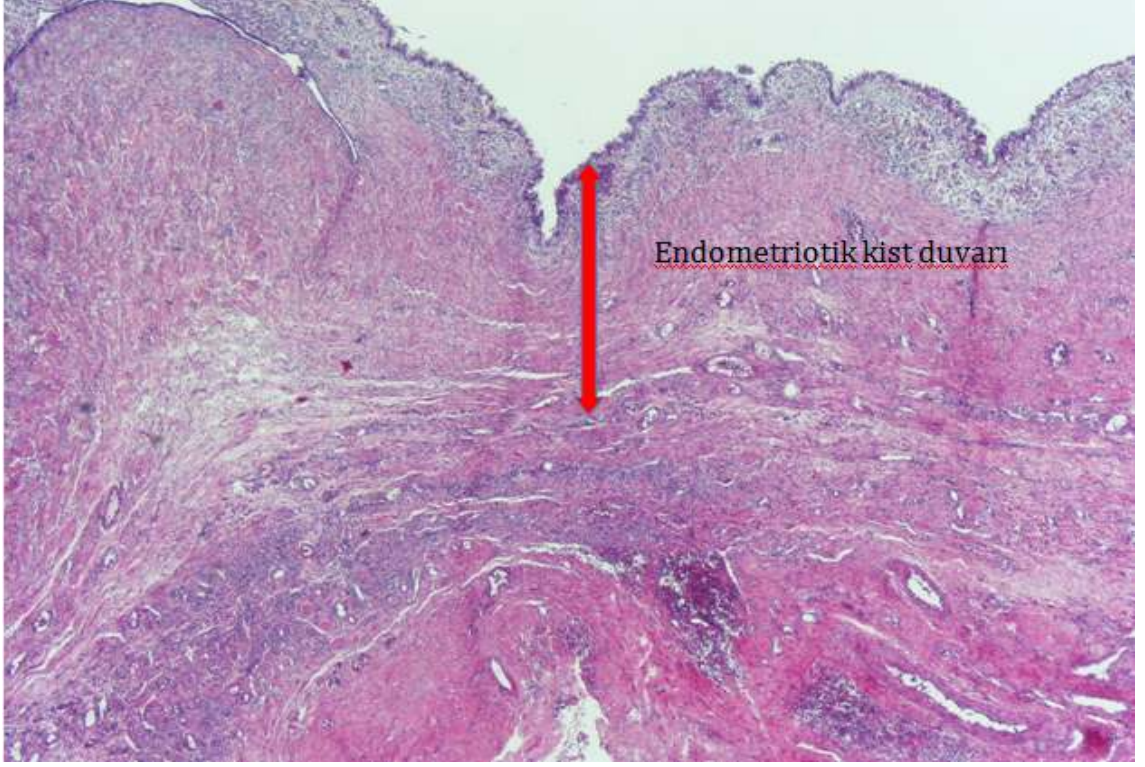
Şekil 2: Kontrol ve hasta grubu mikrodamar ortalaması.



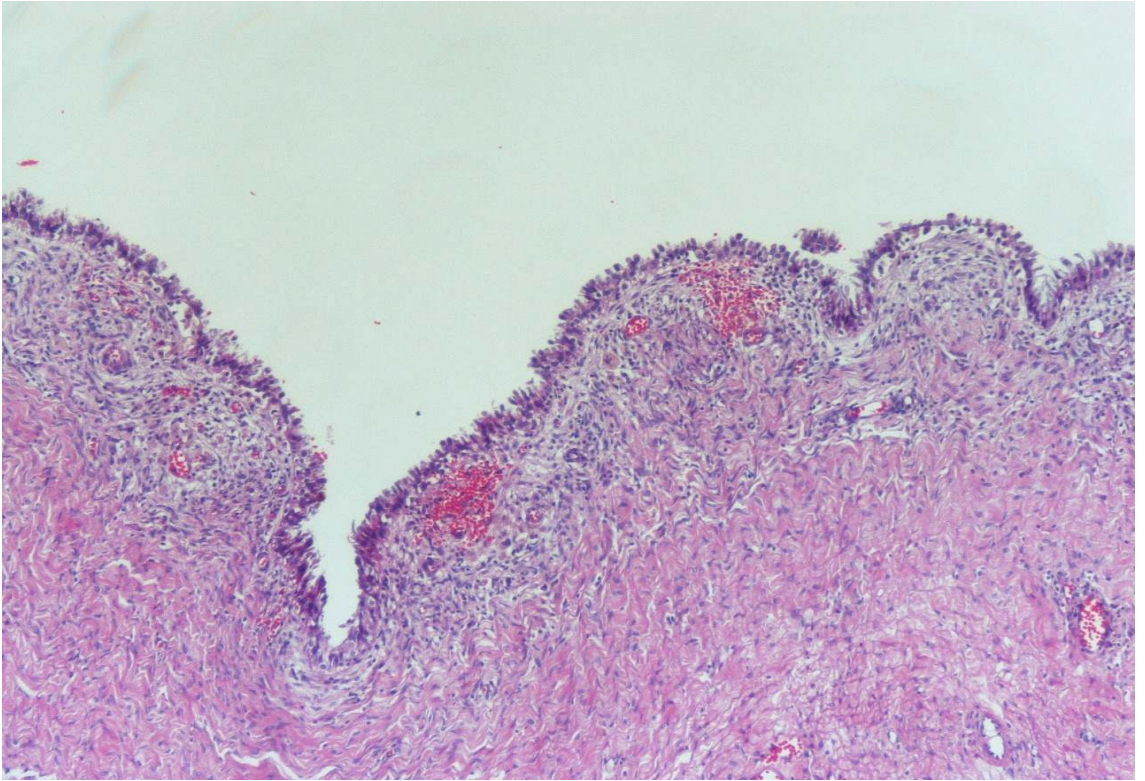
Resim 1: Kontrol grubu ovaryum dokusundaki vasküler yapılanmanın immunohistokimyasal belirteç ile görüntüsü, CD34 X10.



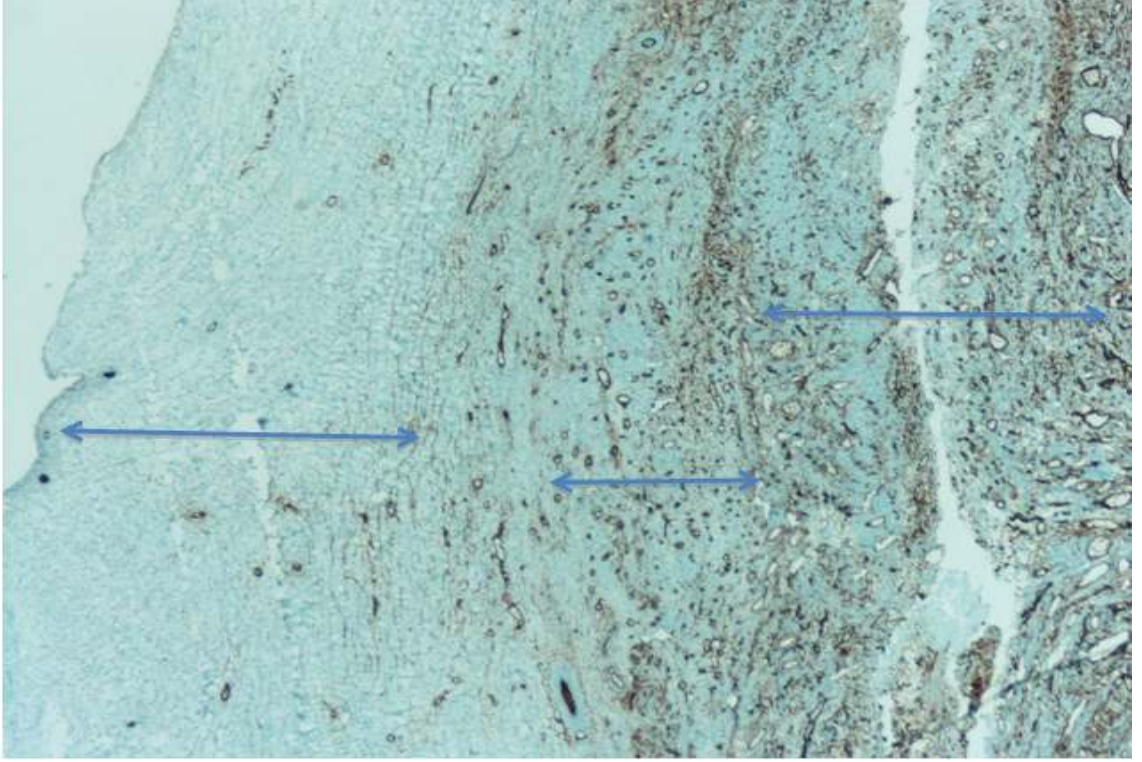
Resim 2: Kontrol grubu ovaryum dokusunda seyrek olarak izlenen mikrodamar yapıları, CD34 X40.



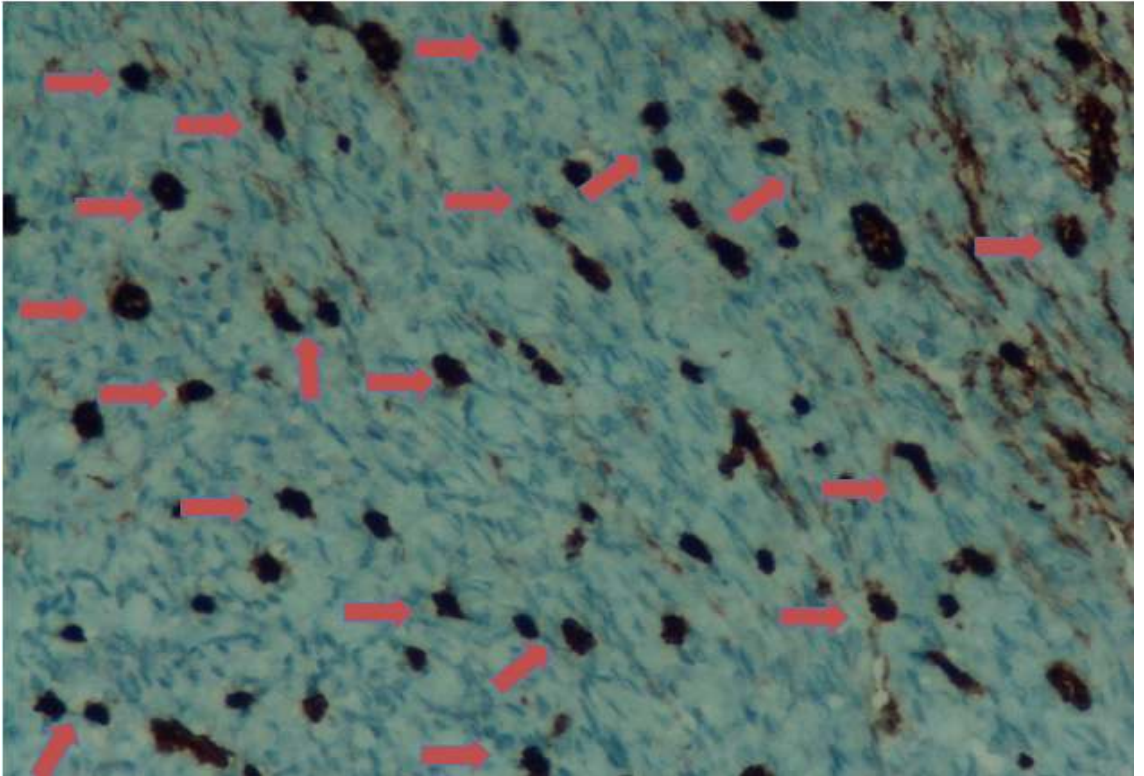
Resim 3: Endometrial bez ve stroma içeren endometriotik kist duvarı ve komşuluğundaki ovaryum stroması, H&E X4.



Resim 4: Endometrial tip epitel ile döşeli, subepitelyal mesafede endometrial stroma, stroma içerisinde hemosiderin yüklü makrofajlar bulunduran endometriotik kist cidarı, H&E X10.



Resim 5: Endometriotik kist ve komşuluğundaki ovaryum dokusundaki vasküler yapılanmanın immunohistokimyasal belirteç ile görüntüsü, CD34X40.



Resim 6: Endometriotik kist duvarı komşuluğundaki kortikal ovaryum dokusunda belirgin olarak artmış mikrodamar yapıları, CD34 X40.

5. TARTIŞMA

Histolojik olarak endometriozis endometrial bez ve stromanın uterus dışında yerleşmesidir. Pelvik organlar içinde endometriozisin en sık yerleştiği yerler ovaryumlardır. Ovaryumlardaki endometriozis, endometrioma (çikolata kisti) adını alır ve endometriotik odaklar burada kan ve hemosiderin ile dolu kitlelere neden olurlar (1, 17, 20, 65). Yapılan araştırmalarda açıkça görülmektedir ki; dünyada özellikle reproduktif çağıdaki kadın populasyonunda endometriozis oldukça sık rastlanan bir hastalıktır (2, 3, 66).

Kronik pelvik ağrı ve infertilitenin de eşlik ettiği endometriozis ile ilgili pek çok teori ileri sürülmesine rağmen patogenezi hala netlik kazanamamıştır. Bu yüzden hastalıkla ilgili daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Belirsizliğini hala koruyan endometriozisin gelişiminde anjiogenezin önemli bir basamak olduğu ve etiyopatogeneizde anjiogenez mekanizmasının kilit bir rol oynayabileceği düşünülmektedir. Endometriozis patogenezindeki tüm yeni bilgiler önemli klinik sonuçlar doğurabilir (3, 4, 5, 35, 48, 67).

Anjiyogenez mekanizmasının tarihçesine bakıldığında yaklaşık 100 yıl kadar önce tümör içerisindeki yeni damar gelişimlerinden bahsedildiği görülmektedir (68). 1971 yılında Folkman “tümör gelişimi anjiyogeneze bağımlıdır” sözü ile anjiyogenez konusunda asıl gelişim başlamıştır (69). 80’ li yılların ortalarında, bir araya getirilen bulgular gerçekten de tümörlerin anjiyogenezi uyardığını kanıtlamıştır (70).

Var olan damarlardan yeni damarların oluşumu olan anjiogenez, enflamasyon, yara iyileşmesi, immün reaksiyonlar, tümör büyümesi ve ilerlemesi için gereklidir. Karmaşık bir mekanizma ile gerçekleşen anjiogenez sürecinde, ekstraselüler matriks ve matriksi çevreleyen hücrelerden oluşan pek çok büyüme faktörü, sitokinler ve bunların reseptörleri rol oynar (35, 40, 71).

Varolan damarlardan yeni damarların oluşumu bir dizi seri işlemler sonucu meydana gelir. Bu işlemler aslında normal ovaryum foliküllerinin periodik olarak yeniden damarlanmasıyla ya da ovaryal tümör kitlelerinin damarlanmasıyla benzer süreçlerdir. Neovaskülarizasyondan önce, endotel hücreler sessiz formda bulunurlar. Yaklaşık olarak her 10 bin hücreden birisi ancak bölünmeye gider. Yeni damar oluşum süreci başladığında ise endotel hücrelerin dönüşüm hızı elli kat kadar artar.

Bu olaylar dizisi, ekstraselüler matriksin yeniden modellenmesini, proanjyogenik faktörlerin engellenmeden anjiyogenez sürecinin başlamasını gerektirir. Ekstraselüler matriksin degradasyonu sonucunda büyüme faktörleri ve birçok ekstraselüler matriks komponenti salınır ve bunlar endotel hücreleri uyarak tümör bölgelerinde yeniden yapılanmalarını sağlar. Endotel hücreler proliferer olup tübüler şekilde organize olurlar ve varolan damarlarla aralarında sıkı bağlantılar kurup birbirlerine eklenirler. Bu anjiyogenik olay stromada bulunan nonendotel hücrelerden salınan moleküllerle indüklenir ve sürdürülür. Fizyolojik anjiyogenez, kendi kendini endojen anjiyoinhibitörler ile sınırlar. Ancak bu denge tümör anjiyogenezinde bozulur. Tümör hücreleri anjiyogenezi başlatan düzenleyiciler salgırlar. Çünkü yeni damarlar büyümekte olan yapıya besin ve oksijen sağlarlar (36, 37, 72).

Endometriozis de benign bir tümör olarak gelişimi esnasında anjiogeneze gereksinim duymaktadır (3). Bu nedenle, endometrioziste anjiogenezin rolü bazı çalışmalarda araştırılmıştır. Endometriozis bu yönüyle kanser hastalıklarında görülen metastaz biçimlerine benzer bir davranış sergilemektedir. İmplantasyon teorisine göre endometrial odakların peritoneal implantasyonu için anjiogenez gereklidir (26, 73, 74).

Endometrial anjiogenez, diğer dokulardaki neovaskülarizasyonda olduğu gibi var olan damarlardan yeni damarların filizlenmesini gerektirmektedir. Bu karmaşık süreç ekstrasellüler matriksin proteolitik yıkımı, endotel hücrelerin proliferasyonu ve migrasyonu ve büyüyen kapiller tüplerin desteğini kapsar. Endometrium anjiogenez çalışmaları için iyi bir model olarak kullanılabilir (36, 37, 48, 50, 75).

Yapılan bir çalışmada, primat endometriumunda siklik vasküler değişiklikler, ilk olarak Markee' nin klasik deneyleri ile gösterilmiştir (75). Ayrıca Taylor ve ark. çalışmalarında, endometriyal epitelyal ve stromal hücrelerde anjiogenez belirteçleri saptamışlardır (75). Deneysel ve klinik olarak yürütölen çeşitli çalışmalarda endometriozis patogeneğinde anjiogenik faktörlerin önemi ortaya konmuştur (73-75). Endometriotik lezyonların oluşumunu göstermek için in vitro ve ex vivo deneysel hayvan modelleri de geliştirilmiştir. Geliştirilen modeller, anjiogenez ve anjiogenezi tetikleyen faktörlerin anlaşılmasına katkı sağlamıştır (76). Babunlarda, endometriozis dinamik bir süreç olarak karakterize edilmiştir. Yapılan çalışmada immünsüpresanlar ile muamele edilen ve kendiliğinden gelişen lezyonların sayı ve boyutlarındaki artış, hayvanın immünolojik durumunun hastalığın ilerlemesinde güçlü bir etkiye sahip

olduğunu göstermiştir (77). Rhesus cinsi maymunlardaki otopsi raporlarına göre, endometriozis gelişiminde yüksek estradiol seviyeleri ve genetik yatkınlık önemli bir risk faktörüdür (78). Fareler, endometrial dokularının çok küçük olmasından dolayı yaygın olarak kullanılmasa da Somigliana tarafından yapılan bir fare çalışması modelinde ektopik endometriumun neovaskülarizasyonu gösterilmiştir (79).

Primatlar, insanlara benzer bir üreme anatomisi, fizyolojisi ve endokronolojisi sunduğundan klinikte ilaçların test edilmesi ve çeşitli araştırmalar için daha uygun modellerdir. Hastalığa katılan farklı molekülleri ve mekanizmaları hayvan modellerinde incelemek farmakolojik testler açısından önem taşımaktadır. Ancak mevcut hayvan modellerinin hiçbirisi insandaki hastalığı tüm yönleri ile taklit etmekte başarılı değildir (80). Bundan dolayı endometriozisle ilgili insan çalışmaları daha büyük önem kazanmaktadır.

Endometriozisli hastalarda anjiogenezi uyaran faktörler üzerinde çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Endometriozisli hastalarda yükselen TNF-alfanın spermatozoon kalitesini düşürerek infertiliteye neden olabildiği in vitro bir çalışmada ifade edilmiştir (81). Sharpe-Timms ve ark.'nın bir çalışmasında ise IL-6 ve endometriozis arasındaki ilişki araştırılmıştır. Peritoneal sıvıda IL-6 konsantrasyonu kontrol grubu ile kıyaslandığında, endometriozis olgularında anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur. IL-6 düzeyleri daha fazla sayıda implantları olan kadınlarda da anlamlı düzeyde yüksektir (82).

İmplant ektopik endometriumun, yeni çevresinde hayatta kalabilmesi için yerleştiği doku üzerinde anjiogenezin tetiklenmesi gerekmektedir. Aktif yüzeysel endometriotik lezyonlar laparoskopide bol damarlanma gösteren yapıları sayesinde kolaylıkla tanınırlar. Yapılan klinik çalışmalarda endometriozisli hastaların peritoneal sıvısında anjiogenik faktörlerin arttığı gösterilmiştir (83).

Bizim çalışmamız endometriozisdeki anjiogenezi literatürünün gerek deneysel gerekse klinik olarak kısıtlı olması nedeni ile planlanmıştır. Üstelik hayvan modellerinin endometriozis anjiogenezi tam olarak yansıtamaması insan çalışmalarını daha önemli ve verimli hale getirmektedir. Biz de bu nedenle çalışmamızı endometriozisli kadınlar üzerinde dizayn ettik.

Kadın üreme sistemi, ritmik olarak değişen dinamik bir yapıya sahip olduğu için, anjiogenezin araştırılmasında, diğer normal yetişkin dokularda gerçekleşen

anjiogenezin, diferansiyon ve regresyonunu incelemek için uygun bir model sunabilecektir (84).

Ovaryan endometriozis olgularındaki anjiogenez miktarını, nonendometriozisli ovaryumlardaki anjiogenez miktarı ile immünohistokimyasal ve sayısal olarak kıyaslamak için planlandığımız çalışmamızda, mikrodamarlanmanın endometriozisli hastalarda arttığı saptandı (Resim 5, 6). Bu artış istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p<0.05$) , (Şekil 2).

Endometriozisli hastalarda mikrodamar miktarı ile ilgili literatür oldukça kısıtlıdır. Bundan dolayı daha kapsamlı morfometrik çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır .

Mikrodamar yoğunluğunun immünohistokimyasal olarak gösterilmesinde; CD31, CD34 (61, 62, 64), CD105 gibi markerlar kullanılmaktadır (85-88). Malik ve arkadaşları kolorektal karsinomada (89), İnda ve arkadaşları akciğer kanserinde (63) ve Mikalsen ve arkadaşları göğüs kanserli hastalarda (64) mikrodamar yoğunluğunu hesaplamak için CD34 markerı kullanmışlardır. Biz de çalışmamızda, düşük arka plan boyaması ile temiz bir zemin sağlaması ve mikrodamarlar için daha hassas bir boyama gerçekleştirmesi nedeni ile CD34 belirtecini tercih ettik. Çalışmamızda, endometriozisli hastalarda histopatolojik ve immünohistokimyasal olarak mikrodamar yoğunluğunun arttığı saptandı.

Bu sonuçlar ışığında, ciddi bir jinekolojik problem olan endometriozisin histopatogenezinde anjiogenezin aktif bir rolü olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Endometriozisin henüz kesin ve kalıcı bir tedavisi geliştirilememiştir. Tedavi protokollerinde, endometrioziste artan anjiogenezin kontrol altında tutulması önemli klinik faydalar sağlayabilecektir.

Bundan sonraki çalışmalarda, antianjiogenik ilaçların deneysel ve klinik olarak araştırılması tedavi protokollerine önemli katkılar sağlayabilir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Endometriozis, semptomları ve doğurduğu sonuçlar nedeni ile ciddi bir jinekolojik problemdir. Psikolojik ve sosyal hayatı olumsuz etkilemesi dışında özellikle infertilite olgularında sık görülmesi hastalığın önemini daha da arttırmaktadır. Sebep olduğu anatomik ve hormonal bozukluklar fertilitiyi olumsuz yönde etkilemektedir. Patogenezi hala netlik kazanamamış olmak ile beraber kalıcı bir tedavinin bulunmaması da hastalıkla ilgili diğer sorunlar arasındadır.

Biz yapmış olduğumuz histopatolojik çalışmada hastalığın patogenezinde anjiogenezin önemini mikroskobik olarak gösterdik. İmmünohistokimyasal çalışmamız sonucunda endometriozisli bir ovaryumda damar dansitesinin normal bir ovaryuma oranla belirgin bir şekilde arttığını somut olarak gözlemledik.

Son olarak, hastalığın tedavisinde antianjiogenik terapi uygulanması hayvan modellerinde yaygınlaştırılmalı ve insanlarda da medikal tedaviye yardımcı olabilecek şekilde kullanılmalıdır. İn vitro ve in vivo çalışmalar yaygınlaştırılmalıdır. Böylece özellikle infertilite hastalarında ciddi bir grubu etkileyen endometriozis sorunu tam anlamıyla ortadan kalkmasa da hastalığın prevalansında önemli derecede azalma olabilir. Anjiogenez faktörünü inhibe edici faktörler üzerinde çalışılması, hastalığın tedavisinde umut verici bir yaklaşım olabilir.

KAYNAKLAR

1. Mishra VV, Gaddagi RA, Aggarwal R, Choudary S, Sharma U, Patel U. Prevalence; characteristics and management of endometriosis amongst infertile women: a one year retrospective study. J Clin Diagn Res. 2015, 9(6):QC01-3.
2. Bulletti C, Coccia ME, Battistoni S, Borini A. Endometriosis and infertility. J Assist Reprod Genet. 2010, 27:441–447.
3. Mehedintu C, Plotogea MN, Ionescu S, Antonovici M. Endometriosis still a challenge. J Med Life. 2014, 15;7(3):349-57.
4. Rocha AL, Reis FM, Taylor RN. Angiogenesis and endometriosis. Obstet Gynecol Int. 2013, 2013:859619.
5. Wang N, Liu B, Liang L, Wu Y, Xie H, Huang J, Guo X, Tan J, Zhan X, Liu Y, Wang L, Ke P. Antiangiogenesis therapy of endometriosis using pamam as a gene vector in a noninvasive animal model. Biomed Res Int. 2014, 2014:546479.
6. Legan M. New marker of angiogenesis CD105 (endoglin): diagnostic, prognostic and therapeutic role. Radiol Oncol. 2005, 39(4): 253-9.
7. Snell RS. Klinik Anatomi. 6. Edisyon, Yıldırım M (Editör). Nobel Tıp Kitabevleri, 2004, s.330-335.
8. Gökmen GF. Sistemik Anatomi. İzmir Güven Kitabevi, 2003, s.565-575.
9. Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM. Tıp fakültesi öğrencileri için anatomi. Yıldırım M (Editör). Güneş Tıp Kitabevleri, 2011, s.455-458.
10. Junqueira LC, Carneiro J, Temel histoloji text&atlas, Solakoğlu S, Aytekin Y (Editörler). Nobel Tıp Kitabevleri, 2009, s.840-850.
11. Gartner LP, Hiatt JL. Renkli histoloji atlası. 4. Baskı Dağdeviren A, Müftüoğlu S, Karabay G (Editörler). Güneş Tıp Kitabevleri, 2009, s.360-362.
12. William K, Ovalle Partick C. Netter temel histoloji. Müftüoğlu S, Kaymaz F, Atilla P (Editörler). Güneş Tıp Kitabevleri, 2009, s.412-417.

13. Ross MH, Pawlina W. Histoloji konu anlatımı ve atlas ilişkili hücre biyolojisi ve moleküler biyoloji ile. Baykal B (Editör). Palme Yayıncılık. 2013, s.848-853.
14. Mescher AL. Junquaeria's basic histology text&atlas. 13nd Ed. 2013, p.449-465.
15. Moore KT, Persaud TVN. Klinik yönleriyle insan embriyolojisi. Dalçık H, Yıldırım M (Editörler). Nobel Tıp Kitabevleri. 2009, s.21-26.
16. Sadler TW. Langman' s Medical Embriyology. Taylor C (Editör). 12nd Ed. 2012, p.29-42.
17. Seracchioli R, Montanari G, Mabrouk M, Nassif J. Endometriosis: novel models, diagnosis, and treatment. Biomed Res Int. 2014, 2014:140413.
18. Sampson JA. Metastatic or embolic endometriosis, due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the venous circulation. Am J Pathol. 1927 3(2):93-110.43.
19. Cozzolino M, Magnolfi S, Corioni S, Moncini D, Mattei A. Abdominal wall endometriosis on the right port site after laparoscopy: case report and literature review. Ochsner J. 2015, 15(3):251-5.
20. Farquhar CM. Extracts from the "clinical evidence" endometriosis. BMJ. 2000, 320(7247):1449-52.
21. Fadhlou A, Bouquet de la Jolinerie J, Feki A. Endometriosis and infertility: how and when to treat? Front Surg. 2014, 2;1:24.
22. Nazni P. Association of western diet & lifestyle with decreased fertility. Indian J Med Res. 2014, 140:S78-81.
23. Gianaroli L, Racowsky C, Geraedts J, Cedars M, Makrigiannakis A, Lobo R. Best practices of ASRM and ESHRE: a journey through reproductive medicine. Hum Reprod. 2012, 27(12):3365-79.
24. Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj SG, Talbert LM. Retrograd menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. Obstet Gynecol. 1984; 64: 151-4.
25. Vinatier D, Orazi G, Cosson M, Dufour P. Theories of endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2001, 96(1):21-34.

26. Viganò P, Parazzini F, Somigliana E, Vercellini P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004, 18(2):177-200.
27. Machairiotis N, Stylianaki A, Dryllis G, Zarogoulidis P, Kouroutou P, Tsiamis N, Katsikogiannis N, Sarika E, Courcoutsakis N, Tsiouda T, Gschwendtner A, Zarogoulidis K, Sakkas L, Baliaka A, Machairiotis C. Extrapelvic endometriosis: a rare or an under diagnosed condition?. *Diagn Pathol.* 2013, 2;8:194.
28. Vignali M, Infantino M, Matrone R, Chiodo I, Somigliana E, Busacca M, Viganò P. Endometriosis: novel etiopathogenetic concepts and clinical perspectives. *Fertil Steril.* 2002, 78(4):665-78.
29. Fianu S, Ingelman-Sundberg A, Nasiell K, Rosen J, Vaclavinkova V. Surgical treatment of post abortum endometriosis of the bladder and postoperative bladder function. *Scand J Urol Nephrol.* 1980, 14(2):151-5.
30. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril.* 2012, 98(3):511-9.
31. Sourial S, Tempest N, Hapangama DK. Theories on the pathogenesis of endometriosis. *Int J Reprod Med.* 2014, 2014:179515.
32. Fjerbaek A, Knudsen UB. Endometriosis, dysmenorrhea and diet what is the evidence?. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007, 132(2): 140-7.
33. Parazzini F, Chiaffarino F, Surace M, Chatenoud L, Cipriani S, Chiantera V, Benzi G, Fedele L. Selected food intake and risk of endometriosis. *Hum Reprod.* 2004, 19(8):1755-9.
34. Yang JZ, Agarwal SK, Foster WG. Subchronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin modulates the pathophysiology of endometriosis in the cynomolgus monkey. *Toxicol Sci.* 2000, 56(2): 374-81.
35. Dhesi AS, Morelli SS. Endometriosis: a role for stem cells. *Womens Health (Lond Engl).* 2015, 11(1):35-49.
36. Becker CM, D'Amato RJ. Angiogenesis and antiangiogenic therapy in endometriosis. *Microvasc Res.* 2007, 74(2-3):121-30.

37. Kerbel RS. Tumor angiogenesis: past, present and the near future. *Carcinogenesis*. 2000, 21: 505- 515.
38. Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. *Nat Med*. 2003, 9: 653- 660.
39. Burri PH, Djonov V. Intussusceptive angiogenesis – the alternative to capillary sprouting. *Mol Aspects Med*. 2002, 23:S1-27.
40. Poon RT, Fan ST, Wong J. Clinical significance of angiogenesis in gastrointestinal cancers. *Ann Surg*. 2003, 238: 9-28.
41. Stone J, Itin A, Alon T, Pe'er J, Gnessin H, Chan-Ling T, Keshet E. Development of retinal vasculature is mediated by hypoxia-induced vascular endothelial growth factor (VEGF) expression by neuroglia. *J Neurosci*. 1995, 15: 4738- 4747.
42. Stacker SA, Caesar C, Baldwin ME et al. VEGF-D promotes the metastatic spread of tumor cells via the lymphatics. *Nat Med*. 2001, 7: 186-91.
43. Herbst RS. Review of epidermal growth factor receptor biology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004, 59: 21-6
44. Plendl J. Angiogenesis and vascular regression in the ovary. *Anat Histol Embryol*. 2000, 29(5):257-66.
45. Steiling H, Werner S. Fibroblast growth factors: Key players in epithelial morphogenesis, repair and cytoprotection. *Curr Opin Biotechnol*. 2003, 14: 533- 537.
46. Distler JH, Hirth A, Kurowska-Stolarska M, Gay RE, Gay S, Distler O. Angiogenic and angiostatic factors in the molecular control of angiogenesis. *J Nucl Med*. 2003, 47: 149- 161.
47. Nap AW, Griffioen AW, Dunselman GA, Bouma-Ter Steege JC, Thijssen VL. Antiangiogenesis therapy for endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004, 89(3):1089-95.
48. Becker CM, Wright RD, Satchi-Fainaro R, Funakoshi T, Folkman J, Kung AL, D'Amato RJ. A novel noninvasive model of endometriosis for monitoring the efficacy of antiangiogenic therapy. *Am J Pathol*. 2006, 168(6):2074-84.

49. Laschke MW, Menger MD. In vitro and in vivo approaches to study angiogenesis in the pathophysiology and therapy of endometriosis. *Hum Reprod Update*. 2007, 13(4):331-42.
50. Groothuis PG, Nap AW, Winterhager E, Grümmer R. Vascular development in endometriosis. *Angiogenesis*. 2005, 8(2):147-56.
51. Brosens J, Timmerman D, Starzinski-Powitz A, Brosens I. Noninvasive diagnosis of endometriosis: the role of imaging markers. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2003, 30(1):95-114.
52. Harada T, Kubota T, Aso T. Usefulness of CA19-9 versus CA125 for the diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril*. 2002, 78(4):733-9.
53. Esenler İ, Zeyneloğlu HB. Adolesan dönemde endometriozis 2006, *Cilt: 3 Sayı: 5* Sayfa: 331-337.
54. Huang HY. Medical treatment of endometriosis. *Chang Gung Med J*. 2008, 31(5):431-40.
55. Bloski T, Pierson R. Endometriosis and chronic pelvic pain: unraveling the mystery behind this complex condition. *Nurs Womens Health*. 2008, 12(5):382-95.
56. Gambadauro P, Campo V, Campo S. How predictable is the operative time of laparoscopic surgery for ovarian endometrioma?. *Minim Invasive Surg*. 2015, 2015:702631.
57. Kaponis A, Taniguchi F, Azuma Y, Deura I, Vitsas C, Decavalas GO, Harada T. Current treatment of endometrioma. *Obstet Gynecol Surv*. 2015, 70(3):183-95.
58. Xu B, Guo N, Zhang XM, Shi W, Tong XH, Iqbal F, Liu YS. Oocyte quality is decreased in women with minimal or mild endometriosis. *Sci Rep*. 2015, 29;5:10779.
59. Surrey ES. Endometriosis-related infertility: the role of assisted reproductive technologies. *Biomed Res Int*. 2015, 2015:482959.
60. Dabbs DJ. Immunohistochemical protocols: back to the future. *Am J Clin Pathol*. 2008, 129(3):355-6.

61. Murga M, Yao L, Tosato G. Derivation of endothelial cells from CD34- umbilical cord blood. *Stem Cells*. 2004, 22(3):385-95.
62. Mazur G, Wrobel T, Dziegiel P, Jelen M, Kuliczowski K, Zabel M. Angiogenesis measured by expression of CD34 antigen in lymph nodes of patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Folia Histochem Cytobiol*. 2004, 42(4):241-3.
63. Inda AM, Andrini LB, Garcia MN, Garcia AL, Fernandez Blanco A, Furnus CC, Galletti SM, Prad GD, Errecalde AL. Evaluation of angiogenesis with the expression of VEGF and CD34 in human non-small cell lung cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2007, 26(3):375-8.
64. Mikalsen LT, Dhakal HP, Bruland OS, Nesland JM, Olsen DR. Quantification of angiogenesis in breast cancer by automated vessel identification in CD34 immunohistochemical sections. *Anticancer Res*. 2011, 31(12):4053-60.
65. Mihmanli V, Özkan T, Genç S, Çetinkaya N, Uçtaş H. Endometriosis of episiotomy scar: a case report. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2015, 42(4):543-4.
66. Reis FM, Petraglia F, Taylor RN. Endometriosis: hormone regulation and clinical consequences of chemotaxis and apoptosis. *Hum Reprod Update*. 2013, 19(4):406-18.
67. Signorile PG, Baldi A. Endometriosis: new concepts in the pathogenesis. *Int J Biochem Cell Biol*. 2010, 42(6):778-70.
68. Konukoğlu D, Turhan MS. Anjiogenezin temel moleküler mekanizmaları ve tümör anjiogenezi. *Cerrahpaşa tıp dergisi*. 2005, Cilt (Sayı) 36(1) s.45-46
69. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med*. 1971, 285: 1182-1186.
70. Chodak GW, Haudenschild C, Gittes FF, Folkman J. Angiogenic activity as a marker of neoplastic and preneoplastic lesions of the human bladder. *Ann Surg*. 1980, 192: 762-771.
71. Lawrence WT, Diegelmann RF. Growth factors in wound healing. *Clin Dermatol*. 1994, 12: 157- 169.

72. Brown MR, Blanchette JO, Kohn EC. Angiogenesis in ovarian cancer. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2000, 14(6):901-18.
73. Bruner-Tran KL, Zhang Z, Eisenberg E, Winneker RC, Osteen KG. Down- regulation of endometrial matrix metalloproteinase-3 and -7 expression in vitro and therapeutic regression of experimental endometriosis in vivo by a novel nonsteroidal progesterone receptor agonist, tanaproget. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006, 91(4):1554-60.
74. Nisolle M, Casanas-Roux F, Anaf V, Mine JM, Donnez J. Morphometric study of the stromal vascularization in peritoneal endometriosis. *Fertil Steril.* 1993, 59(3):681-4.
75. Taylor RN, Lebovic DI, Hornung D, Mueller MD. Endocrine and paracrine regulation of endometrial angiogenesis. *Ann N Y Acad Sci.* 2001, 943:109-21.
76. Edwards AK, Nakamura DS, Virani S, Wessels JM, Tayade C. Animal models for anti-angiogenic therapy in endometriosis. *J Reprod Immunol.* 2013, 97(1):85-94.
77. D'Hooghe TM, Bambra CS, De Jonge I, Lauweryns JM, Koninckx PR. The prevalence of spontaneous endometriosis in the baboon (*Papio anubis*, *Papio cynocephalus*) increases with the duration of captivity. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1996, 75, 98–101.
78. Hadfield RM, Yudkin PL, Coe C, Scheffler J, Uno H, Barlow DH. Risk factors for endometriosis in the rhesus monkey (*Macaca mulatta*): a case-control study. *Hum. Reprod Update.* 1997, 3(2):109–115.
79. Somigliana E, Viganò P, Rossi G, Carinelli S, Vignali M, Panina- Bordignon P. Endometrial ability to implant in ectopic sites can be prevented by interleukin-12 in a murine model of endometriosis. *Hum Reprod.* 1999, 14(12):2944-50.
80. Tirado-Gonzalez I, Barrientos G, Tariverdian N, Arck PC, Garcia MG, Klapp BF, Blois SM. Endometriosis research: animal models for the study of a complex disease. *J Reprod Immunol.* 2010, 86(2):141-7.
81. Said TM, Agarwal A, Falcone T, Sharma RK, Bedaiwy MA, Li L. Infliximab may reverse the toxic effects induced by tumor necrosis factor alpha in human spermatozoa: an in vitro model. *Fertil Steril.* 2005, 83:1665-73.
82. Sharpe-Timms KL, Piva M, Ricke EA, Surewicz K, Zhang YL, Zimmer RL.

- Endometriotic lesions synthesize and secrete a haptoglobin-like protein. *Biol Reprod.* 1998, 58:988-94.
83. Vercellini P, Somigliana E, Vigano P, Abbiati A, Daguati R, Crosignani PG. Endometriosis: current and future medical therapies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008, 22(2):275-306.
 84. Redmer DA, Reynolds LP. Angiogenesis in the ovary. *Rev Reprod.* 1996, 1(3):182-92.
 85. Ciordea CD, Jung I, Gurzu S, Kövecsi A, Turdean SG, Bara T. Correlation of angiogenesis with other immunohistochemical markers in cutaneous basal and squamous cell carcinomas. *Rom J Morphol Embryol.* 2015, 56(2):665-70.
 86. Paschoal JP, Bernardo V, Canedo NH, Ribeiro OD, Caroli-Bottino A, Pannain VL. Microvascular density of regenerative nodule to small hepatocellular carcinoma by automated analysis using CD105 and CD34 immunoexpression. *BMC Cancer.* 2014, 7; 14:72.
 87. Afshar Moghaddam N, Mahsuni P, Taheri D. Evaluation of endoglin as an angiogenesis marker in glioblastoma. *Iran J Pathol.* 2015, 10(2):89-96.
 88. Liu F, Wang L, Zhang XX, Min SY, Liu YX, Zuo Z, Jin ZX, Zhu ZL. Vascular endothelial growth factor receptor-2 inhibitor cediranib causes regression of endometriotic lesions in a rat model. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015, 1;8(2):1165-74.
 89. Malik CA, Mishra RN, Fanthome CB, Rao R, Patrikar SR. Role of CD34, vascular endothelial growth factor, and p53 in neoangiogenesis as correlated with stage of disease in colorectal carcinoma. *MJAI.* 2011, 67:320-325.

EK

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Endometriozisli Hastalarda Overlerin Histolojik İncelenmesi*
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	117

KARAR BİLGİLERİ	DIĞER:	☐	
	Karar No: 24.03.2014/117	Tarih: 24.03.2014	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.		
	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BASKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ	FARMAKOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof. Dr. Ercan SIVASLI	PEDİATRİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof. Dr. Mehmet KESKİN	PEDİATRİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof. Dr. Feridun IŞIK	GÖĞÜS CERRAHI	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof. Dr. İlker SEÇKİNER	ÜROLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Doç. Dr. Bünyamin KISACIK	İÇ HASTALIKLARI	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Doç. Dr. Yasemin ZER	MİKROBİYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Doç. Dr. Beyhan CENGİZ	FİZYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Yrd. Doç. Dr. Kemal ÜSTÜN	DIŞ HEKİMLİĞİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Doç. Dr. Seval KUL	BIYOİSTATİSTİK	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Uzm. Dr. Cahide EİFORHAN	FARMAKOLOJİ	Gaziantep İl Sağlık Müdürlüğü	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Eyüp ÇELİK	AVUKAT	Gaziantep Barosu	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Baha Günhan GÜNGÖRDÜ	İNŞ. MÜH. (sivil üye)	GASKİ	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	

*: Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

Elden teslim aldım.

DİLARA AKGÖL

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Endometriozisli Hastalarda Overlerin Histolojik İncelenmesi*
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	117

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimler Fakültesi 2. Kat Şehitkamil/Gaziantep
	TELEFON	0342 360 07 53 / 77704
	FAKS	0342 360 39 27
	E-POSTA	gaunetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Yrd.Doç.Dr.Ayhan Eralp			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Histoloji ve Embriyoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
İlaç dışı klinik araştırma		☐			
		Diğer ise belirtiniz			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama		
	SİGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐				
	BIYOKİMYA MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr.Belgin ALAŞEHİRLİ

İmza:

*Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

ÖZGEÇMİŞ

Araştırmacı 1989 yılında Gaziantep’ de doğmuştur. Orta okul ve lise eğitimini Özel Sanko Okulları’ nda tamamlamıştır. 2013 yılında Gaziantep Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü’ nden mezun olmuştur. Aynı yıl Gaziantep Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı yüksek lisans programına başlamış ve 2015 yılında eğitimini tamamlamıştır.